

Die Therapeutische Apherese - der Einsatz innovativer extrakorporaler Therapieverfahren

Vorwort

Der Begriff *Therapeutische Apherese* bezeichnet allgemein medizinische Verfahren, deren Therapieeffekt auf der Elimination von Bestandteilen des Blutes besteht. Die Elimination erfolgt außerhalb des Körpers in einem extrakorporalen Kreislauf. Die Dialyse, im allgemeinen Sprachgebrauch als "künstliche Niere" bezeichnet, ist das bekannteste extrakorporale Blutreinigungsverfahren. Bei einer Reihe anderer Erkrankungen haben Erkenntnisse über die zugrunde liegenden Entstehungsmechanismen zur Entwicklung spezieller und innovativer extrakorporaler Blutreinigungsverfahren geführt, die gezielt Substanzen entfernen und dadurch das Krankheitsgeschehen positiv beeinflussen.

Historisch bedingt wird die *Therapeutische Apherese* häufig mit der Plasmapherese bzw. dem Plasmaaustausch gleichgesetzt, dessen Grundlagen bereits um 1940 gelegt wurden. Angesichts der modernen, auf hohem technischen Standard ausgereiften selektiven Blutreinigungs- und Plasmatherapieverfahren ist der klassische Plasmaaustausch in vielen Bereichen aber heute nicht mehr angezeigt. Jüngste Untersuchungen zur Pathophysiologie und Behandlungsergebnisse haben der *Therapeutischen Apherese* - man muss sagen wieder - vermehrt Aufmerksamkeit zuteil werden lassen. Vier große Einsatzgebiete lassen sich zusammenfassen: die Behandlung von schweren Fettstoffwechselerkrankungen, die Behandlung von (Auto-)Immunerkrankungen, die Behandlung von Mikrozirkulationsstörungen und die Toxinelimination.

Die extrakorporalen Verfahren der *Therapeutischen Apherese* erfordern im Gegensatz zu den meisten fachspezifischen Behandlungsarten in vielen Fällen die langfristige Kooperation eines Spezialisten für die Grunderkrankung mit dem Spezialisten, der die Therapie durchführt. Diese Rahmenbedingungen entsprechen nicht der aktuellen ärztlichen Routine, weder bezogen auf die klinische Praxis noch bezogen auf Fragen der Vergütung. Der Einsatz der *Therapeutischen Apherese* muss die Anforderungen der *Evidence-Based-Medicine* erfüllen. Klinische Studien geben die Richtung des therapeutischen Handelns vor. Andererseits kann nicht überall dort ein Verzicht auf Handeln stattfinden, wo rational, auf der Grundlage etablierter pathogenetischer Erkenntnisse entwickelte und sicher einsetzbare Therapieansätze zur Verfügung stehen, die vorhandenen Studien aber noch nicht alle möglichen Fragen beantworten.

Die *Therapeutische Apherese* bietet für eine Vielzahl medizinischer Fachdisziplinen die Möglichkeit, das Ziel einer individuell optimal angepassten, gut verträglichen Therapie zu verwirklichen. Der Bundesverband Medizintechnologie e.V. (BVMed) hat daher den Fachbereich "Therapeutische Apherese" (FBTA) gegründet, um auch dem Bemühen der in diesem Gebiet tätigen Unternehmen ein Forum zu geben, eine wissenschaftlich fundierte Indikationsstellung und höchstmögliche Qualitätssicherung der Therapeutischen Apherese unabhängig von der Konkurrenz einzelner Methoden zu erarbeiten und kontinuierlich weiterzuentwickeln.

Wiesbaden, im Februar 2001

Inhalt

	Seite
Vorwort	1
1. Beschreibung der LDL-Apherese	3
1.1 Einführung	3
1.2 Einsatzgebiete der LDL-Apherese	3
1.3 Beschreibung der Hypercholesterinämie	3
2. Beschreibung der Immunapherese	5
2.1 Einführung	5
2.2 Einsatzgebiete der Immunapherese	5
2.3 Immunapherese (Cellsorption) bei Colitis ulcerosa	5
2.4 Immunadsorption bei Hemmkörper-Hämophilie	6
2.5 Immunadsorption bei Dilatativer Cardiomyopathie (DCM)	7
2.6 Immunadsorption bei Myasthenia gravis	9
2.7 Immunadsorption bei Rheumatoider Arthritis	10
2.8 Immunapherese in der Transplantationsmedizin	11
3. Beschreibung der Fibrinogen-Apherese	12
3.1 Einführung	12
3.2 Einsatzgebiete der Fibrinogen-Apherese	12
3.3 Fibrinogen-Apherese beim ischämischen Diabetischen Fuß Syndrom (DFS)	12
3.4 Fibrinogen-Apherese beim Hörsturz	14
3.5 Rheopherese bei altersabhängiger Makuladegeneration (AMD)	15
4. Beschreibung der Toxinapherese	16
4.1 Einführung	16
4.2 Einsatzgebiete der Toxinapherese	16
4.3 Toxinapherese bei akuten Vergiftungen	16
4.4 Toxinapherese zur leberunterstützenden Therapie	17
4.5 Toxinapherese bei Sepsis	19
5. Ausblick	21
Literaturverzeichnis	22
Glossar	26
Mitglieder des Fachbereichs "Therapeutische Apherese" (FBTA)	29

1. Beschreibung der LDL-Apherese

1.1 Einführung

Bei der LDL-Apherese handelt es sich um ein extrakorporales Blutreinigungsverfahren, bei dem LDL-Cholesterin und weitere Risikofaktoren der Atherosklerose (Gefäßverkalkung) entfernt werden.

Dabei wird der Patient z. B. über eine Armvene mit dem entsprechenden System verbunden. Das Blut wird dem Patienten kontinuierlich entnommen, gereinigt und unmittelbar wieder zurückgeführt.

1.2 Einsatzgebiete der LDL-Apherese

Die LDL-Apherese wird bei schweren Formen der Hypercholesterinämie eingesetzt, bei welchen der LDL-Cholesterin-Zielwert durch diätetische Maßnahmen und medikamentöse Therapie nicht erreicht werden kann. Diese Zielwerte wurden durch die Europäische Atherosklerose Gesellschaft (EAS) definiert:

Risikoprofil	Zielwerte in mg/dl	
	Gesamtcholesterin	LDL-Cholesterin
Gering erhöhtes Risiko Cholesterin vor Therapie 200 - 300 mg/dl und keine weiteren Risikofaktoren und Gesamtcholesterin/HDL-Cholesterin-Verhältnis 4,5-5,0 mg/dl	< 240	< 160
Mäßig erhöhtes Risiko Cholesterin vor Therapie 200 - 300 mg/dl und ein zusätzlicher Risikofaktor oder HDL-Cholesterin < 39 mg/dl	< 200	< 130
Stark erhöhtes Risiko Koronare Herzerkrankung oder periphere arterielle Verschlusskrankheit oder familiäre Hypercholesterinämie oder Gesamtcholesterin > 300 mg/dl oder Serum-Cholesterin 200 - 300 mg/dl und zwei weitere Risikofaktoren oder ein sehr schwerer anderer Risikofaktor	< 180	< 100

Tabelle: Empfehlungen der Europäischen Atherosklerose Gesellschaft, 1999

1.3 Beschreibung der Hypercholesterinämie-Arten

Eine zentrale Rolle in der Entwicklung kardiovaskulärer Erkrankungen, nach wie vor die Haupttodesursache in der Bundesrepublik Deutschland, spielen vor allem erhöhte LDL-Cholesterinkonzentrationen. Bei der schweren Hypercholesterinämie, wie der genetisch bedingten, familiären Hypercholesterinämie (FH) liegen extrem erhöhte LDL-Cholesterinwerte im Blut vor.

Ursache ist das vollständige (homozygote Form) oder teilweise (heterozygote Form) Fehlen der LDL-Rezeptoren. Als Folge des gestörten LDL-Stoffwechsels liegen bei der homozygoten Form die LDL-Cholesterinwerte zwischen 600 und 1.500 mg/dl, bei der heterozygoten Form zwischen 250 und 600 mg/dl. Ähnlich hohe Konzentrationen treten jedoch auch bei vielen sekundären Hypercholesterinämien auf.

Epidemiologie

Die wichtigste Form der schweren Hypercholesterinämie stellt die bereits erwähnte FH dar. Für die homozygote Form wird eine Häufigkeit von 1:1.000.000 angegeben. Für die heterozygote Form findet sich bei 500 Personen ein Betroffener. Daneben gibt es eine ganze Reihe von polygenetischen Hypercholesterinämien.

Therapie und Wirksamkeit

Wenn eine Umstellung des Lebensstils und der Ernährung nicht ausreicht, um den Cholesterinwert zu senken, sind lipidsenkende Medikamente indiziert. Mit den wirksamsten Medikamenten (CSE-Hemmern) können heute Reduktionen der Cholesterinwerte um 60 % und mehr erzielt werden. Bei der schweren Hypercholesterinämie kann das Therapieziel jedoch in vielen Fällen auch mit einer medikamentösen Kombinationstherapie nicht erreicht werden.

Nach den BUB-Richtlinien besteht die Indikation für die extrakorporale LDL-Elimination zur:

- a) Primärprävention bei Patienten mit familiärer Hypercholesterinämie in homozygoter Ausprägung sowie
- b) Sekundärprävention bei Patienten mit schwerer Hypercholesterinämie, bei denen unter einer über mindestens sechs Monate dokumentierten, maximalen diätetischen und medikamentösen Therapie das LDL-Cholesterin nicht ausreichend gesenkt werden kann.

In die Indikationsstellung fließt dabei das Gesamtrisikoprofil des Patienten unter Berücksichtigung der aktuellen Empfehlungen der wissenschaftlichen Fachgesellschaften mit ein (Tabelle). Das Gesamtrisikoprofil schließt unter anderem das Vorliegen einer positiven Familienanamnese für eine koronare Herzerkrankung oder eine koronarangiographisch dokumentierte, klinisch relevante Herzerkrankung ein. Ferner sind u. a. erhöhte Lp(a)- und Fibrinogen-Werte, ein niedriges HDL-Cholesterin, arterieller Hypertonus und Diabetes mellitus zu berücksichtigen.

Mit allen heute zugelassenen LDL-Apherese-Verfahren können die empfohlenen Zielwerte der Fachgesellschaften (Tabelle) bei den o. a. Patienten zuverlässig erreicht werden. Durch die Senkung des LDL-Cholesterins wird die Häufigkeit schwerer kardialer Ereignisse reduziert.

Vergütungssituation

Die Durchführung der LDL-Apherese ist in vielen europäischen Ländern fest etabliert. In der Bundesrepublik Deutschland besteht bei Erfüllung der BUB-Richtlinien generell ein Vergütungsanspruch.

2. Beschreibung der Immunapherese

2.1 Einführung

Bei der Immunapherese handelt es sich um ein extrakorporales Blutreinigungsverfahren, bei dem **Bestandteile des Immunsystems** (z. B. Antikörper oder Zellen) gezielt aus dem Blut entfernt werden. Die Immunapherese wird eingesetzt bei Erkrankungen, bei deren Entstehung eine Störung des Immunsystems ursächlich oder beteiligt ist.

Dabei wird der Patient z. B. über eine Armvene mit dem entsprechenden System verbunden. Das Blut wird dem Patienten kontinuierlich entnommen, gereinigt und unmittelbar wieder zurückgeführt.

