

# Therapeutische Hämapherese

## Zusammenfassung

Bei der therapeutischen Hämapherese werden krankhafte Blutzellen oder Plasma aus der Zirkulation entzogen und ggf. durch gesunde Blutbestandteile ersetzt. Die therapeutische Hämapherese kann als Erstlinientherapie zur Behandlung lebensbedrohlicher Zustände alleine oder in Kombination mit einer medikamentösen Therapie eingesetzt werden. Amerikanische Empfehlungen mit Einteilung in Kategorien und Empfehlungsgraden haben sich für die Indikationsstellung zur therapeutischen Hämapherese bewährt. Die Kinetik der zu entfernenden Zellen bzw. Substanz muss bei der Planung der therapeutischen Hämapherese berücksichtigt werden. Neue Medikamentenentwicklungen sind beim künftigen Stellenwert der therapeutischen Lipidapherese zu berücksichtigen.

## Summary

During therapeutic hemapheresis, pathologic blood components are removed from the circulation and replaced by healthy donor cells or plasma if necessary. Therapeutic hemapheresis is used as first line therapy alone or in combination with drug therapy. Guidelines of the American Society for Apheresis using categories and recommendations of therapeutic hemapheresis are widely used. The kinetics of the pathological substance which has to be removed must be taken into consideration when planning therapeutic hemapheresis. The development of new drugs has to be taken into consideration in future indication of lipid apheresis.

## ENTWICKLUNG DER THERAPEUTISCHEN HÄMAPHERESE

De Laval beschrieb im Jahr 1877 erstmalig eine Auftrennung durch Zentrifugation mit einem Separator. Tierexperimentell wurde eine Plasmapherese 1914 durch Abel an der John Hopkins Universität, USA, im Rahmen der Nierenforschung erwähnt. Motiviert durch die CML-Erkrankung eines Ingenieurssohns entwickelte Freireich Anfang der 60er Jahre des letzten Jahrhunderts gemeinsam mit der Industrie den ersten Blutzellseparator für den Einsatz am Menschen. Antikoaguliertes Patientenblut durchfließt eine Zentrifuge, die das Blut aufgrund der unterschiedlichen spezifischen Dichte seiner Blutkomponenten auftrennt. Es wurden Zellseparationssysteme mit diskontinuierlichem und kontinuierlichem Blutfluss entwickelt. Seit 1964 wurden Studien zur therapeutischen Leukozytapherese bei Patienten mit chronischen Leukämien

durchgeführt. Eine erste automatisierte therapeutische Plasmapherese wurde 1969 beschrieben. Erfolge der therapeutischen Plasmapherese bei der Behandlung des Hyperviskositätssyndrom bei M. Waldenström und technologische Fortschritte in der Entwicklung von Blutzellseparatoren, die es erlauben große Plasmamengen auszutauschen, haben die therapeutische Plasmapherese zu einem heutigen Standardbehandlungsverfahren werden lassen. Gerätetypen mit kontinuierlichem Blutflussverfahren werden hierbei heutzutage aus Gründen der kürzeren Apheresedauer und der besseren Verträglichkeit im Vergleich zum diskontinuierlichen Verfahren bevorzugt.

## DEFINITION

Die therapeutische Hämapherese ermöglicht die Reduktion und Entfernung von Blutzellen oder -plasma aus

## Nomenklatur

Die therapeutische Hämapherese ist die Entfernung von Blutbestandteilen durch gezielte Entnahme bestimmter Zellen oder Plasma mit Hilfe eines Zellseparators. Sie umfasst:

Therapeutische Leukozytapherese	=	Entnahme von Leukozyten
Therapeutische Erythrozytapherese	=	Entnahme von Erythrozyten
Therapeutische Thrombozytapherese	=	Entnahme von Thrombozyten
Therapeutische Plasmapherese	=	Entfernung von Plasmabestandteilen
Therapeutische Lipidapherese	=	Entfernung von Lipoproteinen

dem Kreislauf. Mit Hilfe von Zellseparationsverfahren können einzelne Blutbestandteile (Leukozyten, Erythrozyten, Thrombozyten, Plasma und Proteine) aus dem Blut abgetrennt werden. Die übrigen Blutbestandteile werden dabei dem Patienten wieder direkt zugeführt. Der extrakorporale Kreislauf und der Einsatz von Zellseparatoren am Patienten erlauben die direkte Auftrennung von Blut in verschiedene Bestandteile während des Entnahmeverfahrens und die Entfernung von pathologischen Zellen bzw. Plasma.

## THERAPEUTISCHE LEUKOZYTAPHERESE

Die therapeutische Leukozytapherese ist eine symptomatische Behandlung der Hyperleukozytose bei akuten und chronischen Leukämien. Das Ziel der Leukozytapherese ist, die erhöhte Leukozytenmasse zu reduzieren, um das Leukostasesyndrom zu verhindern oder zu behandeln<sup>1,2</sup>. Die Leukostase wird als ein wichtiger prognostischer Faktor für die Frühmortalität bei akuten Leukämien angesehen.

