



**MDS**  
Medizinischer Dienst  
der Spitzenverbände der  
Krankenkassen e.V.

# **Extrakorporale Blutreinigungsverfahren**

**Definitionen und Indikationen /  
Anwendungsbereiche**

Dr. Michael Schepping  
MDK in Hessen

Sozialmedizinische Expertengruppe  
„Methoden- und Produktbewertung“ (SEG-7)  
der MDK-Gemeinschaft

Stand: 21.02.2007  
geändert 21.08.2008

**Im Zusammenhang mit Kostenübernahmeanträgen waren wiederholt Missverständnisse und Unklarheiten zu beobachten, die auf die Verwendung unscharfer Begriffe durch die Anwender zurückzuführen waren und zu einer irrtümlichen Zuordnung einzelner Apherese-Verfahren geführt hatten.**

**Im Folgenden werden**

- ▶ **die derzeit angebotenen / eingesetzten extrakorporalen Blutreinigungsverfahren kurz beschrieben,**
- ▶ **die gemäß EBM in der vertragsärztlichen Versorgung möglichen „Indikationen“ der Aphereseverfahren angegeben und**
- ▶ **die häufiger propagierten, als ambulante Leistung außervertraglichen „Anwendungsbereiche“ beispielhaft genannt.**

**Es handelt sich nicht um eine Methodenbewertung, sondern um den Versuch einer „Abbildung der Praxis“.**

Einfachste Blutreinigungsverfahren sind der Aderlass und die Blutaustauschtransfusion.

Zu den extrakorporalen Blutreinigungsverfahren zählen die Verfahren der Nierenersatztherapie (Hämodialyse / Hämofiltration / Hämo-perfusion), der (Häm-)Apheresen und der Leberersatztherapie.

### **Verfahren der Nierenersatztherapie**

Bei der Hämodialyse fließen (i.d.R. mit Heparin) antikoaguliertes Vollblut und „Waschlösung“ (Dialysat) - meist im Gegenstromprinzip - in zwei durch eine semipermeable Membran getrennten Kreisläufen. Aufgrund eines Konzentrationsgefälles zwischen Blut und Dialysat diffundieren die toxischen (kleinmolekularen) Substanzen vom Blut in das Dialysat.

Indikation: Vornehmlich chronische Niereninsuffizienz, bestimmte exogene Vergiftungen.

Bei der Hämofiltration (Druckfiltration) kommt es durch ein hydrostatisches Druckgefälle zwischen (antikoaguliertem) Blut (Überdruck) und Dialysat (Unterdruck) zum Übertritt von Flüssigkeit zusammen mit toxischen (klein- und mittelmolekularen) Substanzen (konvektiver Transport) aus dem Blut durch eine hochpermeable Membran in das Dialysat (Ultrafiltration). Die entzogene Flüssigkeit wird ggf. substituiert.

Indikation: Vornehmlich chronische Niereninsuffizienz, bestimmte exogene Vergiftungen.

Bei der Hämodiafiltration werden die Verfahren der Hämodialyse und der (Hämo-) Ultrafiltration kombiniert eingesetzt.

Indikation: Vornehmlich chronische Niereninsuffizienz, bestimmte exogene Vergiftungen.

Die Peritonealdialyse ist ein intrakorporales Blutreinigungsverfahren: Das Peritoneum fungiert als semipermeable Membran zwischen dem Blut (Antikoagulation nicht erforderlich) und dem in die freie Bauchhöhle instillierten Dialysat. Das Konzentrationsgefälle wird durch Wechseln des Dialysats aufrechterhalten. Ein Flüssigkeits- (und Natrium-)Entzug ist durch Variation der Glukosekonzentration im Dialysat möglich.

Indikation: Chronische Niereninsuffizienz.

Bei der Hämoperfusion wird Vollblut direkt über Adsorbentien (Aktivkohle, Harze) geleitet, die ein hohes Adsorptionsvermögen für lipophile und eiweißgebundene Substanzen haben.

Indikation: Exogene Vergiftungen (Digoxin, Barbiturate, Knollenblätterpilzvergiftung, ...).

Vertragliche Leistung EBM2000plus Ziffer 13610/-11

### **(Häm-)Apheresen**

Erster Schritt bei allen (Häm-)Apherese-Verfahren ist die i.d.R. in einem geschlossenen System erfolgende Auftrennung des Blutes in korpuskuläre Bestandteile und Plasma (Primärseparation): Mit Heparin oder Zitrat antikoaguliertes Vollblut wird kontinuierlich entnommen und durch Zentrifugation oder Filtration (Porengröße 0,2-0,5 µm) in Zellbestandteile und Plasmabestandteile separiert.