2.2 Einsatzgebiete der Immunapherese

Für die Behandlung von immunologischen Erkrankungen ist eine kausale medikamentöse Therapie derzeit nicht möglich. Immunsuppressive Maßnahmen (Unterdrückung des Immunsystems) und die rein symptomatische Behandlung verlaufen häufig unbefriedigend und sind mit Nebenwirkungen und hohen Kosten verbunden. In diese therapeutische Lücke tritt die Immunapherese als gut verträgliche, wirksame und wirtschaftliche Therapie.

In den folgenden Indikationsgebieten finden sich dafür eindruckliche Beispiele:

- **Gastroenterologie (2.3)**
- **Hämatologie (2.4)**
- **Kardiologie (2.5)**
- **Neurologie (2.6)**
- **Rheumatologie (2.7)**
- **Transplantationsmedizin (2.8)**

2.3 Immunapherese (Cellsorption) bei Colitis ulcerosa

Die Colitis ulcerosa und der verwandte Morbus Crohn sind chronisch entzündliche, in Schüben verlaufende Erkrankungen des Darmes. Bei der Colitis ulcerosa ist die Entzündung auf die Schleimhaut des Dickdarms beschränkt, während beim Morbus Crohn der gesamte Verdauungstrakt betroffen sein kann.

Ein gestörtes Gleichgewicht zwischen entzündungsfördernden und entzündungshemmenden Immunzellen in der Schleimhaut ist wesentlich für die Entstehung. Bauchschmerzen und blutige Durchfälle sind charakteristische Symptome. Gelenke, Augen und Haut können von dem entzündlichen Krankheitsprozess mitbetroffen sein. Bei der Colitis ulcerosa erhöht sich bei langem schwerem Verlauf das Risiko eines Dickdarm-Karzinoms.

Epidemiologie

In Westeuropa und Nordamerika sind Colitis ulcerosa und Morbus Crohn häufiger als in anderen Teilen der Welt. In Deutschland schätzt man die Zahl der Betroffenen auf bis zu 300.000. Die Neuerkrankungsrate beträgt etwa vier bis zehn Personen je 100.000 Einwohner und Jahr. Erstmals erkranken vor allem 15- bis 30-Jährige.

Etwa 5 % der Patienten mit Colitis ulcerosa erkranken akut fulminant, bei etwa 85 % folgen auf Krankheitsschübe längere Phasen ohne starke Krankheitsaktivität (chronisch rezidivierender Verlauf), bei etwa 10 % liegt ein chronisch aktiver Verlauf vor.

Therapie und Wirksamkeit

Die Therapie des akuten Schubs der Colitis ulcerosa erfolgt hochdosiert mit Kortison kombiniert mit Aminosalicylaten. Patienten mit chronisch aktiver Erkrankung erhalten eine dosisreduzierte Langzeittherapie. Steroidabhängige Fälle erleiden bei Unterschreiten einer individuellen Schwellendosis einen Rückfall (Rezidiv). Der nicht auf Steroide ansprechende Verlauf kann selbst durch hohe Kortisondosen nicht effektiv zur Rückbildung (Remission) gebracht werden. Aufgrund der gravierenden Nebenwirkungen der Langzeittherapie mit Kortison ist eine rasche und dauerhafte Dosisreduktion bei erhaltener Remission oberstes Therapieziel. Kombinationen mit anderen Immunsuppressiva erweisen sich als wirksam, sind aber gleichfalls mit Nebenwirkungen verbunden. Die jüngste Entwicklung ist ein monoklonaler Antikörper gegen den Tumor-Nekrosefaktor- α . Die medikamentöse Therapie ist in 70 %-80 % wirksam; bei 20 %-30 % wird eine Operation notwendig. Als Ultima Ratio wird bei der Colitis ulcerosa der gesamte Dickdarm entfernt.

Die Entfernung der im peripheren Blut zirkulierenden weißen Blutzellen durch extrakorporale Cellsorption aus dem Vollblut hat einen immunsuppressiven bzw. immunmodulierenden Effekt und wurde in mehreren Studien bei Morbus Crohn und Colitis ulcerosa untersucht. In einer im Jahr 2000 abgeschlossenen randomisiert-kontrollierten Multicenterstudie wurden insgesamt 80 Patienten mit Colitis ulcerosa untersucht. In Übereinstimmung mit bereits publizierten Studien stellte sich heraus, dass fünf wöchentliche Behandlungen geeignet sind, einen akuten Schub zu unterbrechen, und monatliche Therapien eine Remission erhalten können. In Japan wurde die Cellsorption daraufhin zur Behandlung der Colitis ulcerosa zugelassen. Bei maximal 20 % der Patienten mit Colitis ulcerosa stellen sich während des Krankheitsverlaufs therapeutische Probleme ein, die den Einsatz der Cellsorption sinnvoll erscheinen lassen.

Vergütungssituation

In Deutschland fehlt eine Vergütungsregelung. Sie muss daher dringend eingeführt werden.

2.4 Immunadsorption bei Hemmkörper-Hämophilie

Die Blockierung einzelner Komponenten des Gerinnungssystems durch spezifische Antikörper (sog. Inhibitoren) und die daraus resultierende Unterbrechung der Gerinnungskaskade stellen eines der schwerwiegendsten medizinischen Probleme der Hämatologie dar. Bei diesen Patienten können zum einen schwer kontrollierbare, lebensbedrohliche Blutungen auftreten, zum anderen chirurgische Eingriffe nur nach intensiver Vorbereitung durchgeführt werden.

Am häufigsten sind in der Literatur Fälle mit Inhibitoren gegen Faktor VIII beschrieben. Bei Hämophiliepatienten mit entsprechender Faktor-VIII-Substitution handelt es sich dabei um Alloantikörper (gegen körperfremde Strukturen gerichtet), bei Patienten mit intaktem Gerinnungssystem um Autoantikörper (gegen körpereigene Strukturen gerichtet). Letztere werden z. B. im Zusammenhang mit Autoimmunerkrankungen, Virusinfektionen, Malignomen oder Bluttransfusionen beobachtet.

Neben Faktor-VIII-Inhibitoren sind in der Literatur auch klinisch relevante Fälle von Inhibitoren gegen Faktor V und Faktor IX beschrieben. Inhibitoren gegen andere Gerinnungsfaktoren scheinen eine geringere bzw. keine klinische Relevanz zu besitzen.

Epidemiologie

Antikörper gegen den Gerinnungsfaktor VIII treten in etwa einem Drittel aller Patienten mit Hämophilie A auf, 95 % aller Inhibitoren entwickeln sich bei schwerer Hämophilie (Faktor-VIII-Spiegel < 3 %). Die Zahl der schweren Verläufe wird in Deutschland mit etwa 150-200 Fällen per anno angegeben. Über die Anzahl der Patienten mit Autoantikörpern gegen Gerinnungsfaktoren liegen keine verlässlichen Angaben vor. Schätzungen gehen von jährlich etwa 250 Patienten in Deutschland aus.

Therapie und Wirksamkeit

Bei Patienten mit Hemmkörper-Hämophilie wird der blockierte Faktor entweder in großen Mengen kontinuierlich substituiert oder der von ihm abhängige Schritt in der Gerinnungskaskade durch Zugabe von sogenannten "Bypassing agents" umgangen. Die Substitution, die heute im Wesentlichen mit rekombinantem Faktor VIII oder Faktor VIIa durchgeführt wird, ist jedoch außerordentlich teuer und nicht immer wirksam. Die Tagesbehandlungskosten liegen bei mehreren zehntausend Mark.

Deshalb hat Nilsson mit dem sogenannten „Malmö Protokoll“ ein Therapiekonzept entwickelt, welches mit Hilfe der Immunadsorption in einem wesentlich kostengünstigeren Ansatz erfolgreich Immuntoleranz - das heißt ein Verschwinden der Inhibitoren - erreichen konnte. Alternativ wurde vor wenigen Jahren das "Modifizierte Bonn Protokoll" etabliert.

Vergütungssituation

Kostenvergleiche zeigen, dass die Gesamtkosten durch die Immunadsorption um 75 % gesenkt werden können. Von diesen Kosten wiederum sind nur 11 % der eigentlichen Immunapherese zuzuordnen. Die Immunapherese führt zu einer raschen Eliminierung der Inhibitoraktivität. Durch die massive Reduzierung der Faktor-VIII-Substitution wird eine wesentliche Kostenersparnis erreicht und die Ausgangssituation für die erfolgreiche Langzeitelimination des Inhibitors verbessert.

Der eindeutige Zusammenhang der Inhibitoreliminierung mit der rapiden Verbesserung der klinischen Situation in Verbindung mit der erheblichen Kosteneinsparung haben zur Aufnahme der Immunapherese in die Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Hämostasiologie geführt. Die Vergütung erfolgt bisher nur im Rahmen von Einzelfallentscheidungen.

2.5 Immunadsorption bei Dilatativer Cardiomyopathie (DCM)

Die Herzmuskelerkrankung, Idiopathische Dilatative Cardiomyopathie (**DCM**), geht mit einer Erweiterung (Dilatation) der linken Herzkammer und verminderter Kontraktionskraft (geringe Pumpleistung) einher. Die resultierende Herzschwäche (Insuffizienz) löst in einer Art "Teufelskreis" eine weitere Vergrößerung der Herzkammer aus und verstärkt die Herzinsuffizienz bis zum Organversagen. Für die Entstehung der DCM sind immunologi-

sche Wechselwirkungen ausschlaggebend. Wahrscheinlich als Folge einer Infektion werden kreuzreaktive Antikörper gegen verschiedene Teile der Herzmuskelzellen, wie z. B. Antikörper gegen den β_1 -Adrenozeptor (β_1 -AAB), gebildet. Dadurch wird ein inflammatorischer Prozess in Gang gesetzt, der schließlich zur schweren Schädigung des Herzmuskels führt.

Epidemiologie

Epidemiologisch ist die Herzinsuffizienz in Deutschland mit einer Million Erkrankten und 200.000 Todesfällen p. a., davon 2.500 jünger als 65 Jahre, von großer Bedeutung. Die Inzidenz (Rate der Neuerkrankungen) der DCM wird mit 27,5 Erkrankungen pro einer Million Einwohner angegeben, woraus sich für Deutschland 2.200 DCM-Neuerkrankungen p. a. errechnen. Die Sterblichkeitsrate (Einjahresmortalität) der Patienten mit schwerer Herzinsuffizienz wie der DCM liegt über 30 % und ist damit prognostisch ungünstiger als die der meisten Krebserkrankungen.

Therapie und Wirksamkeit

Die bisherige Therapie der DCM richtet sich nach der Schwere der Herzinsuffizienz (NYHA I-IV). Für Patienten mit DCM und terminaler Herzinsuffizienz (NYHA IV) gilt die Herztransplantation (HTx) (Kosten 120.000 DM) als Therapie der Wahl, wobei nur für 20 % der Bedürftigen ein Spenderorgan zur Verfügung steht. 15 % der transplantierten Patienten versterben innerhalb des ersten Jahres, 30 % innerhalb eines Zeitraumes von fünf und 50 % innerhalb eines Zeitraumes von zehn Jahren nach der Transplantation. Die nach HTx notwendige Medikamenteneinnahme (Kosten: 20.000 bis 40.000 DM p. a.) ist mit schweren Nebenwirkungen verbunden und schränkt die Lebensqualität deutlich ein. Herzunterstützungssysteme (Kosten der Implantation: 150.000 DM) überbrücken die Wartezeit bis zur HTx oder werden als Alternative eingesetzt.