Leukozyten und insbesondere leukämische Blasten sind weniger verformbar als rote Blutzellen. Die massive Erhöhung von Leukozyten bei Leukämien ist mit einer erhöhten Blutviskosität assoziiert (**Abbildung 1**). Hierdurch kann es zum Verschluss von Blutgefäßen mit Ischämie, Hypoxämie und Endothelschäden kommen. Andere Aspekte der Pathogenese können die Aktivierung von Endothelzellen durch Zytokine (TNF- $\alpha$  und Interleukin- $\beta$ ) von Blasten sein



**Abbildung 1: Hyperleukozytose bei CML**

Deutlich vermehrte Leukozyten im Probenröhrchen rechts im Vergleich zum Normalblut links mit dünner Leukozytenschicht

und Interaktionen zwischen leukämischen und endothelialen Zellen durch die Adhäsion von Molekülen. Beide Mechanismen können synergistisch wirken und das Leukostasesyndrom hervorrufen. Gewebeblutungen und der Verlust von Organfunktionen sind Konsequenzen von diesen pathologischen Ereignissen. Ferner erhöhen sie das Risiko der leukämischen Infiltration in die betroffenen Organe. Typische Organmanifestationen der Leukostase sind die Lunge und das Zentralnervensystem. Embolien in peripheren Arterien mit ischämischen Läsionen sind in einigen klinischen Fällen beschrieben. Priapismus, durch Leukostase bedingt, ist eine spezielle Notfallsituation. Es sind Risikoscores für die Wahrscheinlichkeit eines Leukostasesyndroms bei Patienten mit Leukämie und Hyperleukozytose erarbeitet worden<sup>3</sup>. Hierbei wurden Patienten in vier Gruppen eingeteilt: keine, mögliche, wahrscheinliche und hoch wahrscheinliche Leukostase. Leider hat sich dieses Einteilungssystem bis heute klinisch nicht durchgesetzt, ist jedoch ein interessantes Werkzeug für weitere Studien.

Der kritische Leukozytenwert, der zu einer therapeutischen Intervention führen sollte, ist nicht klar definiert. Die Inzidenz und die Schwere eines Leukostasesyndroms hängen vom Typ der Leukämie ab. Das Risiko wird insbesondere als hoch bei der akuten myeloischen Leukämie gesehen, wobei Leukozytenwerte zwischen 50 000 und 100 000 pro  $\mu\text{l}$  als gefährlich angesehen werden und eine Indikation für die Leukozytapherese darstellen. Leukozytenwerte oberhalb von 300 000 pro  $\mu\text{l}$  bei AML-Patienten stellen eine absolute Indikation zur Leukozytapherese dar. Bei der chronischen myeloischen Leukämie und der lymphatischen Leukämie besteht ein Risiko für eine Leukostase bei Leukozytenwerten von deutlich über 300 000 pro  $\mu\text{l}$ . Wegen der niedrigen Anzahl von publizierten Studien ist das Evidenzlevel für die Leukozyten-depletion niedrig. Prospektive randomisierte Studien sind nicht publiziert worden.

Eine Leukozytapherese ist kontraindiziert bei der AML FAB M3 wegen der begleitenden Gerinnungsstörung, die charakteristisch für diesen Subtyp der akuten myeloischen Leukämie ist. Es gibt keine anderen absoluten Kontraindikationen. Relative Kontraindikationen wie Anämie, Thrombozytopenie, systemische Infektionen und respiratorische sowie zirkulatorische Insuffizienz können vernachlässigt werden, sofern eine adäquate supportive Therapie durchgeführt wird.

Die therapeutische Leukozytapherese sollten nur in Zentren mit entsprechender Erfahrung durchgeführt werden. Für das Verfahren werden geschulte und trainierte Ärzte

und Schwestern benötigt. Während der Leukozytapherese sollten Blutdruck, Herzfrequenz, EKG und Sauerstoffsättigung überwacht werden. Eine Verlegung eines Patienten auf eine Intensivstation sollte möglich sein. Es sollte eine enge Kooperation zwischen Transfusionsmedizin, Hämatologie, Pädiatrie und Anästhesiologie/Intensivmedizin bestehen.

