

Änderungsvorschlag für den OPS 2010

Hinweise zum Ausfüllen und Benennen des Formulars

Bitte füllen Sie dieses Vorschlagsformular **elektronisch** aus und schicken Sie es als E-Mail-Anhang an vorschlagsverfahren@dimdi.de. Aus Gründen der elektronischen Weiterverarbeitung der eingegebenen Formulare Daten können nur unveränderte digitale Kopien dieses Dokuments angenommen werden.

Bitte stellen Sie für inhaltlich nicht unmittelbar zusammenhängende Änderungsvorschläge getrennte Anträge!

Bitte fügen Sie die spezifischen Informationen an den folgenden, kursiv gekennzeichneten Textstellen in den Dateinamen ein. Verwenden Sie ausschließlich **Kleinschrift** und benutzen Sie **keine** Umlaute, Leer- oder Sonderzeichen (inkl. Unterstrich):

ops-kurzbezeichnungdesinhalts-namedesverantwortlichen.doc

Die *kurzbezeichnungdesinhalts* soll dabei nicht länger als ca. 25 Zeichen sein.

Der *namedesverantwortlichen* soll dem unter 1. (Feld „Name“ s.u.) genannten Namen entsprechen.

Beispiel: ops-komplexe-fruehreha-mustermann.doc

Hinweise zum Vorschlagsverfahren

Das DIMDI nimmt mit diesem Formular Vorschläge zum **OPS** entgegen, die in erster Linie der Weiterentwicklung der Entgeltsysteme oder der externen Qualitätssicherung dienen.

Die Vorschläge sollen **primär durch die inhaltlich zuständigen Fachverbände** (z.B. medizinische Fachgesellschaften, Verbände des Gesundheitswesens) eingebracht werden, um eine effiziente Problemerkennung zu gewährleisten. Das Einbringen von Änderungsvorschlägen über die Organisationen und Institutionen dient zugleich der Qualifizierung und Bündelung der Vorschläge und trägt auf diese Weise zu einer Beschleunigung der Bearbeitung und Erleichterung der Identifikation relevanter Änderungsvorschläge bei.

Einzelpersonen, die Änderungsvorschläge einbringen möchten, werden gebeten, sich unmittelbar an die entsprechenden Fachverbände (Fachgesellschaften www.awmf-online.de, Verbände des Gesundheitswesens) zu wenden. Für Vorschläge, die von Einzelpersonen eingereicht werden und nicht mit den inhaltlich zuständigen Organisationen abgestimmt sind, muss das DIMDI diesen Abstimmungsprozess einleiten. Dabei besteht die Gefahr, dass die Abstimmung nicht mehr während des laufenden Vorschlagsverfahrens abgeschlossen werden kann. Diese Vorschläge können dann im laufenden Vorschlagsverfahren nicht mehr abschließend bearbeitet werden.

Vorschläge für die externe Qualitätssicherung müssen mit der BQS Bundesgeschäftsstelle Qualitätssicherung gGmbH abgestimmt werden (www.bqs-online.de).

Erklärung zum Datenschutz und zur Veröffentlichung des Vorschlags

Ich bin/Wir sind damit einverstanden, dass alle in diesem Formular gemachten Angaben zum Zweck der Antragsbearbeitung gespeichert, maschinell weiterverarbeitet und ggf. an Dritte weitergegeben werden.

Bei Fragen zum Datenschutz wenden Sie sich bitte an den Datenschutzbeauftragten des DIMDI, den Sie unter dsb@dimdi.de erreichen.

Das DIMDI behält sich vor, die eingegangenen Vorschläge in vollem Wortlaut auf seinen Internetseiten zu veröffentlichen.

Ich bin/Wir sind mit der Veröffentlichung meines/unsere Vorschlags auf den Internetseiten des DIMDI einverstanden.

Im Geschäftsbereich des



Bundesministerium
für Gesundheit

Pflichtangaben sind mit einem * markiert.