Die Immunadsorption (IA) ist zurzeit der einzige kurative Therapieansatz der schweren DCM, der das Organ erhält und die Herzleistung verbessert. Hierzu wird in der Regel eine einmalige Behandlungsserie von mehreren aufeinander folgenden IA durchgeführt. In der Folgezeit tritt eine Gesundung ein, die durch eine messbar verbesserte Herzleistung gekennzeichnet ist. Die durch die IA entfernten pathogenen β_1 -AAB können auch Monate später nicht mehr im Blut des Patienten nachgewiesen werden. Die IA zur Behandlung der DCM ist im Vergleich zu anderen Behandlungsansätzen (HTx) sehr risikofrei, bei um die Hälfte niedrigeren Kosten. Die Folgekosten beschränken sich auf die übliche medikamentöse Behandlung einer leichten Herzinsuffizienz.

Die Wirksamkeit der IA zur Behandlung der DCM konnte in zwei unabhängig voneinander durchgeführten kontrollierten Studien (Evidenz-Klasse I und II) nachgewiesen werden. Beide Studien zeigen, dass durch die IA der Zustand schwerst herzinsuffizienter Patienten signifikant verbessert und eine Herztransplantation vermieden werden konnte.

Vergütungssituation

Die Erstattung der IA ist zurzeit nicht geregelt, sodass die Therapiekosten aus dem allgemeinen Klinikbudget finanziert werden. Daher werden viele Patienten unzureichend medikamentös behandelt, mit Herzunterstützungssystemen versorgt und/oder zur HTx angemeldet und transplantiert. Angesichts der publizierten klinischen Daten, zur Verbes-

serung der Versorgung schwerst Herzkranker sowie zur Kostenentlastung ist daher eine Vergütungsregelung für die Therapie der DCM mit der IA dringend notwendig.

2.6 Immunadsorption bei Myasthenia gravis

Myasthenia gravis bedeutet schwere Muskelschwäche. Patienten bemerken zu Beginn häufig eine Müdigkeit der Augenlider oder Doppelbilder. In schweren Fällen können lebensbedrohliche Lähmungen der Muskulatur einschließlich der Atemmuskulatur auftreten. Der Schweregrad ist von Patient zu Patient verschieden und auch individuell nicht konstant. Der Myasthenia gravis liegt eine Beeinträchtigung der Reizübertragung vom Nerv auf den Muskel zugrunde. Ursache ist eine fehlgesteuerte Immunreaktion mit der Bildung von Antikörpern gegen körpereigene Strukturen auf der Muskulatur (Acetylcholinrezeptor-Antikörper), die in 80 %-90 % der Patienten nachweisbar sind. Die Antikörper blockieren nicht nur die Übertragung des Nervenimpulses auf den Muskel, sondern sie zerstören auch diese Muskelbestandteile.

Epidemiologie

Die Angaben zur Häufigkeit der Erkrankten schwanken für Deutschland zwischen 6-10:100.000 Personen. Bei mehr als 60 % der Patienten manifestiert sich die Erkrankung vor dem 40. Lebensjahr, vereinzelt bereits im Kindesalter. Eine erbliche Belastung ist sehr selten.

Therapie und Wirksamkeit

Die etablierte Therapie der Myasthenia gravis basiert auf:

1. Medikamenten, die den Abbau des Überträgerstoffes Acetylcholin hemmen;
2. der medikamentösen immunsuppressiven Therapie (durch Kortison begleitet bzw. im Verlauf ersetzt durch andere Immunsuppressiva);
3. der operativen Entfernung des Thymus, zu der man allen operationsfähigen Patienten unter 60 Jahren rät;
4. der extrakorporalen Plasmatherapie und
5. der intravenösen Gabe von Immunglobulinen.

Unter individuell angepasster Ausschöpfung aller Behandlungsmöglichkeiten können die meisten Patienten ein weitgehend normales Leben führen. Bei etwa 10 % der Patienten tritt trotzdem eine sogenannte myasthene Krise auf. Dabei kommt es zu einer schnell zunehmenden Schwäche der Muskulatur, mit lebensbedrohlichen Atem- und Schlucklähmungen.

Durch IA können die pathologischen Antikörper schnell, effektiv und gezielt entfernt werden. Die schweren Lähmungen mit Ateminsuffizienz bessern sich nach der ersten Behandlung innerhalb von Stunden. Eine Serie von vier bis sechs Behandlungen reicht in der Regel zur Beherrschung der Krise aus. Die alternative intravenöse Gabe von Immunglobulinen ist in dieser Situation unterlegen, da ihre Wirkung langsamer eintritt. Die IA kann sicher und wirksam auch als ambulante Dauertherapie bei den etwa 0,2 % der Patienten eingesetzt werden, die trotz des Einsatzes aller medikamentösen Möglichkeiten nur unbefriedigend einzustellen sind.

Vergütungssituation

Die Vergütung der Immunadsorption bei Myasthenia gravis ist gegenwärtig in den intensivmedizinischen Budgets entsprechender Einrichtungen unzureichend berücksichtigt. Die ambulante Durchführung ist derzeit nur auf der Basis von Einzelfallanträgen möglich. Unter Berücksichtigung der vorliegenden Studien ist eine geregelte Vergütung im ambulanten und stationären Bereich dringend notwendig.

2.7 Immunadsorption bei Rheumatoider Arthritis

Die Rheumatoide Arthritis (RA) ist eine chronisch entzündliche Systemerkrankung, die zu einer symmetrischen Polyarthritis mit daraus resultierender Schädigung des Gelenkknorpels und gelenknahen Knochens führt. Die schubweisen Gelenkentzündungen sind extrem schmerzhaft und führen in Verbindung mit Muskelschmerzen rasch zu erheblichen Bewegungseinschränkungen. Bei fortschreitender Erkrankungsdauer sind ausgeprägte Morgensteifigkeit und Ruheschmerzen der befallenen Gelenke sowie systemische Organerkrankungen häufig. Mindestens 50 % der Patienten erleiden innerhalb von zehn Jahren erhebliche Einschränkungen der Alltagsfunktionen.

Epidemiologie

Die Prävalenz der RA beträgt weltweit ca. 1 %, wobei Frauen etwa dreimal häufiger betroffen sind als Männer. Bei ca. 10 % der Patienten findet sich eine schwere Verlaufsform, die etwa in zwei Drittel der Fälle mit einer medikamentösen Kombinationstherapie ausreichend versorgt werden können. Der Erkrankungsgipfel liegt zwischen dem dritten und fünften Lebensjahrzehnt. Die Krankheit führt häufig zu einer frühen Erwerbsunfähigkeit.

Therapie und Wirksamkeit

Die medikamentöse Therapie verfolgt primär das Ziel der Schmerzlinderung und der Reduktion der entzündlichen Aktivität in den Gelenken. Bei sehr aktiven Krankheitsverläufen werden - meistens kombiniert - sog. krankheitsmodulierende Antirheumatika ("disease modifying anti-rheumatic drugs", DMARD's) eingesetzt. Auch mit den neuen immunologischen Modulatoren (u. a. TNF- α -Antagonisten) ist eine kausale Therapie der RA nach wie vor nicht möglich.

Ein sicheres und effektives Therapieverfahren für medikamentös therapierefraktäre RA-Patienten bietet die extrakorporale Immunadsorption. Erste vielversprechende Erfahrungen zur Effektivität und Sicherheit der Immunadsorption bei therapierefraktären RA-Patienten wurden 1994 und 1999 publiziert. 1996 bis 1998 wurde die erste randomisierte, doppelt-blinde und scheinkontrollierte Studie zum Einsatz der IA bei therapierefraktären RA-Patienten (im Schnitt 5,4 erfolglose DMARD-Regimes) durchgeführt.

Aufgrund der signifikanten klinischen Wirksamkeit der IA wurde die Studie abgebrochen, da es ethisch nicht vertretbar war, der Kontrollgruppe die Therapie vorzuenthalten.

Die IA wurde als ambulante Therapie durchgeführt und umfasste 12 Einzelbehandlungen in wöchentlichem Abstand. Die Wirkungsdauer betrug im Schnitt 37 Wochen (max. 84 Wochen) ohne weitere begleitende DMARD-Therapie. Die vorliegenden Studienergebnisse belegen überzeugend die Wirksamkeit und Verträglichkeit der IA in der Behandlung der schweren und therapierefraktären RA.

Die Immunadsorption ist die einzige extrakorporale Therapie, die eine gute, lang anhaltende Wirksamkeit mit geringen Nebenwirkungen bei Patienten mit schwerer Rheumatoïdarthritis zeigen konnte.

Vergütungssituation

Eine geregelte Vergütung für die Immunadsorption bei RA existiert momentan noch nicht. Das Therapieverfahren wird über Einzelfallerstattungen finanziert. Aufgrund der vorliegenden Studienergebnisse ist eine geregelte Vergütung für den ambulanten und stationären Bereich dringend notwendig.

2.8 Immunapherese in der Transplantationsmedizin

Bei jeder Transplantation fremden Gewebes reagiert das Immunsystem mit einer Abstoßung. Durch die immunsuppressive Therapie kann die Abstoßung nicht immer verhindert werden. Nach dem zeitlichen Verlauf werden eine hyperakute, eine akute und eine chronische Abstoßung unterschieden. Transplantationsanwärter, die bereits früher Kontakt mit fremdem Gewebe hatten (frühere Transplantationen, Bluttransfusion, Schwangerschaften) haben überdies häufig präformierte Antikörper gegen fremdes Gewebe, sodass der Kreis der kompatiblen Spender(-Organe) deutlich eingeschränkt ist. Insbesondere bei dieser Hochrisiko-Patientengruppe hat sich die Antikörperelimination mittels der Immunapherese als Bestandteil des Behandlungskonzepts zur Verhinderung der Abstoßungsreaktion bewährt.

Epidemiologie

Im Jahre 1997 wurden in Europa etwa 13.000 Nieren-, 4.200 Leber- und ca. 2.500 Herz-Transplantationen (inkl. Herz-Lungen-Tx) durchgeführt. Auf der Warteliste für eine Nierentransplantation haben Patienten mit hohen Risiken im Vergleich zu "normalen" Patienten nur etwa ein Viertel der Wahrscheinlichkeit ein Organ zu erhalten. Die 3- und 5-Jahres-Überlebensrate der Organe ist bei diesen Patienten ebenfalls deutlich geringer.

Therapie und Wirksamkeit

Nach dem Wiener Protokoll wird nach einer initialen Reihe von drei bis fünf Immunapheresen das von Antikörpern befreite Serum für die "Cross-matches" entnommen. Bis zur Transplantation erfolgt keine weitere Therapie. Unmittelbar vor der Transplantation wird eine möglichst intensive Immunadsorption durchgeführt. In den beiden anschließenden Wochen erfolgen obligat jeweils drei Immunapheresen. Ab der dritten Woche orientiert sich die Intensität der Behandlung (Intervall- und Plasmamenge) an Laborparametern und der Organfunktion sowie eventuellen Zeichen einer Abstoßungsreaktion. Bei weiterem komplikationsfreiem Verlauf kann die Behandlung nun langsam ausgeschlichen werden.