Sofern möglich, sollte ein peripher venöser Zugang für die Leukozytapherese gewählt werden. Hierdurch kann ein Zeitverlust durch die Anlage eines zentralvenösen Katheters vermieden werden und eine Blutungskomplikation durch die ZVK-Anlage reduziert werden. Außer dem kritischen Allgemeinzustand der Patienten mit Leukostase sind keine schwerwiegenden Nebenwirkungen der Leukozytapherese bislang publiziert worden. Thrombozytopenie und Gerinnungsstörungen durch die Grunderkrankung können durch die Zellseparation getriggert werden und es sollte eine adäquate Antikoagulation erfolgen. Eine Verschlechterung der zellulären und plasmatischen Gerinnung während der Antikoagulation muss berücksichtigt werden. Normalerweise wird Citrat als Antikoagulant in einem Mischungsverhältnis von 1:16 bis 1:20 verwendet. Heparin sollte wegen seiner langandauernden systemischen inhibitorischen Effekte auf die Gerinnung nicht verwandt werden. Es sollte ein Blutvolumen vom zwei bis vierfachen des Patientenblutvolumens bei der Leukozytapherese prozessiert werden. Der Hämatokrit des Apheresates sollte 3–5 % betragen. Bei bestimmten Leukämieformen kann es sinnvoll sein, die Zentrifugengeschwindigkeit zu erhöhen, um die Sedimentation der leukämischen Blasten zu optimieren. Die Verwendung eines Sedimentationsbeschleunigers ist nicht notwendig. Während des Verfahrens sollten die Patienten sorgfältig auf Parästhesien – durch eine Hypokalzämie bedingt – beobachtet werden und gegebenenfalls eine Kalziumsubstitution erhalten. Bei Patienten mit schlechtem Allgemeinzustand und bei Kindern sollten Kalzium- und Kaliumspiegel stündlich gemessen werden und gegebenenfalls intravenös korrigiert werden. Weiterhin wird eine kontinuierliche Sauerstoffsättigungsmessung durch Pulsoxymetrie und eine nichtinvasive Messung des arteriellen Blutdrucks und der Herzfrequenz bei diesen Patienten empfohlen.

Das Volumen des Leukozytaphereseproduktes bewegt sich im Bereich von 200 bis 1 000 ml je nach verwendeten Blutzellseparatortyp und dem prozessierten Patientenblutvolumen (**Abbildung 2**). Falls mehr als 20 % des Patientenblutvolumens prozessiert werden, wird eine Volumensubstitution mit Kolloiden oder Humanalbumin empfohlen. Eine eventuell-notwendige Erythrozytentransfusion sollte am Ende der Leukozytapherese erfolgen, um einen



**Abbildung 2: Leukapheresat**

Eindrucksvolle Absammlung leukämischer Zellen oberhalb der Erythrozyten- und unterhalb der Plasmaschicht.

weiteren Anstieg der Blutviskosität während des Verfahrens zu vermeiden. Blutbild, Elektrolyte und Gerinnungsparameter sollten zu Beginn und am Ende des Verfahrens bestimmt werden. Die therapeutische Leukozytapherese kann täglich wiederholt werden bis die Leukostasesymptome verschwunden sind oder die Leukozytenzielwerte (bei AML normalerweise unter 100 000 pro  $\mu\text{l}$ , bei anderen Leukämien unter 200 000 pro  $\mu\text{l}$ ) erreicht sind. Es gibt keine klinische Rationale, mehr als eine Leukozytapherese pro Tag durchzuführen. Bei Schwangeren und Patienten mit vorübergehenden anderen Kontraindikationen zur zytotoxischen Therapie kann die Leukozytapherese über längere Zeitintervalle wiederholt werden, bis eine Chemotherapie begonnen werden kann.

Bei Patienten mit Leukostase bewirkt eine einzige Leukozytapherese meist eine bemerkenswerte Verbesserung des klinischen Zustandes. Während einer Leukozytapherese kann der Leukozytenwert im peripheren Blut um 10–70 % gesenkt werden. Der therapeutische Nutzen der Leukozytapherese ist insbesondere bei Patienten mit AML und bei pädiatrischen Patienten mit akuter lymphatischer Leukämie untersucht worden. Leider sind bislang keine prospektiven Studien publiziert worden. In zwei retrospektiven Studien mit Kontrollgruppen wurde ein positiver Effekt der Leukozytapherese auf Morbidität und Mortalität bei Patienten mit neudiagnostizierter AML nachgewiesen<sup>4,5</sup>. Andere retrospektive Studien verglichen die Behandlung von AML-Patienten mit Leukozytapherese gegen Hydroxyurea und fanden ein ähnliches Überleben nach 8 und 28 Tagen. Insgesamt gibt es wenig Evidenz, dass die therapeutische Leukozytapherese eine substantielle Bedeutung für das Outcome von erwachsenen Patienten mit Leukostase hat. Bei Kindern mit ALL wird häufig eine Hyperleukozytose zum Diagnosezeitpunkt gefunden. Eine retrospektive Analyse zeigte, dass bei 94 Kindern, die mit therapeutischer Leukozytapherese behandelt

wurden, die Reduktion des Leukozytenwertes die Einleitung der Chemotherapie verzögerte.