Ausnahme ist die direkte Adsorption von Lipiden mittels des DALI-(direct adsorption of lipoproteins-) Verfahrens, bei dem antikoaguliertes Vollblut behandelt wird (s.u.).

### **Unselektive Apherese**

- Bei der Plasmapherese (Plasmaaustausch) werden die korpuskulären Blutbestandteile reinfundiert, das Plasma wird verworfen (nicht selektive Apherese) und durch Humanalbumin, Hydroxyäthylstärke, Frischplasma o.ä. ersetzt.

„Vorteil“ der Plasmapherese ist neben dem im Vergleich zu den selektiven Apheresen geringeren Aufwand die Möglichkeit, auch „unbekannte“ pathogene Substanzen zu eliminieren. Nachteile der Plasmapherese sind vornehmlich die nichtselektive Entfernung auch physiologischer Plasmabestandteile (z.B. Gerinnungsfaktoren, Immunglobuline, Albumin) und ein gewisser Verlust auch an Thrombozyten (durch Zentrifugation ist kein vollständig thrombozytenfreies Plasma zu erhalten), mögliche allergische und nicht-allergische Reaktionen auf die Plasmaersatzlösung, die potentielle Übertragung von Krankheitserregern und eine negative Flüssigkeitsbilanz.

Vertragliche Indikation (EBM 2000plus Ziffer 13610):

„Ärztliche Betreuung bei Hämodialyse als Zentrum- bzw. Praxishämodialyse, Heimdialyse oder zentralisierter Heimdialyse, oder bei intermittierender Peritonealdialyse (IPD), einschl. Sonderverfahren (z.B. Hämofiltration, Hämodiafiltration nach der Vereinbarung zu den Blutreinigungsverfahren gemäß § 135 Abs. 2 SGB V), je nach Dialysetag (...).“

Keine Beschränkung auf bestimmte Indikationen ! Elimination höhermolekularer Substanzen, die durch Hämodialyse nicht entfernt werden können. Erkrankungen mit autoimmuner Genese (z.B. Guillain-Barré-Syndrom, chron. inflammatorische demyelinisierende Polyradikuloneuritis – CIDP, kortikosteroidrefraktärer Schub einer Multiplen Sklerose, thrombotisch-thrombozytopenische Purpura –TTP, hämolytisch-urämisches Syndrom – HUS, myasthene Krise, rapid progressive Glomerulonephritis – GN, GN mit nephrotischem Syndrom, bullöses Pemphigoid/Pemphigus vulgaris).

## **Selektive Apheresen**

Eine selektivere Entfernung pathogener Substanzen aus dem Plasma macht eine weitere Behandlung des Plasmas in einem zweiten extrakorporalen Kreislauf mittels Filtration, Präzipitation oder Adsorption notwendig:

### Selektive Filtrationsapherese:

- Bei der Kaskadenfiltration (Doppelmembranfiltration, Membran-Differential-Filtration, Doppelfiltrations-Plasmapherese) wird das Plasma nach der Primärseparation durch einen (weiteren) Filter geleitet, dessen Poren idealerweise nur für physiologisch „erwünschte“ Plasmabestandteile durchgängig sind, nicht hingegen für zu eliminierende (hochmolekulare) Substanzen, die so im Filter zurückgehalten und verworfen werden können.

Vertragliche Indikation: LDL-Cholesterin (EBM-Ziffer 13620).

Propagierter außervertraglicher Anwendungsbereich:  
Elimination von Immunkomplexen.

### Präzipitations-Verfahren:

Durch Ansäuerung des Plasmas oder/und durch Abkühlung (bei Kryoglobulinen  $<4^{\circ}\text{C}$ ) werden hochmolekulare Plasmaproteine zur Präzipitation gebracht und abfiltriert.

- Bei der Heparin-induzierten extrakorporalen LDL-Präzipitation (H.E.L.P.) nimmt die positive Ladung des Apolipoprotein-B-100-Anteils des LDL-Cholesterins bei Ansäuern zu. Nach Zugabe hoher Dosen von Heparin, das an LDL-Cholesterin bindet, kommt es zur Präzipitation großer LDL-Lipoprotein(a)-Heparin-Fibrinogenkomplexe, die abfiltriert werden können.

Vertragliche Indikation: LDL-Elimination (EBM-Ziffer 13620).