Die Kosten der Immunapherese-Behandlung liegen deutlich unter den Jahreskosten der Dialyse, sodass bereits nach einer 10-monatigen Überlebenszeit des Transplantats ein Kostenvorteil erreicht wird. Bei längerer Transplantat-Überlebenszeit wird der Kostenvorteil natürlich noch offensichtlicher. Allen Publikationen über offene Studien bzw. Fallberichte ist gemeinsam, dass ausschließlich Patienten mit einem sehr hohen Risiko therapiert wurden, bei denen ohne Immunapherese eine sehr hohe Wahrscheinlichkeit für

eine fulminante Abstoßungsreaktion bestand. Bei diesen Patienten ist nach den bisherigen Erkenntnissen die Immunapherese einzusetzen. Der Zusammenhang zwischen zytotoxischen Antikörpern und der Abstoßungsreaktion ist eindeutig, sodass der Stellenwert der Immunapherese belegt ist.

Vergütungssituation

Die Kosten der IA in der Transplantationsmedizin werden derzeit im Wesentlichen aus den Budgets der Krankenhäuser bzw. für einzelne Patienten auch über Einzelfallerstattung direkt von den Krankenkassen getragen. Ein genereller Erstattungsanspruch besteht nicht. Aufgrund der vorliegenden Studienergebnisse ist eine geregelte Vergütung für den ambulanten und stationären Bereich dringend notwendig.

3. Beschreibung der Fibrinogen-Apherese

3.1 Einführung

Bei der Fibrinogen-Apherese handelt es sich um ein extrakorporales Blutreinigungsverfahren, bei dem Bestandteile aus dem Blut entfernt werden, die die Blutfließeigenschaften ungünstig beeinflussen. Dies sind das Fibrinogen und andere rheologisch relevante Blutbestandteile.

3.2 Einsatzgebiete der Fibrinogen-Apherese

Bei erhöhten Spiegeln von Fibrinogen oder anderen rheologisch relevanten Blutbestandteilen liegt per se eine Störung der Mikrozirkulation vor. Das Gleiche gilt für normales Fibrinogen in Verbindung mit Schädigungen oder Verengungen der kleinen Gefäße. Bei Mikrozirkulationsstörungen sind interventionelle bzw. operative Maßnahmen wie z. B. eine Gefäß-Dilatation oder eine Bypass-Operation technisch nicht möglich.

Für die Behandlung rheologischer Erkrankungen steht eine wirksame medikamentöse Therapie derzeit nicht zur Verfügung. Hier stellt die Fibrinogen-Apherese eine Alternative dar und wird in folgenden Fachgebieten angewendet:

- **Diabetologie (3.3)**
- **HNO (3.4)**
- **Ophthalmologie (3.5)**

3.3 Fibrinogen-Apherese beim ischämischen Diabetischen Fuß Syndrom (DFS)

Das Diabetische Fuß Syndrom (Gangrän, Ulcus, Osteomyelitis und andere infektiöse Komplikationen) erfordert mehr stationäre Behandlungen als irgendeine andere Komplikation des Diabetes mellitus. In den Vereinigten Staaten von Amerika werden wegen diabetischer Fußläsionen jährlich mehr als 51.000 Amputationen an den unteren Extremitäten durchgeführt.

Drei Faktoren führen beim diabetischen Fuß zum Gewebeuntergang:

- Neuropathie
- Ischämie (Mikroangiopathie und Hypoxämie)
- Infektion

Die Ischämie wird meist durch Mikrozirkulationsstörungen ausgelöst.

Epidemiologie

Die Prävalenz des Typ-II-Diabetes schwankt in Europa zwischen 3 % und 6 % der Bevölkerung. Etwa 10.000 Kinder erkranken jährlich am Typ-I-Diabetes. In der Bundesrepublik Deutschland weisen ca. 240.000 Diabetiker eine Fußverletzung auf, jährlich erleiden etwa 120.000 Patienten eine neue Läsion. Etwa 15 % aller Diabetiker werden im Laufe ihres Lebens amputiert, mit steigendem Alter nimmt die Amputationshäufigkeit zu. 1995 wurden in der Bundesrepublik 25.000 Amputationen durchgeführt, die Tendenz ist weiter steigend.

Therapie und Wirksamkeit

Die Behandlung des DFS kann in lokale und systemische Maßnahmen unterteilt werden. Zu den lokalen Maßnahmen gehören: Debridement und Kallusentfernung, Wundreinigung, mikrobiologische Kontrolle, feuchte Wundversorgung, biologische Wundabdeckung (artificial skin), Wachstumsfaktoren und vor allem die Druckentlastung. Zu den systemischen Maßnahmen gehören die gute Blutzuckereinstellung, Diät, Prostaglandine, Antibiotika und eine engmaschige Blutdruckkontrolle.

Rein neuropathische Ulzerationen heilen unter diesen Maßnahmen in der Regel gut ab. Oft erschwert jedoch eine mehr oder weniger ausgeprägte Ischämie die Abheilung bzw. der Verlauf ist progressiv. Wenn Blockaden oder Einengungen großer Blutgefäße die Ursache der Ischämie darstellen, kann durch Ballondilatation oder eine Bypass-Operation interveniert werden. Wenn, was häufig der Fall ist, auch die kleinen Blutgefäße (Mikrozirkulation) betroffen sind, sind solche Maßnahmen jedoch nicht mehr möglich.

Die Veränderung der Blutzusammensetzung zur Verbesserung der Viskosität wurde schon seit langem als vielversprechend angesehen. Für die Mikrozirkulation ist die Plasmaphysik von entscheidender Bedeutung. Sie wird wesentlich von bestimmten Makromolekülen, insbesondere dem Fibrinogen bestimmt. Von einigen Arbeitsgruppen wurden überzeugende Erfolge der Fibrinogenapherese bei der Behandlung schwerer, progressiv verlaufender Formen des DFS berichtet.

Allein in Deutschland fallen jährlich ca. drei Milliarden DM für die Behandlung des DFS an. Die wichtigste Maßnahme zur Kostenreduzierung beim Diabetischen Fuß Syndrom (DFS) stellt die Vermeidung der Amputation dar.

Nach einer Untersuchung von Apelqvist et al. an einem Kollektiv von 274 Patienten lagen die Kosten bis zum Erreichen einer Abheilung nach einer Minor-Amputation bei ca. 82.000 DM, nach einer Major-Amputation bei ca. 120.000 DM. Hasche et al. sprechen sogar von Kosten in Höhe von bis zu 200.000 DM. Kosten für Rehabilitation und häusliche Pflege sind dabei - ebenso wie der Verlust der Lebensqualität - in der Regel nicht berücksichtigt.

Vergütungssituation

In einer laufenden, randomisierten und kontrollierten multizentrischen Studie werden Daten zur Wirksamkeit erhoben. Die Vergütungssituation ist in Deutschland nicht geregelt.

3.4 Fibrinogen-Apherese beim Hörsturz

Der Hörsturz ist eine Erkrankung, bei der es zu einem akuten Verlust des Hörvermögens bis hin zur Taubheit kommt. Das Gehör ist ein sehr sensibles Organ, wobei die Zellen der Gehörschnecke, die für die Verarbeitung von Schall und zur Weiterleitung an das Gehirn verantwortlich sind, einen höheren Stoffwechsel haben, d. h. mehr Sauerstoff brauchen. Verschiedene Ursachen können zum Hörsturz führen, wobei in jedem Fall eine Störung der Mikrozirkulation des Innenohrs vorliegt. Als Folge können Hörstörungen bis hin zum dauerhaften Hörverlust auftreten. Der Hörsturz ist die häufigste akute Funktionsstörung des Innenohrs.

Epidemiologie

Die Zahl der Patienten, die aufgrund akuter Funktionsstörungen des Innenohrs behandelt werden, hat in den letzten Jahrzehnten stark zugenommen. Die Inzidenz des Hörsturzes wird derzeit auf 10 bis 20 Fälle pro 100.000 Einwohner pro Jahr geschätzt.

Therapie und Wirksamkeit

Eine statistisch gesicherte wirksame Behandlung des Hörsturzes ist derzeit nicht bekannt, er wird dementsprechend mittels einer polypragmatischen Therapie, die zahlreiche potenzielle Ursachen berücksichtigt, behandelt. Die Therapie geht von einer gestörten Durchblutung des Innenohrs aus. Es werden deshalb rheologisch wirksame Infusionen (Kristalloide oder Kolloide) und vasoaktive Substanzen appliziert. Dies wird ergänzt durch die Gabe von Steroiden und Multivitamin-Präparaten, Magnesium, Zink und mitunter sogar Lidocain oder Antibiotika. Alle derzeit zur Verfügung stehenden Therapieansätze zur Behandlung des Hörsturzes sind in ihrer Wirksamkeit umstritten und können mit unerwünschten Nebenwirkungen verbunden sein.

In aktuellen Publikationen wird über einen hörverbessernden Effekt der Apherese beim Hörsturz berichtet. Verschiedene Gründe sprechen für diese Wirksamkeit. Durch ein Herausfiltrieren von Fibrinogen, Cholesterin und anderen rheologischen Blutbestandteilen kommt es durch Viskositätsverminderung des Blutes zu einer Blutflusssteigerung. Die Mikrozirkulation im Innenohr und die Funktion der Haarzellen werden verbessert. Bereits durch eine einmalige Apheresebehandlung kann das Hörvermögen vollständig wieder hergestellt werden.

Vergütungssituation

Im Rahmen laufender multizentrischer Studien wird gegenwärtig die Wirksamkeit validiert. Die Vergütungssituation ist in Deutschland nicht geregelt.

3.5 Rheopherese bei altersabhängiger Makuladegeneration (AMD)

Die altersabhängige Makuladegeneration (AMD) ist eine Erkrankung der Netzhaut des Auges, die zum Verlust des zentralen Sehvermögens führt. Die sogenannte trockene AMD ist gekennzeichnet durch eiweiß- und fetthaltige Ablagerungen (Drusen), die zu einer Mikrozirkulationsstörung führen. Durch die blockierte Sauerstoff- und Nährstoffversorgung der Sehzellen verlieren diese ihre Funktion und sterben ab. Die trockene AMD kann in die feuchte Form übergehen. Hierbei reagiert das Auge auf die Durchblutungsstörungen mit der Bildung krankhafter Blutgefäße. 80 % der AMD-bedingten Erblindungen gehen auf die feuchte Form zurück.

Epidemiologie

In den westlichen Ländern ist die AMD die häufigste Ursache für eine schwere Sehbehinderung bei älteren Menschen. In Deutschland sind bei ca. 25 % der über 65-Jährigen erste Anzeichen der AMD diagnostizierbar, das sind über eine Million Menschen.

Therapie und Wirksamkeit

Lediglich 10 % der Patienten mit feuchter AMD können behandelt werden. Mit Hilfe von Laserstrahlen wird entweder direkt oder neuerdings photochemisch vermittelt ein Verschluss der Gefäßneubildungen erreicht und damit der fortschreitende Verlauf zumindest zeitweise aufgehalten. Die Rückfallquote ist hoch. Daneben ist die chirurgische Entfernung der krankhaften Blutgefäße möglich. Für die trockene AMD gibt es bislang keine Therapie. Patienten, die bereits an einem Auge an fortgeschrittener AMD erkrankt sind und deren zweites Auge an trockener AMD leidet, stellen eine Hochrisikogruppe für die Erblindung dar. Insbesondere für diese Patienten kommt die Rheopherese in Frage.

Die Rheopherese ist ein extrakorporales Filtrationsverfahren, das durch Elimination großer, rheologisch bedeutsamer Plasmaproteine zu einer Verbesserung der Mikrozirkulation im gesamten Körper einschließlich der Augen führt.