1. Verantwortlich für den Inhalt des Vorschlags

Organisation *	Bundesverband Medizintechnologie e.V.
Offizielles Kürzel der Organisation *	BVMed
Internetadresse der Organisation *	www.bvmed.de
Anrede (inkl. Titel) *	Herr
Name *	Winkler
Vorname *	Olaf
Straße *	Reinhardstr. 29b
PLZ *	10117
Ort *	Berlin
E-Mail *	winkler@bvmed.de
Telefon *	030-246255-26

2. Ansprechpartner (wenn nicht mit 1. identisch)

Organisation *	Apherese Forschungsinstitut
Offizielles Kürzel der Organisation *	AFI
Internetadresse der Organisation *	www.apheresis-research.org
Anrede (inkl. Titel) *	Prof. Dr. med.
Name *	Klingel
Vorname *	Reinhard
Straße *	Stadtwaldgürtel 77
PLZ *	50935
Ort *	Köln
E-Mail *	afi@apheresis-research.org
Telefon *	0221-4063170

3. Mit welchen Fachverbänden ist Ihr Vorschlag abgestimmt? * (siehe Hinweise am Anfang des Formulars)

Deutsche Arbeitsgemeinschaft für klinische Nephrologie (Vorgespräche).

Dem Antragsteller liegt eine/liegen schriftliche Erklärung/en seitens der beteiligten Fachgesellschaft/en über die Unterstützung des Antrags vor.

4. Prägnante Kurzbeschreibung Ihres Vorschlag (max. 85 Zeichen inkl. Leerzeichen) *

siehe unten unter Punkt 6.; "85 Zeichen an dieser Stelle nicht möglich"?!)

5. Art der vorgeschlagenen Änderung *

- Redaktionell (z.B. Schreibfehlerkorrektur)
- Inhaltlich
- Neuaufnahme von Schlüsselnummern
 - Differenzierung bestehender Schlüsselnummern
 - Textänderungen bestehender Schlüsselnummern
 - Neuaufnahmen bzw. Änderungen von Inklusiva, Exklusiva und Hinweistexten
 - Zusammenfassung bestehender Schlüsselnummern
 - Streichung von Schlüsselnummern

6. Inhaltliche Beschreibung des Vorschlags * (inkl. Vorschlag für (neue) Schlüsselnummern, Inklusiva, Exklusiva, Texte und Klassifikationsstruktur; bitte geben Sie ggf. auch Synonyme und/oder Neuordnungen für das Alphabetische Verzeichnis an)

4. Prägnante Kurzbeschreibung des Vorschlags

Die Plasmafiltration ist ein methodischer Ansatz der selektiven therapeutischen Apherese zur Abtrennung grosser pathogener Plasmabestandteile. Unter der Bezeichnung Doppelfiltrations-Plasmapherese (DFPP) steht dieses Verfahren technologisch ausgereift zur Verfügung. Es wird vorgeschlagen als weitere Spezifikation der Verfahren der therapeutischen Apherese die Methodik der "Doppelfiltrations-Plasmapherese (DFPP) zur Elimination hochmolekularer Pathogene" aufzunehmen. Eine Sub-Spezifikation der Kryofiltration ist unter methodischen Gesichtspunkten sinnvoll. Die Bezeichnung mit dem OPS-Code 8-826 für DFPP und der Unterscheidung 8-826.1 DFPP ohne Temperaturvorgabe bzw. 8-826.2 DFPP/Kryofiltration wäre die chronologische Fortsetzung der bestehenden OPS-Version.

6. Inhaltliche Beschreibung des Vorschlags

Die OPS-Version 2009 unterscheidet in Kapitel 8 unter der Überschrift „NICHTOPERATIVE THERAPEUTISCHE MASSNAHMEN (8-00 ... 8-99) folgende Verfahren der therapeutischen Apherese (<http://www.dimdi.de/static/de/klassi/prozeduren/ops301/opshtml2009/fr-ops.htm>):

- 8-82 Plasmapherese und Immunadsorption
- 8-820 Therapeutische Plasmapherese, incl. Therapeutische Plasmapherese mit gleichzeitiger Zellapherese
- 8-820.0 Mit normalem Plasma, incl. Therapeutische Plasmapherese mit Albumin
- 8-820.1 Mit kryodepletiertem Plasma
- 8-821 Immunadsorption
- 8-821.0 Mit nicht regenerierbarer Säule
- 8-821.1 Mit regenerierbarer Säule
- 8-821.1.10 Ersteinsatz
- 8-821.1.11 Jede weitere Anwendung
- 8-822 LDL-Apherese
- 8-823 Zellapherese, excl. Zellapherese zur Gewinnung von Granulozytenkonzentraten oder Stammzellen, Zellapherese mit gleichzeitiger Plasmapherese (8-820), Spezielle Zellaphereseverfahren (8-825)
- 8-824 Photopherese
- 8-825 Spezielle Zellaphereseverfahren
- 8-825.1 Zellapherese mit Adsorption von Granulozyten und Monozyten an Zellulose-Perlen
- 8-825.2 Zellapherese mit Adsorption von Granulozyten, Monozyten und Lymphozyten in einem Polypropylen-Adsorptionsfilter
- 8-825.X Sonstige