Propagierter außervertraglicher Anwendungsbereich:  
Lipoprotein(a)-Elimination/-Reduktion (s.a. Rheopheresen)

### Adsorptions-Verfahren:

Bei den Adsorptions-Verfahren werden die zu eliminierenden Substanzen spezifisch an sog. Adsorptionsliganden gebunden, die im Inneren eines Durchflusssystems („Säule“) fest verankert sind.

Die Bindung an die Liganden kann

- durch elektrostatische Kräfte,
- durch hydrophobe Interaktion oder
- durch eine Antigen-Antikörperreaktion erfolgen.

Als „Immunadsorption“ oder „Immunapherese“ werden umgangssprachlich die Verfahren bezeichnet, bei denen durch immunologisch vermittelte Adsorption (Antigen-Antikörperreaktion) wie auch nicht-immunologisch vermittelte Adsorption eine Elimination von Immunglobulinen/Immunkomplexen angestrebt wird. Ziel dieser Immunadsorption ist eine Immunmodulation bei Erkrankungen mit bekannter oder vermuteter immunologischer Ursache.

Als Wirkungsmechanismus der Immunadsorption wird eine Immunmodulation angenommen aufgrund von

- Komplementaktivierung
- Elimination von pathogenen (Auto-)Antikörpern
- Elimination zirkulierender Immunkomplexe
- Änderung der Zusammensetzung und Verminderung der Präzipitation von Immunkomplexen
- Verbesserung der Clearance von Immunkomplexen („Deblockade“ des retikuloendothelialen Systems)
- Beeinflussung der zellulären Immunität (Veränderungen der Funktion und der Zusammensetzung von Immunzellpopulationen)
- Verminderung von Entzündungsmediatoren (z.B. Tumornekrosefaktor alpha, Interleukine).

Vom Adsorptionsmechanismus her ist aber auch die immunologisch vermittelte Adsorption von Lipoproteinen an gegen Apolipoprotein B 100 gerichtete Schafsantikörper als „Immunadsorption“ oder „Immunapherese“ anzusehen.

- Beim DALI-(direct adsorption of lipoproteins-)Verfahren wird mit Citrat (ACD-Lösung) antikoaguliertes Vollblut durch einen Adsorber geleitet, der aus Polyacrylamid-Kügelchen besteht, an die (negativ geladene) Polyacrylsäure gebunden ist. In die Hohlräume des DALI-Adsorbers kann nur Plasma eindringen, eine vorherige Vollblutseparation ist daher nicht notwendig (das DALI-Verfahren ist daher ein Hämoperfusionsverfahren). Die Apolipoprotein B 100 enthaltenden LDL-Cholesterin- und Lipoprotein(a)-Partikel binden mit ihrer positiven Ladung an die Polyacrylsäure, alle anderen Blutbestandteile durchlaufen den Adsorber unbeschadet.

Vertragliche Indikation: LDL-Apherese (EBM-Ziffer 13620).

Propagierter außervertraglicher Anwendungsbereich:  
Lipoprotein(a)-Elimination/-Reduktion (s.a. Rheopheresen)

- Stark negativ geladene Dextransulfatmoleküle (Liposorber®) binden die positiv geladenen Apolipoprotein-B-100-Anteile von LDL- und VLDL-Cholesterin und von Lipoprotein(a), in geringerem Ausmaß auch Fibrinogen, Antithrombin III, Komplement C3a und Immunglobuline (u.a. dsDNA-Antikörper) und Albumin.

Vertragliche Indikation: LDL-Apherese (EBM-Ziffer 13620).

Propagierter außervertraglicher Anwendungsbereich:  
Lipoprotein(a)-Elimination/-Reduktion (s.a. Rheopheresen)

- Die Aminosäuren Tryptophan (Immusorba® TR) und Phenylalanin (Immusorba® PH) binden über hydrophobe Interaktionen in unterschiedlichem Ausmaß Immunglobuline ([Auto]-Antikörper, zirkulierende Immunkomplexe). TR bindet auch Gerinnungsfaktoren.

Propagierter außervertraglicher Anwendungsbereich:  
Autoimmunerkrankungen.

- Protein A (Zellwandbestandteil von Staphylococcus aureus) bindet spezifisch (aber nicht-immunologisch) Immunglobulin G der Subklassen 1, 2 und 4, in geringerem Ausmaß auch IgG-Subklasse 4 sowie Immunglobulin M und Immunglobulin A.