Die Wirksamkeit der Rheopherese bei AMD konnte in zwei prospektiven kontrollierten Studien insbesondere für die trockene AMD mit Drusen nachgewiesen werden. Die Anforderungen der Evidence-Based-Medicine Klasse I werden damit erfüllt. Das Sehvermögen der mit Rheopherese behandelten Patienten verbesserte sich, während die unbehandelte Kontrollgruppe den natürlichen Verlauf der Erkrankung mit einer Verschlechterung des Sehens erleben musste. Eine laufende multizentrische placebo-kontrollierte Studie in den USA wird die Ergebnisse zur optimalen Indikationsstellung der Rheopherese bei trockener AMD weiter ergänzen. Die aktuellen Leitlinien empfehlen initial eine Behandlungsserie von sechs bis zehn Rheopheresen. In den Folgejahren sind wenige Wiederholungsbehandlungen notwendig.

Vergütungssituation

Blindheit ist ein gewichtiger volkswirtschaftlicher Faktor. In Deutschland werden jährlich etwa 1,2 Milliarden Mark direkter und indirekter Krankheitskosten für die rund 112.000 Blinden aufgewendet. 9.500 Neuerblindungen kommen pro Jahr hinzu, davon 33 % durch AMD bedingt. Für schätzungsweise 2.000 AMD-Patienten pro Jahr kommt die Rheopherese in Frage. Eine Kostenübernahme der Kassen muss gegenwärtig im Einzelfall bean-

trägt werden. Aufgrund der vorliegenden Studienergebnisse ist eine geregelte Vergütung für den ambulanten Bereich dringend notwendig.

4. Beschreibung der Toxinapherese

4.1 Einführung

Bei der Toxinapherese handelt es sich um eine Gruppe etablierter oder innovativer Therapieansätze bei unterschiedlichsten Indikationen, die im Wesentlichen im intensivmedizinischen Bereich angesiedelt sind.

Hierzu gehören:

- Elimination von Bakterien-Toxinen (Endotoxin, Exotoxin) bei Sepsis
- Elimination von Stoffwechseltoxinen bei Leberversagen
- Elimination biologischer und chemischer Toxine (Pilz- und Arzneimittelvergiftung)

Dabei wird der Patient veno-venös an einen extrakorporalen Kreislauf angeschlossen. Das Blut wird dem Patienten kontinuierlich entnommen, gereinigt und unmittelbar wieder zurückgeführt.

4.2 Einsatzgebiete der Toxinapherese

Mit der Toxinapherese werden akute, lebensbedrohliche Erkrankungen im Wesentlichen im Intensivbereich behandelt. Dabei handelt es sich zum einen um Verfahren, die bereits seit über 25 Jahren etabliert sind, so z. B. die Hämo-perfusion zur schnellen Entgiftung bei Arzneimittelintoxikation. Zum anderen sind Verfahren gemeint, die hochinnovativ sind und z. B. bakterielle Toxine bei Sepsis oder Stoffwechseltoxine bei Leberversagen gezielt entfernen.

In den folgenden Indikationsgebieten finden sich dafür eindruckliche Beispiele:

- **akute Vergiftungen (4.3)**
- **Leberversagen (4.4)**
- **Sepsis (4.5)**

4.3 Toxinapherese bei akuten Vergiftungen

Eine akute schwere Vergiftung - akzidentell oder in suizidaler Absicht - ist ein lebensbedrohlicher Notfall, da die körpereigenen Entgiftungswege über Niere, Leber und Darm versagen. Neben der Hämodialyse bleibt die Hämo-perfusion, d. h. die Adsorption von Vollblut mit Aktivkohle oder Austauschharzen, das effektivste extrakorporale Entgiftungsverfahren mit dem entscheidenden Vorteil, dass auch eiweißgebundene Giftstoffe adsorbiert werden können.

Aktivkohlefilter enthalten granuläre, pulverisierte oder geschäumte Aktivkohle, die kleinemolekulare organische Substanzen adsorbieren kann. Die Größe des Aktivkohlefilters muss eine ausreichende Austauschfläche und Kontaktzeit gewährleisten.

Die Hämo-perfusion wird eingesetzt, falls die physiko- und biochemischen Eigenschaften der Giftsubstanz und ihre Verteilung im Körpergewebe die Anwendung sinnvoll erscheinen lassen. Die Hämo-perfusion mit Aktivkohle-Adsorbentien stellt einen unverzichtbaren und fest etablierten Bestandteil der intensiv-medizinischen Entgiftungsbehandlung dar. Bei jeder Intoxikation müssen die aktuellen Informationen einer Giftzentrale und die Arzneimittelinformationen des Herstellers genutzt werden, um die Entscheidung zur Anwendung eines extrakorporalen Eliminationsverfahrens zu treffen.

Ein bis 1977 aktualisiertes Register empfahl bei 142 Substanzen die Elimination durch Hämodialyse, bei 44 die Hämo-perfusion. Aufgrund der ständigen Entwicklung neuer Arzneimittel mit neuer oder veränderter Pharmakokinetik wurde die kontinuierliche Aktualisierung eingestellt. Die Entwicklung spezifischer Antidote, z. B. der Antikörper gegen Herzglykoside, hat gleichfalls dazu beigetragen, dass die Hämo-perfusion seltener eingesetzt wird.

Epidemiologie

Von den großen deutschen Gifteinformationszentren wird jeweils aktuell bei etwa 20 Patienten pro Jahr pro Zentrum die Indikation zur Hämo-perfusion gestellt.

Therapie und Wirksamkeit

Viele Substanzen können sowohl durch Hämodialyse als auch Hämo-perfusion eliminiert werden, sodass im Einzelfall beide Verfahren kombiniert eingesetzt werden. Zu nennen sind Barbiturate, das Theophyllin und nichtsteroidale Antiphlogistika, die sowohl gut an Aktivkohle adsorbieren als auch per Diffusion mittels Dialyse eliminiert werden können. Die Antibiotika Chloramphenicol und Gentamicin, Alkylphosphate (E605) sowie die Sedativa Carbamazepin und Glutethimid sind Substanzen, bei denen eine Hämo-perfusion mit Aktivkohle empfohlen wird.

Vergütungssituation

Die Hämo-perfusion mit Aktivkohlefiltern wird ausschließlich im Rahmen einer Intensivtherapie bei Intoxikationen durchgeführt. Die Kosten sind daher Bestandteil des Budgets der fachgerechten Intensivtherapie in einer gerätetechnisch entsprechend ausgestatteten Einrichtung, insbesondere Kliniken mit Giftzentralen.

4.4 Toxinapherese zur leberunterstützenden Therapie

Mit der Dialyse steht für das Nierenversagen eine effektive extrakorporale Ersatztherapie zur Verfügung. Bei der Leber nähert man sich diesem Ziel mit zunehmendem Erfolg. Unter dem simplen Begriff der Leberfunktion werden mehr als 900 lebenswichtige Zellfunktionen zusammengefasst, die Biosynthese-, Transport- und Entgiftungsprozesse umfassen. 25 % der Leber stellen die kritische Organmasse dar, die nicht unterschritten werden darf.

Funktionseinschränkungen können unterteilt werden in das akute Leberversagen mit einer Mortalität von 50 %-90 % und das chronische Leberversagen, speziell die akute Verschlechterung einer chronischen Lebererkrankung, häufig bei Leberzirrhose (*acute on chronic*). Die leberunterstützende Therapie muss das Überleben im Falle eines Leber-

versagens gewährleisten, bis zur Leberregeneration oder bis ein Spenderorgan zur Lebertransplantation zur Verfügung steht.

Epidemiologie

Im Rahmen der etwa 800 Lebertransplantationen pro Jahr in Deutschland besteht in der Regel vor der Operation eine lebensbedrohliche Situation, die bei verzögerter Funktionsaufnahme des Transplantats auch postoperativ noch anhalten kann.

Therapie und Wirksamkeit

Seit Mitte der 50er Jahre beschäftigt man sich mit verschiedenen methodischen Ansätzen, die zwar noch nicht zu einer routinemäßigen Leberersatztherapie herangereift sind, aber eine Leberunterstützung heute ermöglichen. Durch extrakorporale Eliminationsverfahren wird versucht, die leberspezifische Toxinelimination zu ersetzen.

Die pathogenetische Bedeutung der Bilirubin- und Gallensäuretoxizität bildet die Grundlage der klinischen Relevanz ihrer Elimination. Um zusätzlich die Lebersyntheseleistung zu ersetzen oder zumindest zu unterstützen, sind bioartifizielle Systeme entwickelt worden. Auf Membranen kultivierte Lebertumorzellen oder xenogene Leberzellen gelangen mit dem Blut in Kontakt und sollen die Organfunktion imitieren. Allerdings ist die Leberarchitektur insbesondere mit ihren akzessorischen Zellen nicht vorhanden.

Die extrakorporale Leberallo- oder Leberxenoperfusion ist der Versuch, dieses Problem zu überwinden. Während die bioartifiziellen Systeme und die Leberperfusion erst im Experimentalstadium bestehen und eine Vielzahl ungelöster Probleme eine klinische Anwendung noch nicht möglich macht, sind extrakorporale Eliminationsverfahren bereits in der Praxis anwendbar. Es muss allerdings noch klar herausgearbeitet werden, in welcher Situation Patienten mit Leberversagen optimal von dieser Therapie profitieren (Prognosefaktor).

Gegenwärtig werden zwei Verfahren zur Leberunterstützung eingesetzt. Ein schon seit Jahren etabliertes Verfahren adsorbiert Bilirubin und Gallensäuren direkt aus dem Plasma. Mit diesem wurden z. B. Patienten nach Lebertransplantation erfolgreich behandelt. Ein weiteres Verfahren ist die sogenannte "Leberdialyse", die die Adsorption von Bilirubin und Gallensäuren mit einem zweiten, der Dialyse ähnlichen Reinigungsschritt verbindet, durch den speziell eiweißgebundene Giftstoffe aus dem Blut entfernt werden.

Eine erste kontrollierte Studie bei Patienten mit akuter Verschlechterung einer chronischen Lebererkrankung wurde jüngst publiziert. Aufgrund der signifikanten klinischen Wirksamkeit der Leberdialyse wurde eine zweite Studie abgebrochen, da es ethisch nicht mehr vertretbar war, der Kontrollgruppe die Therapie vorzuenthalten.

Vergütungssituation

In Deutschland fehlt eine Vergütungsregelung. Sie muss daher dringend eingeführt werden.

4.5 Toxinapherese bei Sepsis

Mit dem Begriff der Sepsis werden schwere Infektionen bezeichnet, bei denen die Infektionserreger die Immunbarriere des ursprünglichen Entzündungsherdes überwunden haben und sich mit dem Blut über den gesamten Körper ausbreiten. Der eine Sepsis auslösende Faktor ist dabei nicht das Bakterium selbst, sondern freigesetzte Bakterientoxine (Exotoxine und Endotoxine). Sepsispatienten müssen in der Regel auf Intensivstationen behandelt werden. Die Sepsis wird in drei Schweregrade unterteilt, deren Kriterien 1992 auf einer internationalen Konsensuskonferenz festgelegt wurden.