Obwohl die therapeutische Leukozytapherese vor mehr als 50 Jahren eingeführt wurde, ist ihre Rolle im therapeutischen Algorithmus der Leukämiebehandlung unklar. Die technischen Aspekte des Verfahrens sind wegen der Heterogenität der leukämischen Zellpopulationen schwierig zu standardisieren. Die Effizienz der Leukozytenreduktion korreliert nicht nur mit der Anzahl an depletierten Zellen, sondern auch mit dem Wachstumsverhalten und der Verteilungskinetik von leukämischen Blasten. Technische Aspekte und die Pathophysiologie erklären die große Variation der Leukozytenreduktion bei einzelnen Patienten, die bei einem Behandlungszyklus erzielt werden kann. Die Literatur belegt keinen klaren Vorteil der therapeutischen Leukozytapherese im Vergleich zu einer konventionellen zytoreduktiven Therapie bezüglich Langzeitüberleben bei jeglichen Leukämieformen.

Daten zeigen, dass das Hyperleukostasesyndrom mit anderen schlechten prognostischen Faktoren korreliert, insbesondere bei AML und ALL, die nicht durch eine zytoreduktive Behandlung beeinflusst werden können. Andererseits profitieren einige Patienten von einer sofortigen Leukozytendepletion, beispielsweise Patienten mit Priapismus oder Leukostase-bedingtem Koma. Welche Patienten mit einem asymptomatischen Leukostasesyndrom ein Risiko für die Entwicklung einer lebensbedrohenden Leukostase haben und somit von einer Leukozytendepletion profitieren werden, bleibt unklar.

Kategorie	Beschreibung
I	Erkrankungen, für die die Apherese als Erstlinientherapie akzeptiert ist; entweder als alleinige Therapieform oder in Kombination mit anderer Behandlungsmethode
II	Erkrankungen, für die die Apherese als Zweitlinientherapie akzeptiert ist; entweder als alleinige Therapieform oder in Kombination mit anderer Behandlungsmethode
III	Hämapherese nicht als anerkannte Behandlungsmethode; medizinische Einzelfallentscheidung
IV	Erkrankungen mit publizierter Evidenz, dass die Apherese ineffektiv oder schädlich ist

**Tabelle 1: Kategorien der amerikanischen Apherese Gesellschaft (ASFA) zum Einsatz therapeutischer Hämapheresen**



**Abbildung 3: Therapeutische Erythrozytapherese**

### Gemäß heutigem Wissenstand können folgende Empfehlungen gemacht werden:

- Die Hyperleukozytose bei der akuten Leukämie stellt eine Notfallsituation dar, die eine sofortige adäquate Therapie verlangt.
- Die frühzeitige Einleitung einer Chemotherapie, Hydroxyurea und supportive Therapie sind fundamentale Säulen und müssen gewährleistet sein.
- Patienten mit eindeutigen Symptomen der Leukostase sollten zeitnah einer therapeutischen Leukozytendepletion zugeführt werden. Die Leukozytapherese muss in einem Zentrum mit entsprechender Expertise bei der Leukozytapherese und mit Notfallausrüstung durchgeführt werden. Leukozytaphereseverfahren sollten täglich wiederholt werden, bis die Leukostasesymptome verschwunden sind und der Leukozytenwert „sichere“ Werte erreicht hat.
- Bei asymptomatischen Patienten mit Hyperleukozytose ist die Entscheidung zu einer Leukozytendepletion durch den behandelnden Arzt zu stellen.

Die amerikanische Apherese Gesellschaft hat Empfehlungen für die Durchführung von therapeutischen Hämapheresen bei Erkrankungen aufgestellt<sup>6</sup>. Hierbei wurde der Stellenwert der therapeutischen Hämapherese in vier Kategorien nach Behandlungseffektivität eingeteilt (**Tabelle 1**).

Über die Jahre hinweg wurden zusätzlich Empfehlungsgrade für Hämaphereseverfahren bei verschiedenen Erkrankungen beschrieben. Ein Auszug der Empfehlungen für hier abgehandelte Krankheiten findet sich in **Tabelle 2**.

Erkrankung	Apherese-Behandlung	Kategorie	Empfehlungsgrad
<b>Familiäre Hypercholesterinämie</b>			
Homozygot	LDLA	I	1A
Heterozygot	LDLA	II	1A
<b>Hyperleukozytose</b>			
Symptomatisch	LA	I	1B
Prophylaktisch	LA	III	2C
<b>Malaria, schwer</b>	RA	II	2B
<b>Myastenia gravis, mittelgradig bis schwer</b>	PA	I	1B
<b>Polyzythämia vera</b>	RA	I	1B
<b>Sichelzellanämie</b>			
Akuter Anfall	RA	I	1C
Schweres, akutes Brustkorb-Syndrom	RA	II	1C
Prophylaxe	RA	II	1C
<b>Thrombotisch thrombozytopenische Purpura</b>	PA	I	1A
<b>Thrombozytose</b>			
- Symptomatisch	TA	II	2C
- Prophylaktisch	TA	III	2C

**Tabelle 2: Therapeutische Hämaferese bei ausgesuchten Erkrankungen (abgewandelt nach ASFA-Empfehlungen)**

LA: Leukozytapherese, LDLA: LDL-Apherese, PA: Plasmaaustausch, RA: Erythrozytapherese, TA: Thrombozytapherese