Vertragliche Indikation: Nur System ProSORBA® bei gegenüber der medikamentösen Therapie refraktärer rheumatoider Arthritis (EBM-Ziffer 13621).

- Das synthetische Peptid Peptid-GAM® (Globaffin®) ist hinsichtlich der Bindungseigenschaften dem Protein A sehr ähnlich.

Keine vertragliche Leistung

#### Antikörper-basierte Immunadsorption:

- Die Immunadsorption mit gegen humanes Apolipoprotein B 100 gerichteten Antikörpern vom Schaf (LDL-Therasorb®) gilt als selektivstes Verfahren zur Elimination von LDL-Cholesterin.

Vertragliche Indikation: LDL-Apherese (EBM-Ziffer 13620).

Propagierter außervertraglicher Anwendungsbereich:  
Lipoprotein(a)-Elimination/-Reduktion (s.a. Rheopheresen)

- Die Immunadsorption mit gegen Lipoprotein(a) gerichteten Antikörpern (Lipopak®) gilt als selektivstes Verfahren zur Elimination von Lipoprotein(a).

Propagierter außervertraglicher Anwendungsbereich:  
Lipoprotein(a)-Elimination/-Reduktion.

- Durch Adsorption an polyklonale Immunglobulinantikörper vom Schaf (Ig-Therasorb®) werden Immunglobuline aller Subklassen, Immunglobulinfragmente und Immunkomplexe eliminiert.

Propagierter außervertraglicher Anwendungsbereich:  
Autoimmunerkrankungen.

- Durch Adsorption an C1q (erste Komponente bei der Komplementaktivierung) im MIRO®-System können Autoantikörper gegen C1q, zirkulierende Immunkomplexe, aggregiertes Immunglobulin G, Immunglobulin M, Fibrinogen, Fibronectin, CRP und Produkte der Apoptose eliminiert werden.

Keine vertragliche Leistung

- Das synthetische Peptid Coraffin® bindet spezifisch  $\beta$ 1-adrenerge Rezeptor-Antikörper.

Propagierter außervertraglicher Anwendungsbereich:  
Dilatative Kardiomyopathie autoimmuner Genese.

### Rheopherese

Als Rheopheresen im weiteren Sinn können - ungeachtet des eingesetzten Apherese-Systems - alle Apherese-Verfahren bezeichnet werden, deren Ziel eine Verbesserung der Fließeigenschaften des Blutes (Rheologie) ist (die z.B. mittels Hämodilution nicht ausreichend erzielt werden kann).

Häufiger propagierte „Rheopheresen“, die sämtlich keine vertragliche Leistung sind:

- Doppelmembranfiltration (Syn.: Kaskadenfiltration, Membran-Differential-Filtration, Doppelfiltrations-Plasmapherese; s.u. selektive Filtrationsapherese).  
Propagierter Anwendungsbereich:  
Z.B. Altersbedingte Makuladegeneration (s. MIRA-Studien), diabetische Retinopathie.
- LDL-(Fibrinogen-)Apherese zur Behandlung bei Hörsturz/Tinnitus, diabetischem Fußsyndrom.

### **Zytapheresen**

Bei der Erythrozyt(en)apherese erfolgt wie bei der Plasmapherese die Primärseparation des Blutes in Zell- und Plasmabestandteile. Im Gegensatz zur Plasmapherese werden bei der Erythrozyt(en)apherese das Plasma reinfundiert und die korpuskulären Bestandteile verworfen und abhängig von der Indikation - ggf. durch Fremderythrozyten(konzentrat) ersetzt. Bei diesem Vorgehen ist die Kreislaufbelastung gering(er) als bei einer „großen“ Aderlassbehandlung oder einer Blutaustauschbehandlung, dementsprechend können deutlich größere Erythrozytenmengen entnommen bzw. "ausgetauscht" werden.

Nach Auskunft von Frau Dr. Eva-Maria Weber, Leiterin des Referats Ambulante Versorgung beim MDK Baden-Württemberg und Mitglied der SEG 4 („Vergütung und Abrechnung“), ist vom Spitzenverband Bund und auch von der Kassenärztlichen Bundesvereinigung „bestätigt worden, dass es sich bei der Erythrozytenapherese nicht um eine GKV-Leistung handelt, die auch nicht im EBM abgebildet ist“.

Propagierter Anwendungsbereich: Alternative zur Aderlasstherapie bei hereditärer Hämochromatose, Polycythaemia vera o.ä. und zu (chronischen) Austauschtransfusionen ("[chronisches] Transfusionsprogramm") bei z. B. schwer ausgeprägter Sichelzellanämie.