Selbst eine "einfache" Sepsis hat eine Sterblichkeitsrate von 20 %-60 %, bei der schweren Sepsis steigt diese auf 50 %-80 %, beim septischen Schock auf über 90 %. Im frühen Stadium manifestiert sich klinisch eine Sepsis in dem sogenannten SIRS (Systemic Inflammatory Response Syndrome) mit veränderter Körpertemperatur, veränderter Anzahl der Immunzellen im Blut und erhöhter Herz- oder Atemfrequenz.

Epidemiologie

Allein in den USA erleiden jährlich ca. 500.000 Patienten eine Sepsis. Während zwischen 1900 und 1980 die Zahl der an Infektionen verstorbenen US-Amerikaner von 797 pro 100.000 Einwohner auf 36 sank, erhöhte sie sich seitdem kontinuierlich auf 63 im Jahr 1995 (jährliche Steigerung über 4 %).

Die Ursachen dieser Entwicklung sind vielfältig und begründen sich auf der einen Seite in der zunehmenden Zahl von Patienten mit Einschränkungen der Abwehrfunktion (Diabetiker, Dialysepatienten, AIDS-Patienten, Leberkranke, Patienten mit Blutverlust durch Operation oder Unfall), die z. T. auch durch medizinische Intervention ausgelöst wurden (gewollte Dämpfung des Immunsystems bei Allergien, Autoimmunkrankheiten, Transplantationen oder als Nebenwirkung einer Krebstherapie). Auf der anderen Seite spielt die zunehmende Resistenzentwicklung der Infektionserreger, insbesondere in den Krankenhäusern, sowie das Auftreten neuer Erkrankungen (HIV) und die schnelle weltweite Übertragung aufgrund der gestiegenen Mobilität eine Rolle.

Therapie und Wirksamkeit

Das Krankheitsbild der Sepsis ist insbesondere deshalb schwer zu beherrschen, da nicht nur die Infektionserreger zu bekämpfen sind, sondern durch die Bakterientoxine induzierte schwere Regulationsstörungen im Immun-, Gerinnungs- und Kreislaufsystem auftreten. Selbst wenn die Ausbreitung des Krankheitskeimes durch geeignete Antibiotika eingeschränkt werden kann, versterben die Patienten häufig an Kreislauf- und Organversagen aufgrund der komplexen Regulationsstörungen.

Die Störungen in den Regelkreisen des Immunsystems (extreme Veränderungen der Zytokinkonzentrationen), des Gerinnungssystems (Aktivierung der Blutgerinnung innerhalb einzelner Gefäße bei gleichzeitiger Blutung an anderer Stelle) und des Kreislaufes (nicht korrigierbarer Blutdruckabfall) sowie auch die Verbreitung der Keime und ihrer Giftstoffe (Endo- und Exotoxine) erfolgen vorwiegend über das Blut. Deshalb erscheinen therapeutische extrakorporale Blutbehandlungsverfahren im Konsens mit der bisherigen antibiotischen und intensivmedizinischen Behandlung erfolgversprechend.

Für die Wirksamkeit sprechen die Ergebnisse von Blutbehandlungen bei septischen Tieren und erste Humananwendungen im Rahmen von klinischen Prüfungen (therapeutischer Plasmaaustausch, Endotoxinadsorption).

Vergütungssituation

Aufgrund der bisherigen positiven Erfahrungen werden derzeit weltweit mehrere größere kontrollierte klinische Prüfungen zur Extrakorporaltherapie bei Sepsis durchgeführt. Die Vergütungssituation ist in Deutschland nicht geregelt.

5. Ausblick

Die in den letzten Jahren stattgefundenene innovative Weiterentwicklung der *Therapeutischen Apherese* bietet für eine Vielzahl medizinischer Fachdisziplinen die Möglichkeit, spezielle therapeutische Probleme zu lösen. Jüngste Untersuchungen und Behandlungsergebnisse und die damit gewonnene Beachtung müssen genutzt werden, um auf der Basis einer wissenschaftlich fundierten Indikationsstellung und höchstmöglicher Qualitätssicherung die *Therapeutische Apherese* als wertvolle Therapieoption standardisiert zu etablieren. Die Anwendung der *Therapeutische Apherese* stellt sich den Anforderungen der Evidence-Based-Medicine und erfüllt diese bereits in weiten Bereichen.

Der Einsatz der *Therapeutischen Apherese* erfolgt sowohl im stationären wie im ambulanten Bereich bei Patienten, die lebensbedrohlich erkrankt sind oder durch ihre Erkrankung schwerste Einschränkungen ihres täglichen Lebens bis hin zur Invalidität erleiden. Die Rheumatoide Arthritis ist hier als eindrucksvolles Beispiel zu nennen. Gerade für die Behandlung schwer erkrankter Patienten, denen mit allen bisherigen Therapieansätzen nur unzureichend geholfen werden kann, ist die *Therapeutische Apherese* eine echte Behandlungsalternative.

Bei Kindern mit homozygoter Hypercholesterinämie ist die LDL-Apherese die Therapie der Wahl, um ein Überleben zu sichern. Die Immunadsorption bei Hemmkörper-Hämophilie, dilatativer Kardiomyopathie und neurologischen Erkrankungen wie der schweren Myasthenia gravis ist nicht nur wirkungsvoll und daher medizinisch angezeigt, sondern bietet auch enorme Einsparpotentiale im Gesundheitswesen. Patienten mit Hemmkörper-Hämophilie werden wirksam und kostengünstig mit Immunadsorption behandelt.

Die Durchführung einer Studie gemäß Evidence-Based-Medicine Klasse I wäre aufgrund der geringen Anzahl der Hämophilie-Patienten nicht möglich, gleichzeitig ethisch aber auch nicht vertretbar. In solchen Fällen, wo neben der klinischen Wirksamkeit auch die Wirtschaftlichkeit gegeben ist, muss unbedingt eine schnelle und ausreichende Vergütungsregelung vereinbart werden. Die Verpflichtung gegenüber dem Patienten, ihn mit der für ihn wirksamsten Therapie zu behandeln, verlangt dies.

Die extrakorporalen Verfahren der *Therapeutischen Apherese* erfordern im Gegensatz zu den meisten fachspezifischen Behandlungsarten die langfristige Kooperation eines Spezialisten für die Grunderkrankung mit dem Spezialisten, der die Therapie durchführt. Die Indikationsstellung berührt eine Vielzahl medizinischer Fachdisziplinen, die Durchführung ist demgegenüber sehr einheitlich zu betrachten.

Diese Rahmenbedingungen müssen für die ärztliche Praxis als auch bezogen auf Fragen der Kostenerstattung aktiv gestaltet werden und dürfen nicht allein auf einem Engagement im Einzelfall beruhen.

Der Bundesverband Medizintechnologie (BVMed) hat mit dem Fachbereich "Therapeutische Apherese" (FBTA) ein zukunftsweisendes Forum für den Dialog der auf diesem Gebiet tätigen Unternehmen mit den behandelnden Ärzten und den Vertretern der Kostenträger gegründet.

Literaturverzeichnis

Kapitel LDL-Apherese

Kostner G.M., März W.: Zusammensetzung und Stoffwechsel der Lipoproteine. In: Schwandt P., Richter W.O.: Handbuch der Fettstoffwechselstörungen. Schattauer, Stuttgart, New York, 1995: 3-47

Luley C., Wieland H.: Epidemiologie der Dyslipoproteinämien. In: Schwandt P., Richter W.O.: Handbuch der Fettstoffwechselstörungen. Schattauer, Stuttgart, New York, 1995: 84-103

Neue Untersuchungs- und Behandlungsmethoden, NUB, Jüngling Recht & Gesundheit, Karlsfeld 1999

Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases 2 (1992): 113-156

Richter W.O., Donner M.G., Hofling B., Schwandt P.: Long-term effect of low-density lipoprotein apheresis on plasma lipoproteins and coronary heart disease in native vessels and coronary bypass in severe heterozygous familial hypercholesterolemia. *Metabolism*. 1998 Jul; 47 (7): 863-8

Kapitel Immunapherese

Gastroenterologie

Kosaka T., Sawada K., Ohnishi K., Egashira A., Yamamura M., Tanida N., Satomi M., Shimoyama T.: Effect of leukocyteapheresis therapy using a leukocyte removal filter in Crohn's disease. *Internal Med* 38: 102-111, 1999

Neurath M.F. und Stange E.F.: Evidenzbasierte Immunsuppression bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen. *Deutsches Ärzteblatt* 97: C1485-C1491, 2000

Sawada K., Ohnishi K., Chikano S., Yokota Y., Egashira A., Izawa H., Yamamura M., Amao K., Satomi M., Shimoyama T.: Leukocyteapheresis with leukocyte removal filter as new therapy for ulcerative colitis. *Therapeutic Apheresis* 1: 207-211, 1997

Sawada K., Ohnishi K., Fukui S., Yamada K., Yamamura M., Amano K., Wada M., Tanida N., Satomi M., Shimoyama T.: Leukocyteapheresis therapy, performed with leukocyte removal filter, for inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 30: 322-329, 1995

Hämatologie

Knöbl P., Derfler K.: Immunologisch bedingte hämatologische und hämostaseologische Erkrankungen. Indikationen für die Immunadsorption? In: Brunkhorst R., Koll R., Koch K.M. et al. (Hrsg.): *Klinische Immunadsorption*, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart 2000: 53-67

Zimmermann, R.: Hämophilie A-Patienten mit Faktor VIII-Inhibitoren. Therapeutische Möglichkeiten. In: Brunkhorst R., Koll R., Koch K.M. et al. (Hrsg.): *Klinische Immunadsorption*, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart 2000: 47-52

Freiburghaus C., Berntorp E., Ekman M., Gunnarsson M., Kjellberg B., Nilsson I. M.: Tolerance induction using the Malmo treatment model 1982-1995. *Haemophilia* 1999 Jan; 5(1): 32-9

Zeitler H., Unkrig C., Brackmann H., Effenberger C., Hanfland D., Stier S., Ko Y., Vetter H.: An immunomodulatory treatment of acquired hemophilia A with longterm-IgG-immunoadsorption, immunosuppression and antigen substitution – A modified Bonn protocol inducing immunotolerance. *Blood*; (1997) 90 (10), Suppl. 1: 36a

Kardiologie

Müller J., Wallukat G., Dandel M., Bieda H., Brandes K., Speigelsberger S., Nissen E., Kunze R., Hetzer R.: Immunoglobulin Adsorption in Patients with Idiopathic Dilated Cardiomyopathy Circulation. 2000; 101: 385-391

Felix S., Staudt A., Dörrfel W., Stangl V., Merkel K., Pohl M., Döcke W., Stanislaw M., Neumayer H., Wernecke K., Wallukat G., Stangl K., Baumann G.: Hemodynamic Effects of Immunoabsorption and Subsequent Immunoglobulin Substitution in Dilated Cardiomyopathy, Am J Coll Cardiol 2000; 35; 1590-8

Wallukat G., Müller J., Podlowski S., Nissen E., Morowinski R., Hetzer R.: Agonist-like Beta-Adrenoceptor Antibodies in Heart Failure, Am J Cardiol 1999; 83: 75H-79H

Dörrfel W., Felix S., Wallukat G., Brehme S., Bestvater K., Hofmann T., Kleber F., Baumann G., Reink P.: Short-term Hemodynamic Effects of Immunoabsorption in Dilated Cardiomyopathy Circulation, 1999; 95: 1994-1997

Zannad F., Briancon S., Juilliere Y., Mertes P., Villemot J., Alla F., Virion J.: Incidence, Clinical and Etiologic Features and Outcomes of Advanced Chronic Heart Failure: The EPICAL Study Am J Coll Cardiol 1999; 33: 734-742