## THERAPEUTISCHE ERYTHROZYTAPHERESE

Bei der therapeutischen Erythrozytapherese werden krankhaft veränderte Erythrozyten, die Krankheitsprozesse hervorrufen, entfernt und durch gesunde Spendererythrozyten ersetzt. Typische Indikationen für eine therapeutische Erythrozytapherese sind Hämoglobinoopathien, die eine ischämische Krise, z. B. Sichelzellkrise, hervorrufen oder eine schwere Parasitämie, z. B. schwere Malaria. Die erkrankten Patientenerythrozyten werden bei der apheretischen Abtrennung verworfen und balanciert durch Erythrozyten von Spendern ersetzt (**Abbildung 3**). In der Regel wird hierzu das 1,5–2-fache Erythrozytenvolumen des Patienten ausgetauscht. Vor Beginn der therapeutischen Erythrozytapherese ist der Anteil von Patientenerythrozyten, der in der Zirkulation verbleiben soll,

sowie der gewünschte Patientenhämatokrit am Ende des Verfahrens festzulegen. Ein in der Zirkulation verbleibender Anteil an Sichelzelloxyhämoglobin lässt sich wie folgt kalkulieren:

$$\frac{\text{Gewünschte End-HbS-Konzentration}}{\text{HbS-Konzentration zu Apheresebeginn}} \times 100$$

Bei Patienten mit Sichelzellerkrankung wird die therapeutische Erythrozytapherese zur Behandlung von ZNS-Infarkten, des schweren akuten Thoraxsyndroms, des Priapismus und des Multiorganversagens angewendet (**Tabelle 2**). Ziel der therapeutischen Erythrozytapherese ist ein verbleibender Anteil von Patientenerythrozyten von weniger als 30 %. Die therapeutische Erythrozytapherese bietet gegenüber dem manuellen Erythro-

zytenaustausch den Vorteil, dass sie die schnellste und effektivste Art darstellt, den HbS-Anteil im zirkulierenden Patientenblut zu senken. Die hierzu eingesetzten Blutzellseparatoren erlauben die Durchführung eines isovolämischen Blutaustauschs. Dieser hat, im Zusammenspiel mit der Verminderung des HbS-Anteils und der Möglichkeit, den anvisierten Patientenzielhämatokrit nach Erythrozytapherese apparativ einzustellen, positive Effekte auf die Rheologie des Blutes und vermindert die Blutviskosität. So führt die therapeutische Erythrozytapherese innerhalb von wenigen Stunden zu klinisch deutlichen Besserungen. Die Erythrozytapherese wird auch vor Operationen zur „Optimierung der Erythrozytenpopulation“ und zur Prävention der vasookklusiven Schmerzkrise, die häufig eine Hospitalisierung bedingt, eingesetzt.

Eine weitere wichtige Indikation ist das Langzeitmanagement von Hämoglobin S-Spiegeln zur Prophylaxe von ZNS-Infarkten, insbesondere bei Patienten mit Eisenüberladung durch Standard-Transfusionstherapie. Patienten mit einem hohen ZNS-Infarktrisiko sollten in regelmäßigen Abständen apherisiert werden, üblicherweise alle 4–6 Wochen. Therapieziel ist, den Hämoglobin S-Spiegel niedriger als 30 % zu halten, wodurch das ZNS-Infarktrisiko deutlich reduziert wird. Vorteile der Erythrozytapherese gegenüber einfacher Transfusionstherapie sind die geringere Eisenbelastung des Patienten und das niedrigere Risiko der zirkulatorischen Volumenüberladung. Bei Langzeit-Transfusionsbehandlung ist das Immunisierungsrisiko zu beachten und neben Rhesus- und Kell-Kompatibilität sollten möglichst weitere Antigene wie Jk(a), Jk(b), S, s, Fy(a) und Fy(b) berücksichtigt werden. Kann keine vollständige Kompatibilität erreicht werden, sollten die Blutgruppenmerkmale mit der stärksten Immunisierungsrate (Rhesus > Kell > Duffy > Kidd > MNS) berücksichtigt werden. Ursache für eine erhöhte Immunisierungsrate ist die fehlende ethnische Homologie zwischen der Patienten- und Spenderpopulation. Den Patienten – die meist nicht kaukasischer Abstammung sind – stehen bei Behandlung in westlichen Ländern Spender mit einem differenten Antigenmuster gegenüber. In Gegenden, in denen Patienten und Blutspender eine ähnliche Antigenmerkmalsverteilung haben, liegt auch eine geringere Immunisierungsrate vor.

Die Sichelzellerkrankung galt lange Zeit als eine Erkrankung des Kindes- und Adoleszenzalters. Aufgrund von Therapieoptimierungen ist die Lebenserwartung von Sichelzellerpatienten in den letzten Jahrzehnten erheblich gestiegen, so dass der reibungslose Übergang von der Betreuung von Sichelzellerpatienten in der Kinder- und Jugendmedizin zur Erwachsenenmedizin eine künftige He-

erausforderung sein wird. Schwangere Sichelzellerpatientinnen scheinen von einer therapeutischen Erythrozytapherese zu profitieren. Schwangere, die im 3. Trimenon mittels therapeutischer Erythrozytapherese behandelt wurden, hatten ein geringeres Risiko für eine intrauterine Wachstumsverzögerung und ein Oligohydramnion im Vergleich zu Schwangeren mit klassischer Transfusionstherapie.