Der Immunadsorption „verwandte“ Verfahren sind die Leuko- bzw. Granulozytapheresen und die extrakorporale Photopherese (Elimination oder Rückgabe extrakorporal modulierter bzw. sensitivierter Immunzellen).

- Bei den Leukozytenapheresen werden aktivierte Immunzellen/Leukozyten aus dem antikoagulierten Vollblut extrakorporal entweder durch Zentrifugation eliminiert („Leukozytapherese“; vornehmlich Elimination von Granulozyten, Monozyten und Lymphozyten) oder über die Bindung von Komplementfragmenten und Immunglobulinen an Zelluloseazetatperlen (Adacolumn®) oder an ein Polyesterfasergeflecht (Cellsorba®) adsorbiert, wodurch vornehmlich Granulozyten und Monozyten eliminiert werden sollen. Das leukozytenärmere Blut wird dem Patienten wieder zugeführt.

Die Wirkung der Zellapheresen beruht vermutlich nur zu einem geringen Teil auf der Verminderung aktivierter Immunzellen. Studien zeigen eine reduzierte Bildung proinflammatorischer Zytokine (TNF-alpha, IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8) sowie eine vermehrte Produktion des anti-inflammatorisch wirkenden IL-1ra. Zudem wird die Expression des Leukozytenadhäsionsmoleküls L-Selectin vermindert (Downregulation), was die Migration von Leukozyten in das entzündlich veränderte Gewebe beeinträchtigt.

Propagierter außervertraglicher Anwendungsbereich:  
Colitis ulcerosa u.a.

- Bei der extrakorporalen Photopherese wird das Blut mittels Zentrifugation separiert. Nach Zugabe von Methoxypsoralen zum leukozytenangereicherten Plasma („buffy coat“) und anschließender UV-A-Bestrahlung (DNA-Schädigung) werden die sensitivierten Immunzellen zusammen mit dem Plasma wieder retransfundiert.

Propagierter außervertraglicher Anwendungsbereich:  
Kutane T-Zell-Lymphome, chron. Graft-versus-Host-Disease nach allogener Stammzelltransplantation u.a.

## **Leberersatztherapie**

Das zur Entgiftung bei Leberversagen eingesetzte MARS® (Molecular Adsorbent Recirculating System) kann als „Albumin-Dialyse“ bezeichnet werden: Bei Leberversagen anfallende albumingebundene Toxine diffundieren durch eine mit Albumin imprägnierte Dialysemembran in eine als Dialysat eingesetzte Albuminlösung, die anschließend mittels Absorber (Aktivkohle und Anionenaustauscherharze) von den Toxinen befreit (regeneriert), zusätzlich in konventioneller Weise dialysiert und erneut zur Toxinbindung eingesetzt wird. Die Nebenwirkungen sollen denen der Hämodialyse entsprechen.

Propagierter außervertraglicher Anwendungsbereich:  
Akut dekompensiertes chronisches Leberversagen (positives G2-Gutachten vom 20.10.2003 in InfoMeD); akutes Leberversagen.

Aufgrund der anzunehmenden Schwere der Erkrankung ist i.d.R. nur eine stationäre Anwendung bei sachgerechter Indikationsstellung nachvollziehbar.



**Siehe auch InfoMeD:**

- ▶ Richtlinien zur Gewinnung von Blut und Blutbestandteilen und zur Anwendung von Blutprodukten (Hämotherapie) gemäß §§ 12 und 18 des Transfusionsgesetzes (TFG] (Novelle 2005) vom 19. September 2005. Bundesanzeiger Nr. 209a vom 5. November 2005
- ▶ Vereinbarung gemäß § 135 Abs. 2 SGB V zur Ausführung und Abrechnung von Blutreinigungsverfahren (Qualitätssicherungsvereinbarung zu den Blutreinigungsverfahren) vom 16. Juni 1997 in der Fassung vom 3. Januar 2003. Teil I Dialyse (Teil II soll Gleiches für Apherese und Plasmapherese regeln, steht noch aus).
- ▶ Therapeutische Hämapheresen (selektive Verfahren mit Plasmadifferentialtrennung). Zusammenfassender Bericht des Arbeitsausschusses "Ärztliche Behandlung" des Bundesausschusses der Ärzte und Krankenkassen über die Beratungen gemäß § 135 Abs. 1 SGB V, 25. Juli
- ▶ EBM 2000plus, Stand 01.01.2007