Es wird vorgeschlagen als weitere Spezifikation der Verfahren der therapeutischen Apherese die Methodik der "Doppelfiltrations-Plasmapherese (DFPP) zur Elimination hochmolekularer Pathogene" aufzunehmen. Eine Sub-Spezifikation der Kryofiltration ist unter methodischen Gesichtspunkten sinnvoll. Die Wahl der Bezeichnung mit dem OPS-Code 8-826 for DFPP mit der Unterscheidung 8-826.1 DFPP ohne Temperaturvorgabe und 8-826.2 DFPP/Kryofiltration wäre die chronologische Fortsetzung der bestehenden OPS-Version.

7. Problembeschreibung und Begründung des Vorschlags *

a. Problembeschreibung

Der konventionelle Plasma-Austausch (synonym gebrauchte Begriffe: Plasma-Separation und Plasmapherese) ist als OPS-Code 8-820 im OPS-Katalog enthalten. Bei diesem ältesten Verfahren der therapeutischen Apherese, wird das Plasma von den zellulären Blutzellen getrennt, verworfen und durch eine Substitutionslösung ersetzt. Dem liegt das Therapieprinzip zugrunde, dass im Plasma befindliche Pathogene einen Krankheitsprozess verursachen oder unterhalten können, und durch die einmalige oder wiederholte Elimination ein rascher Therapieeffekt erzielt werden kann. Die Entfernung des kompletten Plasmas macht die Substitution von Fremd-Plasmaprodukten erforderlich (z.B. Fresh Frozen Plasma [FFP], Human-Albumin-Lösung oder spezielle Plasmaproteinprodukte [Gerinnungsfaktor-Konzentrate, Immuglobulin-Konzentrate]). Die Nachteile dieses Vorgehens sind im Wesentlichen mit den Fremdplasma-Produkten verbunden: (1) das zwar minimale aber nicht vollkommen auszuschliessende Risiko der Übertragung von pathogenen Viren (z.B. Hepatitis C Virus, HIV), (2) allergische Reaktionen und (3) die eingeschränkte Funktionalität der zugeführten Plasmaproteine. Es stehen seit vielen Jahren methodisch ausgereifte und in der Praxis etablierte selektive Verfahren der therapeutischen Apherese zur Verfügung, mit denen diese Nachteile vermieden werden können. Mit dem Kode 8-821 wurden unter der Bezeichnung Immunadsorption Technologien spezifiziert, die insbesondere im Rahmen von autoimmunologischen Erkrankungen Autoantikörper und Immunkomplexe aus dem Plasma eliminieren können. Mit dem Kode 8-822 wurden die Verfahren der LDL-Apherese aufgenommen, die geeignet sind exzessiv hohe Konzentrationen von LDL-Cholesterin und/oder Lipoprotein(a) zu senken.

Sowohl bei der Immunadsorption als auch bei den LDL-Apherese werden verfahrenstechnisch substanz-spezifische Eigenschaften von Antikörpern bzw. Apo-Lipoprotein-B100 haltige Lipoproteinen zur extrakorporalen Elimination ausgenutzt. Ein anderes Therapieprinzip verbindet sich mit der Eigenschaft, dass pathogene Bestandteile des Plasmas bzgl. ihres Molekulargewichts bzw. der dreidimensionalen Konfiguration häufig sehr gross sind. Die Plasmafiltration mit „Membran-Sieben“ geeigneter Porengrösse ist ein methodischer Ansatz der selektiven therapeutischen Apherese zur Abtrennung grosser pathogener Plasmabestandteile. Unter der Bezeichnung Doppelfiltrations-Plasmapherese (DFPP) steht ein solches Verfahren technologisch ausgereift zur Verfügung (Agishi et al. 1980, Sueoka 1997). Als Beispiele grosser Pathogene seien genannt das Hepatitis C Virus mit der Bedeutung der Viruslast im Blut, das Immunglobulin Typ M im Zusammenhang mit dem Hyperviskositätssyndrom der monoklonalen Gammopathie vom IgM Typ bzw. des M. Waldenström, pathologische Kryoproteine und triglyzeridreiche Chylomikronen. Neue pathophysiologische Erkenntnisse könnten die Einsatzmöglichkeiten zukünftig erweitern. Zur Begründung eines separaten OPS-Codes für die DFPP wird im Folgenden das Verfahren beschrieben und der Einsatz bei den genannten Indikationsbeispielen erläutert.