In Analogie kommt die therapeutische Erythrozytapherese auch bei Patienten mit chronischen transfusionspflichtigen Thalassämien zum Einsatz.

Bei Patienten mit schwerer Parasitämie reduziert die therapeutische Erythrozytapherese rasch die infizierten Erythrozyten<sup>7,8</sup>. Ziel ist es, durch Kombination der Erythrozytapherese mit Antiparasitika den Parasitenanteil bei Malaria unter 1 % und bei Babesiose unter 5 % zu senken. Da Babesien intra-erythrozytär vorliegen, ist die Effektivität der therapeutischen Erythrozytapherese sehr hoch.

Weitere Einsatzmöglichkeiten für einen therapeutischen Erythrozytenaustausch sind die ABO-inkompatible Stammzelltransplantation, und die hereditäre Hämochromatose. Bei letzterer können bei der therapeutischen Erythrozytapherese bis zur 1 000 ml Erythrozyten entfernt werden, wohingegen mit einem klassischen Aderlass nur ca. 250 ml Erythrozytenkonzentrat entfernt werden können. Es gibt Hinweise, dass durch die therapeutische Erythrozytapherese die Behandlungstage und die Gesamtdauer der Therapie um 70 % reduziert werden können.

## THERAPEUTISCHE THROMBOZYTAPHERESE

Die therapeutische Thrombozytapherese kommt bei Patienten mit symptomatischer Thrombozytose zur Anwendung. Bei Thrombozytosen beim myeloproliferativen Syndrom (z.B. essentielle Thrombozytämie, Polyzythämia vera) können arterielle und venöse Thromboembolien und/oder eine Blutungsneigung auftreten<sup>9</sup>. Thromboembolien werden bei einer essentiellen Thrombozytämie in 11–25 % der Fälle zum Zeitpunkt der Diagnose und bei 11–27 % der Patienten im weiteren Verlauf festgestellt. Bei der Polyzythämia vera liegen die entsprechenden Häufigkeiten bei 12–39 % und 10–25 %. Thromboembolien können spontan vorkommen oder sie treten bei Zuständen mit Hyperkoagulabilität (Gravidität, Immobilität) oder bei Vorliegen von Risikofaktoren (thrombophile Faktoren, höheres Alter, kardiovaskuläre Komorbiditäten) auf.

Die therapeutische Thrombozytapherese ist bei Patien-

ten mit myeloproliferativem Syndrom eine Therapieoption zur Verhinderung von Thromboembolien und Blutungskomplikationen. Es sollte das 1,5–2-fache Patientenblutvolumen prozessiert werden, wodurch eine Thrombozytenreduktion von 30–60 % erzielt werden kann. Hierdurch kommt es meist zu einer raschen Besserung der Symptomatik. Erstrebenswert ist eine Abreicherung auf Thrombozytenwerte < 600000/µl. Ohne additive zytostatische Therapie kommt es in der Regel zu einem Wiederanstieg der Thrombozytenzahl mit der entsprechenden Symptomatik. Bis zum Wirkungsbeginn der Zytostatika sind deshalb meist wiederholte Thrombozytapheresen notwendig. Die Behandlungsfrequenz orientiert sich an der Klinik und der Thrombozytenzahl. Bei Patienten mit Kontraindikationen für eine zytostatische Therapie und bei Schwangeren kommt eine längerfristige Anwendung der Thrombozytapherese in Betracht.

## THERAPEUTISCHE PLASMAPHERESE

Bei der therapeutischen Plasmapherese, auch Plasmaaustausch genannt, wird pathologisch verändertes Patientenplasma entfernt und durch Kolloide (Albumin oder Spenderplasma) oder Kristalloide ersetzt. Therapieziel der therapeutischen Plasmapherese ist die Entfernung von krankheitsbedingenden Plasmabestandteilen wie (Auto)antikörper, Immunkomplexe, Kryoglobuline, Toxine oder Lipide. Durch die physische Entfernung dieser Plas-

mabestandteile soll der krankheitsverursachende Prozess unterbrochen werden und eine Remission erzielt werden. Hierzu wird häufig eine Kombination aus Plasmaaustausch und medikamentöser Immunsuppression angewendet.