Neurologie

Batocchi AP., Evoli A., DiSchino C., Tonali P.: Therapeutic apheresis in Myasthenia gravis. Therapeutic Apheresis 4: 275-279, 2000

Haupt WF., Rosenow F., van der Ven C., Birkmann C.: Immunoabsorption in Guillain-Barré syndrome and Myasthenia gravis. Therapeutic Apheresis 4: 195-197, 2000

Köhler W., Kalischewski P., Bucka C., Arnold A., Hertel G.: Immunoabsorption (IMA) versus plasma exchange (PE), a randomized clinical trial in Myasthenia gravis. Kidney Blood Pressure Res 23: 298, 2000

Marx C., Marx M., Endler S., Thieler H., Klingel R.: Safe and effective long-term outpatient immunoabsorption (IA) in a patient with severe Myasthenia gravis (Ossermann IV). Kidney Blood Pressure Res 23: 287, 2000

Shibuya N., Sato T., Osame M., Takegami T., Doi S., Kawanami S.: Immunoabsorption therapy for Myasthenia gravis. J Neurol Neurosurg Psychiatry 57: 578-581, 1994

Ophthalmologie

Brunner R., Widder R., Borberg H.: Einsatz extrakorporaler Behandlungsverfahren bei ausgewählten Augenerkrankungen. Ophthalmologie 96: 679-682, 1999

Brunner R., Widder R., Walter P., Lücke C., Godehardt E., Bartz-Schmidt KU., Heimann K., Borberg H.: Influence of membrane differential filtration on the natural course of age-related macular degeneration (AMD) - a randomized trial. Retina 20: 483-491, 2000

Klingel R., Swartz M., Rabetoy G., Cheung A., Davis R., Fassbender C. und Erdtracht B.: Rheopherese, eine neue Therapieoption für die altersbezogene Makuladegeneration (AMD) - Daten der Utah-Studie. Bericht der 161. Versammlung des Vereins Rheinisch-Westfälischer Augenärzte: 131-133, 1999

Klingel R., Fassbender C., Faßbender T., Erdtracht B., Berrouschot J.: Rheopheresis - Rheologic, functional and structural aspects. Therapeutic Apheresis, 4: 348-357, 2000

Rheumatologie

Caldwell J., Gendreau R.M. und Furst D., A pilot study using a staph protein A column (PROSORBA[®]) to treat refractory rheumatoid arthritis. J. Rheumatol., Vol. 26, 1657-1662, 1999

Felson D.T., LaValley M.P., Baldassare A.R. et al., 1999 The PROSORBA® column for treatment of refractory rheumatoid arthritis. A randomized, double-blind, sham-controlled trial. *Arthritis Rheum.*, Vol. 42, 2153-2159

Wiesenhutter C.W., Irish B.L. und Bertram J.H., 1994 Treatment of patients with refractory rheumatoid arthritis with extracorporeal protein A immunoabsorption columns: a pilot trial. *J. Rheumatol.*, Vol. 21, 804-812

Transplantationsmedizin

International Transplant Coordinators Society 1997:
www.kuleuven.ac.be/facdep/medicine/itcs/statistics/1997/97alpha.html

Kapitel Fibrinogen-Apherese

Diabetologie

Gibbons G. W., Eliopoulos G. M.: Infection of the diabetic foot. In: Konzal G. P., Hoar C. S. J., Rowbotham J. L. et al. (Hrsg.): *Management of Diabetic Foot Problems*. Campbell, London (1994): 97-102

Bild D. E., Selby J. V., Sinnock P. et al.: Lower-extremity amputation in people with diabetes: epidemiology and prevention. *Diabetes Care* 12 (1989): 24-31

Reiber G. E., Pecoraro R. E., Koepsell T. D.: Risk factors for amputation in patients with diabetes mellitus: a case-control study. *Ann. Intern. Med.* 117 (1992): 97-105

Reiber G. E., Boyko W. J., Smith D. G.: Lower extremity foot ulcers and amputation in individuals with diabetes. In: Harris M. I., Cowrie C. C., Stern M. P., et al. (Eds.): *Diabetes in America*. DHHS Publication No. 95-1468, U. S. Government Printing Office, Washington (1995)

Standl E., Stiegler H., Janka H.U., Hillebrand B.: Das diabetische Fußsyndrom. In: Mehnert H., Standl E., Usadel K.H. et al (Hrsg.) *Diabetologie in Klinik und Praxis*. Thieme, Stuttgart, New York (1999): 481-505

Dintenfass L., Kammer S.: Plasma viscosity in 615 subjects. Effects of fibrinogen, globulin, and cholesterol in normals, peripheral vascular disease, retinopathy, and melanoma. *Biorheology* 14 (1977): 247-251

Grotta J., Ackerman R., Correia J. et al.: Whole blood viscosity parameters and cerebral blood flow. *Stroke* 13 (1982): 296-301

Apelqvist J.: Wound healing in diabetes. Outcome and costs. *Clin Podiatr Med Surg* 1998 Jan; 15(1): 21-39

Apelqvist J. et al.: Long-term costs for foot ulcers in diabetic patients in a multidisciplinary setting. *Foot Ankle Int* 1995 Jul; 16 (7): 388-94

Hasche H. et al.: Der diabetische Fuß: Pathophysiologie und Therapie. *Der Allgemeinarzt* (1999) 21: 1266-1274

Hörsturz

Byl F. M., Seventy-six cases of presumed sudden hearing loss occurring in 1973; prognosis and incidence. *Laryngoscope* 1997; 87: 817 – 825

Suckfüll M., Thiery J., Schorn K., Kastenbauer E., Seidel D., Clinical Utility of LDL-apheresis in the Treatment of Sudden Hearing Loss: a Prospective, Randomized Study. *Acta Otolaryngol* 1999; 119: 763 – 766

Suckfüll M., Wimmer C., Jaeger B., Schorn K., Thiery J., Heparin-induced extracorporeal low-density-lipoprotein precipitation (H.E.L.P.) to improve the recovery of hearing in patients with sudden idiopathic hearing loss. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2000; 257: 59 - 61

Kapitel Toxinapherese

Akute Vergiftungen

Deshpande G., Meert KL., Valentini RP.: Repeat charcoal hemoperfusion treatments in life threatening carbamazepine overdose. *Pediatr Nephrol* 13: 775-777, 1999

Higgins RM., Hearing S., Goldsmith DJ., Keevil B., Venning MC., Ackrill P.: Severe theophylline poisoning: charcoal haemoperfusion or haemodialysis? *Postgrad Med J* 71: 224-226, 1995

Maurer HH., Stelzer K., Heinz G.: Vergiftungen. In: TIM-Thieme's Innere Medizin. Hrsgb: Alexander K. und 14 weitere; 1. Auflage 1999, S. 2099-2137

Seyffart G.: Giftindex - Die Therapie der Intoxikationen. Pabst Science Publishers 1996

Seyffart G.: Dialysis and haemoperfusion treatment of acute poisoning. In: Oxford Textbook of Clinical Nephrology. Hrsgb: Davison A.M., Cameron J.S., Grünfeld J.P., Kerr DNS, Ritz E., Winearls C.G.: 2. Auflage, Oxford University Press 1998, Band 2 S.1609-1623

Leberunterstützende Therapie

Geiger H., Klepper J., Lux P., Heidland A.: Biochemical assessment and clinical evaluation of a bilirubin adsorbent column (BR-350) in critically ill patients with intractable jaundice. *Int J Art Org* 15: 35-39, 1992

Mitzner SR., Stange J., Klammt S., Risler T., Erley CM., Bader BD., Berger ED., Lauchart W., Peszynski P., Freytag J., Hickstein H., Loock J., Löhr JM., Liebe S., Emmrich J., Korten G., Schmidt R.: Improvement of hepatorenal syndrome with extracorporeal albumin dialysis MARS: results of a prospective, randomized, controlled clinical trial. *Liver Transpl* 6: 277-286, 2000

Ott R., Rupprecht H., Born G., Müller V., Thomas Reck, Hohenberger W., Köckerling F.: Plasma separation and bilirubin adsorption after complicated liver transplantation. *Transplantation* 65: 434-453, 1998

Stange J., Mitzner SR., Risler T., Erley CM., Lauchart W., Goehl H., Klammt S., Peszynski P., Freytag J., Hickstein H., Löhr M., Liebe S., Schareck W., Hopt U.T., Schmidt R.: Molecular adsorbent recycling system (MARS): Clinical results of a new membrane-based blood purification system for bioartificial liver support. *Artif Organs* 23: 319-330, 1999

Sepsis

Bone RC. et al.: Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. *Chest* 101: 1644-1655, 1992

Rangel-Frausto MS.: The epidemiology of bacterial sepsis. *Infect Dis Clin North Am.* 13: 299-312, 1999

Armstrong GL. et al.: Trends in infectious disease mortality in the United States during the 20th century. *JAMA.* 281: 61-66, 1999

Stegmayr BG.: Plasmapheresis in severe sepsis or septic shock. *Blood Purif.* 14: 94-101, 1996

Tani T. et al.: Therapeutic apheresis for septic patients with organ dysfunction: hemoperfusion using a polymyxin B immobilized column. *Artif Organs.* 22: 1038-1044, 1998

Glossar

Acetylcholin: Ein Nervenimpuls wird durch diese Überträgersubstanz auf einen quergestreiften Muskel übergeleitet.

akzessorisch: Hinzutretend.

akzidentell: Zufällig (hinzukommend), nicht zum Krankheitsbild gehörend.

Aminosalicylat: 5-Aminosalicylsäure (Mesalazin) antiphlogistisch wirksame Substanz zur Therapie der Colitis ulcerosa und des Morbus Crohn. Aminosalicylat beeinflusst die Prostaglandinbiosynthese und hemmt die Leukotrienbildung.

BUB-Richtlinien: Richtlinien über die Bewertung ärztlicher Untersuchungs- und Behandlungsmethoden gemäß § 135 Abs. 1 SGB V (Sozialgesetzbuch) festgesetzt durch den Bundesausschuss der Ärzte und Krankenkassen.

Colitis ulcerosa: Die Colitis ulcerosa und der verwandte Morbus Crohn sind chronisch entzündliche, in Schüben verlaufende Erkrankungen des Darmes. Bei der Colitis ulcerosa ist die Entzündung auf die Schleimhaut des Dickdarms beschränkt, während beim Morbus Crohn der gesamte Verdauungstrakt betroffen sein kann.

Cross-match: Sog. Kreuzprobe im HLA-System; Test auf das Vorhandensein von zytotoxischen Antikörpern, wobei das Serum des Empfängers gegen Lymphozyten des Spenders getestet wird; Durchführung vor jeder allogenen Organtransplantation.

CSE-Hemmer: Cholesterin-Synthese-Enzym-Hemmer: Hemmstoffe der Hydroxymethylglutaryl-Coenzym-A-Reductase (HMG-CoA-Reduktase-Hemmer). Zurzeit wirksamster medikamentöser Lipidsenker (senken LDL- und Gesamtcholesterin).

Débridement: (französisch = Abzäumen) Die Abtragung oberflächlicher Nekrosen im Sinne der Wundtoilettage.