Technik der Doppelfiltrations-Plasmapherese (DFPP)

Die in Japan entwickelte Doppelfiltrations-Plasmapherese (DFPP) war die erste Methode der selektiven therapeutischen Apherese, um die Nachteile des Plasmaaustauschs zu vermeiden (Agishi et al. 1980). Die gröÙenselektive Filtration hochmolekularer Plasmabestandteile nach vorgeschalteter Membran-Plasmaseparation ist heute eine etablierte, sichere Form der therapeutischen Apherese und in spezialisierten Kliniken in Deutschland technisch durchführbar. Der extrakorporale Kreislauf wird nach Punktion geeigneter peripherer Venen, im stationären und Intensiv-Bereich eher nach Anlage eines zentralvenösen Katheters etabliert. Im ersten Schritt trennt der Plasmaseparator im Blutkreislauf humorale Blutbestandteile von den zellulären Bestandteilen ab, die sofort wieder an den Patienten zurückgeführt werden. Das gewonnene Plasma wird mittels einer zweiten Pumpe über eine optionale vorgeschaltete Heizung in den Plasmafilter geleitet. In diesem Filter werden hochmolekulare Substanzen, je nach gewählter PorengröÙe mit einem Durchmesser von 10 bis 40 nm in Abhängigkeit von GröÙe, Molekulargewicht und Geometrie zurückgehalten, während kleinere Proteine den Filter ungehindert passieren können und nicht eliminiert werden. Der Bereich der PorengröÙe ist damit etwa eine Zehnerpotenz kleiner als im Plasma-Separator. Es sind inzwischen verschiedene Plasmafilter verfügbar, die eine differenzierte Plasmafiltration innerhalb dieses Spektrums erlauben (Sueoka 1997). Anschließend wird das gereinigte Plasma dem Patienten zurück gegeben. Die Dauer der Behandlung beträgt in Abhängigkeit vom Blutfluss und Plasmavolumen ca. 2-3 Stunden.

Akute Senkung der Viruslast am Beispiel der Hepatitis C-Virus Infektion

Virushepatitiden sind weltweit die häufigste Ursache infektiöser Lebererkrankungen. Die häufigste Ursache für chronische Virushepatitiden ist eine Infektion mit dem Hepatitis-C-Virus (HCV), das für 20 % der akuten Hepatitiden und 70 % der chronischen Hepatitiden verantwortlich ist. Laut einer Schätzung des Robert-Koch-Instituts haben wahrscheinlich 400.000-500.000 Personen in Deutschland eine chronische HCV-Infektion. In weltweit durchgeführten Studien konnte nachgewiesen werden, dass für die Behandlung der chronischer Virushepatitis C die Kombinationstherapie mit pegyliertem Interferon- α und Ribavirin eine wirksame Behandlungsmethode ist. Ein wichtiger Faktor für den Erfolg der Therapie ist der HCV-Genotyp. Der in Deutschland am weitesten verbreitete Genotyp 1 hat Heilungschancen (Sustained Viral Response /SVR) von im Durchschnitt nur 50 %. Am besten heilbar ist der Genotyp 2 mit 90 %. Weiterhin beeinflusst die Höhe der Ausgangsviruslast die SVR. Patienten mit einer Viruslast unter 400.000 IU/ml erzielen deutlich bessere Ansprech-Raten als Patienten mit höheren Viruslasten. Ist die Leber bereits bindegewebig verändert (Fibrose) oder liegen andere Erkrankungen wie z.B. ein Diabetes vor, kann das die Heilungschancen verringern und das Risiko von Komplikationen erhöhen. Das gleiche gilt, wenn das Immunsystem nicht voll funktionstüchtig ist wie z.B. bei Dialysepatienten oder Patienten mit gleichzeitiger HIV-Infektion. Der wichtigste prognostische Faktor für das Erreichen einer SVR ist das Erreichen einer Rapid Viral Response (RVR), also die frühe Virusfreiheit 4 Wochen nach Therapiebeginn.