Die Entfernung eines Plasmabestandteils während der therapeutischen Plasmapherese hängt von der Verteilung der pathologischen Substanz im Intravasalraum ab. Falls der pathologische Plasmabestandteil ausschließlich im Intravasalraum vorhanden ist, kann beim Plasmaaustausch ein signifikanter Anteil der Substanz aus der Zirkulation entfernt werden. Mit Hilfe eines mathematischen Modells kann berechnet werden, welches Plasmavolumen ausgetauscht werden muss, um einen bestimmten Eliminationsanteil einer pathologischen Substanz zu erzielen. Folgende Gleichung beschreibt die Elimination einer pathologischen Substanz bei der therapeutischen Hämapherese:

$$Y = Y^0 e^{-x}$$

Wobei Y = Endkonzentration, Y<sup>0</sup> = Eingangskonzentration, e = Basis des natürlichen Logarithmus (2,728), x = Anzahl der ausgetauschten Plasmavolumina.

Dieses Ein-Kompartiment-Modell funktioniert gut für die Abschätzung der Elimination bei einer einzigen therapeutischen Plasmapherese. Ist die pathologische Substanz jedoch auch extravasal vorhanden, ist die Entfernung durch die therapeutische Plasmapherese weniger

Protein	Konzentration im Plasma (mg/mL)	% intravaskulär	Veränderung des Katabolismus bei Konzentrationsabfall	Molekulargewicht (kDa)
IgG	12,1	45	Abfall	150
IgA	2,6	42	Konstant	160
IgM	0,9	76	Konstant	950
IgD	0,2	75	Anstieg	175
IgE	0,0001	41	Anstieg	190
Albumin	42	40	Abfall	66
Fibrinogen	2–4	80	Konstant	340

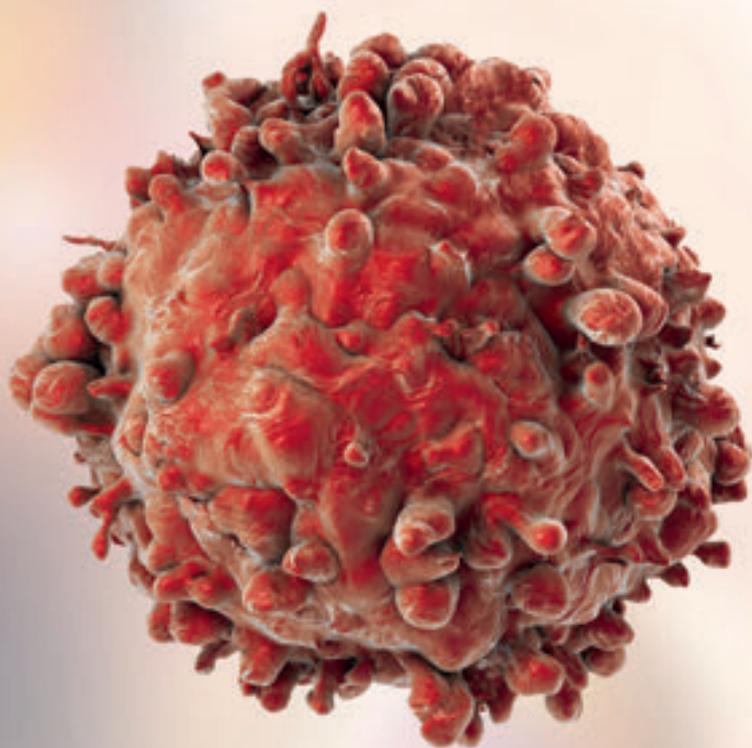
Tabelle 3: Metabolische Eigenschaften von Plasmaproteinen

effektiv, da die pathologische Substanz aus dem Extravascularraum in den Intravascularraum nachströmt (**Tabelle 3**). Daher sind bei kombinierter extra- und intravascularer Verteilung mehrfache therapeutische Plasmapheresen notwendig, um einen therapeutischen Effekt zu erzielen. Typische Beispiele hierfür sind Erkrankungen, bei denen IgG-Antikörper die Ursache sind, beispielsweise die Myasthenia gravis oder die akute inflammatorische demyelinisierende Polyradikuloneuropathie. Die Verteilung zwischen den Kompartimenten findet hierbei über mehrere Tage statt, so dass jeder nachfolgender Plasmaaustausch zu einem Abfall der Gesamtkonzentration der pathologischen Substanz durch Entfernung von IgG aus dem Intravascularraum führt. Bei dieser Verteilungskinetik haben sich Plasmapheresen in zweitägigen Abständen bewährt, um die Gesamtkonzentration der pathologischen Substanz effizient zu reduzieren und das Krankheitsbild zu lindern.

Bei der thrombotisch-thrombozytopenischen Purpura werden durch Plasmaaustausch die Antikörper gegen ADAMTS13 dem Patientenblut entzogen und die aktive

Protease mit dem Spenderplasma zugeführt<sup>10,11</sup>. Die Effektivität dieser Methode ist in einer randomisierten klinischen Studie nachgewiesen. Diese Behandlung führt bei 70–90 % der Patienten zum Ausklingen des akuten Schubes.