Diabetes mellitus: Chronische Hyperglykämie (Zuckerkrankheit) mit daraus folgender Störung anderer Stoffwechselprozesse und Organschäden. Nach der Ursache ihrer Entstehung unterscheidet man verschiedene Diabetesformen, denen entweder ein absoluter Insulinmangel (fehlende oder verminderte Insulinsekretion) oder ein relativer Insulinmangel zugrunde liegt. Der Typ-I-Diabetes tritt erstmals meist bei Jugendlichen unter 20 Jahren auf; er wird heute den Autoimmunerkrankungen zugeordnet, wobei es bei entsprechender genetischer Disposition unter dem Einfluss verschiedener Faktoren zu einer Insulitis mit nachfolgender Zerstörung der B-Zellen kommt. Der Typ-II-Diabetes beginnt meist erst im höheren Lebensalter und es besteht eine Insulinresistenz.

Evidence-Based-Medicine: Neue oder bereits erbrachte ärztliche Leistungen werden anhand vorliegender Daten bewertet. Als Richtlinie für diese Bewertung wurden sogenannte Evidence-Klassen festgelegt:

- I Evidenz aufgrund wenigstens einer richtig randomisierten, kontrollierten Studie mit Vorlage kompletter Unterlagen (vorzugsweise durchgeführt nach den Standards von *Good Clinical Practice* und veröffentlicht gemäß CONSORT-Statement);
- IIa Evidenz aufgrund anderer prospektiver Interventionsstudien;
- IIb Evidenz aufgrund von gutgeplanten Kohorten- oder Fallkontrollstudien, vorzugsweise aus mehr als einer Studiengruppe;
- IIc Evidenz aufgrund von zeitlichen oder räumlichen Vergleichen mit beziehungsweise ohne die zu untersuchenden Interventionen;
- III Meinungen anerkannter Autoritäten aufgrund von klinischer Erfahrung, Berichte von Expertenkomitees, Konsensus Konferenzen.

Fibrinogen: Gerinnungsförderndes Eiweiß, das die Blutzirkulation erschwert.

Gangrän: Durch Minderdurchblutung oder mechanische oder thermische Schädigung hervorgerufener Gewebsuntergang mit Gewebsweichung (Koagulationsnekrose), Schrumpfung, Vertrocknung (Mumifikation) und Schwarzfärbung (trockene Gangrän). Durch eine zusätzliche Infektion durch Fäulnisbakterien (führt zu grünlicher Eiweißzersetzung unter Bildung üblen Geruchs) resultiert eine feuchte Gangrän mit Erweichung, eventuell Verflüssigung des nekrotischen Gewebes.

HDL; high density lipoproteins: Lipoproteine hoher Dichte, α -Lipoproteine haben einen hohen Proteinanteil. Vorläufer entstehen in Leber und Darmepithel und reifen im Blut durch Aufnahme von Lipiden und Apoproteinen zu sphärischen Molekülen, die sich durch Dichte und Proteinkomponenten als HDL2a, HDL2b und HDL3 unterscheiden. Höhere HDL-Werte scheinen mit verringertem Risiko arteriosklerotischer Gefäßerkrankungen einherzugehen, während ein erhöhtes Konzentrationsverhältnis LDL/HDL (sog. Atheroskleroseindex) dieses Risiko erhöht.

Heterozygot; Heterozygotie: Ein Patient hat vom Vater oder der Mutter die ungünstige Erbanlage erhalten.

Homozygot: Ein Patient hat sowohl vom Vater als auch von der Mutter die identische ungünstige Erbanlage erhalten.

Hypercholesterinämie, primär: Vererbte Fettstoffwechselstörung mit schwerer (homozygot) oder milder (heterozygoter) Ausprägung.

Hypercholesterinämie, sekundär: Fettstoffwechselstörung mit überwiegender krankhafter Erhöhung des Cholesterins, die nicht direkt vererbt, sondern erworben ist.

idiopathisch: Unklarer Herkunft.

Immunsuppressiva: Medikamente, die das Immunsystem unterdrücken, z. B. Kortison (Steroide), Ciclosporin, Azathioprin.

inflammatorisch: Entzündlich.

Inzidenz: Einfallen, Vorkommen; in der Epidemiologie die Anzahl neuer Erkrankungsfälle in der Zeiteinheit.

Ischämie: Blutleere oder Minderdurchblutung (Durchblutungsstörung) eines Gewebes infolge unzureichender (= relative Ischämie) oder fehlender (= absolute Ischämie) arterieller Blutzufuhr. Sie wird bedingt durch Einengung bzw. Verschluss der Gefäßlichtung (z. B. bei akutem Arterienverschluss, arterieller Verschlusskrankheit, Koronarinsuffizienz, Hirnischämie) oder durch Gefäßkrampf oder durch Abschnürung einer Arterie (z. B. bei künstlicher Blutstillung bzw. bei Schwellung oder Tumor).

KHK; koronare Herzkrankheit: Sammelbegriff für Krankheitsbilder, bei denen überwiegend die Koronarsklerose die eigentliche Krankheitsursache ist: Angina pectoris, Koronarinsuffizienz, der Herzinfarkt (Myokardinfarkt), Wandkontraktionsstörungen, Papillarmuskelfehlfunktion und Herzrhythmusstörungen bis hin zum plötzlichen Herztod.

LDL: low density lipoproteins: Lipoprotein geringer Dichte, β -Lipoprotein. Sie entstehen unter Mitwirkung der Lipoproteinlipase aus VLDL (über IDL = intermediate density lipoproteins und enthalten ca. 80 % des Serumcholesterins, die hauptsächliche Eiweißkomponente ist Apolipoprotein B. LDL-Rezeptoren (M. S. Brown, J. L. Goldstein, Nobelpreis 1985) an Zelloberflächen nehmen das LDL-(gebundene)Cholesterin in begrenztem Umfang (soweit es die Zellen benötigen) auf. Angeborener LDL-Rezeptorenmangel führt zu extrem hohen Cholesterinwerten im Serum und hoher Sterblichkeit an arteriosklerotischen Gefäßerkrankungen (z. B. Myokardinfarkt), bereits in jugendlichen Alter.

Lipoproteine: Aus Eiweiß und Lipiden bestehende Moleküle, die den Transport der wasserunlöslichen Lipide (vor allem Cholesterin, -ester, Triglyceride, Phospholipide) im Blut ermöglichen. Die Einteilung erfolgt nach physikalisch-chemischen Eigenschaften entweder durch Ultrazentrifugation oder Lipoproteinelektrophorese in VLDL, LDL, IDL und HDL.

Lp(a); Lipoprotein(a): Cholesterinreiches Lipoprotein mit hohem Molekulargewicht ($>5,4 \cdot 10^6$ g/mol), das bei der Elektrophorese in der β_1 -Fraktion, bei der Ultrazentrifugation in der HDL-Fraktion gefunden wird; Werte $>0,3$ g/l scheinen das Risiko arteriosklerotischer Gefäßerkrankungen zu erhöhen.

NYHA Scale: Skala der **New York Heart Association** zur Einteilung der Schwere der Herzinsuffizienz

NYHA	Symptome bei:	Therapie
I	stärkerer Belastung	Medikamentös (Diuretika)
II	normaler Belastung	Medikamentös (Diuretika + ACE-Hemmer)
III	leichter Belastung	Medikamentös (Diuretika; ACE-H; Vasodilatoren; Glykoside)
IV	in Ruhe	Medikamentös + Herzunterstützungssystem → HTx .

Osteomyelitis: Primär-hämatogene, seltener lymphogene oder durch direkte (traumatische) Keimeinschleppung (meist Staphylococcus aureus) entstandene, akute oder chronische abszedierende bis phlegmonöse Entzündung des Knochenmarks (allgemein einschließlich des Knochengewebes und Periostes). Sie führt durch sekundäre Zirkulationsstörung und demarkierende Granulationen (und deren Einschmelzung) zu Nekrotisierung und zu Sequesterbildung.

polygenetisch; Polygenie: Beteiligung mehrerer Gene an der Ausbildung einer Eigenschaft (Krankheit).

postoperativ, post-: Wortteil mit der Bedeutung nach, hinter, später.

Prävalenz: Überwiegend; epidemiologische Häufigkeit aller Fälle einer bestimmten Krankheit in einer Population zum Zeitpunkt der Untersuchung; als Perioden-Prävalenz auf einen bestimmten Zeitraum bezogen; (vergleiche Inzidenz).

refraktär: Unempfindlich, nicht beeinflussbar.

Rheologie: Fließlehre, Wissenschaft der Fließeigenschaften flüssiger Substanzen; auch Wissenschaft von der Deformierung plast. formbarer Stoffe.

suizidal; Suicidium, Suizid: (Freitod, Selbsttötung) Die absichtliche - oft vorher angekündigte - Vernichtung des eigenen Lebens durch Vergiften, Erhängen, Ertränken, Erschießen, Öffnen der Pulsadern etc.

Tumor-Nekrose-Faktor- α : Kleinmolekulare Eiweißsubstanz (Zytokin), die für die Aktivierung von Entzündungsprozessen im Körper eine wichtige Rolle spielt.

Ulcus: Geschwür; aus einer örtlichen Ursache oder - als symptomatische Ursache - aus einer Allgemeinerkrankung resultierender Substanzverlust der Haut oder der Schleimhaut (in ganzer Tiefe), der im allgemeinen nach Demarkation und Abstoßung des bestehenden nekrotischen Gewebes narbig abheilt.

xenogene, xeno = fremd: Übereinstimmung von Spender und Empfänger: Individuen verschiedener Species, xenogenetische, heterogene, heterologe, Hetero-Transplantation,

Mitglieder des Fachbereichs "Therapeutische Apherese" (FBTA)

Affina Immuntechnik GmbH
UTZ-Volmerstr. 5/9
12489 Berlin
Tel.: (0 30) 63 92 37 30
Fax: (0 30) 63 92 37 37
<http://www.affina.de>

Ingenieurbüro für Medizintechnik
Großhurdener Berg 20
51491 Overath
Tel.: (0 22 06) 86 98 15
Fax: (0 22 06) 86 98 14

B. Braun Melsungen AG
Schwarzenberger Weg 73-79
34212 Melsungen
Tel.: (0 56 61) 71 - 0
Fax: (0 56 61) 75 - 27 09
<http://www.bbraun.de>

PlasmaSelect AG
Robert-Koch-Str. 1
17166 Teterow
Tel.: (0 39 96) 158 - 0
Fax: (0 39 96) 158 - 111
<http://www.plasmaselect.com>

DIAMED Medizintechnik GmbH
Stadtwaldgürtel 77
50935 Köln
Tel.: (02 21) 9 40 50 00
Fax: (02 21) 9 40 50 00 11
<http://www.diamed-koeln.de>

TERAKLIN Aktiengesellschaft
Friedrich-Barnewitz-Str. 4
18119 Rostock
Tel.: (03 81) 5 19 64 900
Fax: (03 81) 5 19 64 74
<http://www.teraklin.com>

Edwards Lifesciences Germany GmbH
Edisonstr. 3 - 4
85716 Unterschleißheim
Tel.: (0 89) 9 54 12 - 307
Fax: (0 89) 9 54 12 - 305
<http://www.edwards.com>

Fresenius HemoCare GmbH
Frankfurter Str. 6 - 8
66606 St. Wendel
Tel.: (0 68 51) 8 07 - 0
Fax: (0 68 51) 8 07 - 444

Hospal-Medizintechnik GmbH
Lochhamer Straße 15
82152 Planegg-Martinsried
Tel.: (0 89) 89 555 - 3
Fax: (0 89) 89 555 - 499
<http://www.hospal.com>