Albumin und Plasma sind die gebräuchlichsten Substitutionslösungen beim Plasmaaustausch. Albumin kommt als 4- und 5%ige Lösung zum Einsatz und als Plasma wird tiefgefrorenes Quarantäne-Frischplasma und virusinaktiviertes Plasma verwendet. Als Nebenwirkungen tritt bei der Verwendung von Plasma häufig eine allergische Reaktion auf. Die klinische Symptomatik reicht vom Erythem oder Urtikaria bis hin zum allergischen Schock mit Bronchospasmus, Tachykardie und Hypotonie. Ggf. muss die Plasmapherese unter- oder gar abgebrochen werden und der Patient muss gemäß Notfalleitlinie mit Antihistaminika, Steroiden und Katecholaminen behandelt werden. Falls kein Plasma substituiert wird, kommt es zu einem Abfall von Gerinnungsfaktoren mit einer Blutungsneigung. Bei täglichen Plasmapheresen kommt es zu einem signifikan-



ten Abfall des Fibrinogens, das daher während oder nach der Apherese substituiert werden sollte. Eine Normalisierung des Fibrinogens stellt sich in der Regel 2–3 Tage nach Beendigung der Plasmapherese ein. Ein partieller Plasmaersatz während der therapeutischen Plasmapherese ist bei Patienten mit bekanntem oder zu erwartendem Blutverlust angezeigt, da eine Koagulopathie mit einem hohen Blutungsrisiko verknüpft ist. Eine gezielte Medikamentenanamnese ist durchzuführen, um bei Patienten mit Thrombozyten-inhibierenden Substanzen und/oder Antikoagulanteneinnahme Blutungsrisiken zu erkennen.

## THERAPEUTISCHE LIPIDAPHERESE

Indikation für die therapeutische Lipoproteinapherese – auch LDL-Apherese genannt – ist die schwere, medikamentös nicht ausreichend therapierbare Hypercholesterinämie<sup>12</sup>. Gemäß Beschluss des Bundesausschusses der Ärzte und Krankenkassen ist die LDL-Apherese nur bei Patienten mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie und bei heterozygoten Fällen, bei denen durch maximal tolerable medikamentöse Therapie über mindestens ein Jahr plus diätetische Maßnahmen keine ausreichende Reduktion des LDL-Cholesterin erzielt werden konnte, indiziert. Die LDL-Apherese verfolgt das Ziel, eine sich bei Patienten mit familiärer Hypercholesterinämie frühzeitig entwickelnde Arteriosklerose mit ihren Komplikationen zu verhindern. Qualitätsanforderung bei der LDL-Apherese ist, den LDL-Vorwert um mindestens 60 % durch die LDL-Apherese mit einer Behandlungsdauer von maximal sechs Stunden zu senken. Der Ziel-LDL-Mittelwert bestimmt die Häufigkeit und Intensität der LDL-Apheresen unter Berücksichtigung des individuellen Arterioskleroserisikoprofils.

Es stehen verschiedene LDL-Aphereseverfahren zur Verfügung, die das LDL-Cholesterin nach vorheriger Plasmasparation oder direkt aus dem Vollblut entfernen. Vollblutverfahren sind die direkte Absorption von Lipoproteinen (DALI®-System) durch adsorbierendes Granulat und das Liposorber D®-System mit Absorption von positiv geladenen LDL, VLDL und Lipoprotein (a) durch negativ geladene Polyanionen. Einer primären Plasmasparation bedürfen die Immunadsorptionstechnologie mit Adsorbentien, das Präzipitationsverfahren (Heparin induzierte extrakorporale LDL-Präzipitation) und die semiselektive Membrandifferenzialfiltration.

Bei der Einnahme von ACE-Hemmern ist zu beachten, dass ein erhöhtes Risiko einer allergischen/anaphylaktischen Reaktion besteht, wenn die verwendeten Apheresesysteme über eine negative Oberflächenladung verfügen, was zu einer Kontaktaktivierung des Kallikrein-Kinin-Systems führen kann. Der Grund dafür ist, dass ACE-Hemmer den Bradykininabbau und die Neubildung von Angiotensin II, einem Vasokonstriktor und Antagonisten der systemischen Bradykininwirkung, hemmen.

Eine aufkommende Alternative zur LDL-Apherese scheint die neue Medikamentengeneration der PCSK9-Hemmer zu sein, die an zirkulierende Proproteinconvertase Subtilisin/Kexin Typ 9 (PCSK9) binden und deren Bindung an LDL-Rezeptoren verhindern, wodurch in der Leber der Abbau von LDL-Cholesterin über die LDL-Rezeptoren gesteigert wird. Nachteile der neuen Medikamente sind der subkutane Applikationsweg und der hohe Preis, so dass der künftige Stellenwert der LDL-Apherese bei der schweren Hypercholesterinämie abgewartet werden muss.

### Der Autor



**Prof. Dr. med. Rainer Moog**  
DRK-Blutspendedienst Nord-Ost  
gemeinnützige GmbH, Institut Cottbus  
r.moog@blutspende.de

Die Literaturhinweise zu diesem Artikel finden Sie im Internet zum Download unter: [www.drk-haemotherapie.de](http://www.drk-haemotherapie.de)