Der Durchmesser des Hepatitis C Virus beträgt 50-55 nm und wird zum Teil durch die Bildung von Proteinkomplexen noch vergrößert (Kupfer 2009). Damit ist eine Virus-Abtrennung vom Plasma durch eine Plasmafiltration mit Poren-Größen unterhalb dieses Virus im Bereich 10-40 nm effektiv möglich (Fujiwara et al. 2007). Das in den Filter strömende Plasma ist bei Verlassen des Filters vollständig von Viruspartikeln befreit. Nach einer DFPP kann eine Reduktion der Viruslast um 26-36% im Gesamt-Blutkreislauf des Patienten festgestellt werden (Fujiwara et al. 2007). HCV bildet Komplexe mit Lipoproteinen im Dichtebereich LDL und VLDL, die dann über eine Interaktion mit dem LDL-Rezeptor der Leberzelle den Eintritt des HCV und damit die Infektion der Leberzelle ermöglichen (Kupfer 2009). Durch die Elimination der freien Viruspartikel und der Proteinkomplexe kann wirksam in das dynamische Gleichgewicht zwischen plasmatischen und intrazellulären Viruspartikeln eingegriffen werden. Die Wirksamkeit von peg-Interferon- α /Ribavirin in der Einleitungsphase der Therapie kann durch eine maximale frühe Absenkung der Viruslast unterstützt werden. Prinzipiell könnte auch mit Hilfe des Plasma-Austauschs eine vergleichbare Viruselimination erzielt werden. Dies wäre aber bei einem Patienten mit chronischer Lebererkrankung und damit kompromittierter Leberproteinbiosynthese sehr nachteilig, da alle Plasmaproteine verloren gingen und funktionell minderwertig ersetzt werden müssten.

In Japan wurde die DFPP als adjuvante Therapie bei der Einleitung der peg-Interferon- α /Ribavirin-Behandlung bei chronischer Hepatitis C in einer kontrollierten Studie an 193 Patienten

untersucht (Fujiwara et al. 2007). Bei Patienten mit hoher Viruslast und Infektion mit dem Genotyp 1 konnte eine Ausheilung in 70% erreicht werden, was deutlich über der Erwartung von unter 50% lag. Die Studienergebnisse führten im Jahr 2008 in Japan zur Aufnahme der DFPP als adjuvanter Therapie bei Einleitung der peg-Interferon- α /Ribavirin-Therapie bei chronischer Hepatitis C in den Erstattungskatalog der Krankenversicherung. Dieser Einsatz der DFPP entspricht überwiegend einer ambulanten Anwendung. Auch im stationären Bereich ergeben sich mögliche Situationen, die den Einsatz der DFPP im Zusammenhang mit der chronischen Hepatitis C sinnvoll machen.

Die chronische Hepatitis C ist eine Hauptindikation zur Lebertransplantation (LTx). Nach der LTx kommt es in praktisch allen Fällen zur Re-Infektion des Transplantats, ohne dass bisher eine Re-Infektionsprophylaxe etabliert werden konnte. Der Verlauf der Re-Infektion ist variabel, ca. 30% der Fälle verlaufen ohne wesentliche Rezidivhepatitis, der Rest entwickelt wieder eine chronische Hepatitis. Nach fünf Jahren ist mit einer Zirrhoserate von mindestens 10% zu rechnen. In weniger als 5% der Fälle kommt es zu einem rasch progredienten Verlauf, der cholestatisch fibrosierenden Hepatitis C. Die Ursachen für die unterschiedlichen Verläufe sind noch weitgehend unklar, aber den HCV-RNA-Titern in der Frühphase nach LTx scheint eine Rolle zuzukommen. Für die Therapie der Rezidivhepatitis ist die erneute kombinierte Gabe von peg-Interferon- α /Ribavirin die einzige Möglichkeit. Die Heilungsraten liegen aber nicht über 20% (Zimmermann et al. 2007). Nach japanischen Erfahrungen kann der Einsatz der DFPP zur akuten Senkung der Viruslast die Heilungschance nach LTx verbessern und den rasch progredienten Verlauf der cholestatisch fibrosierenden Hepatitis akut stoppen (Taniguchi et al. 2008). In Deutschland hat die Zahl der Lebertransplantationen seit 1998 kontinuierlich zugenommen, im Jahr 2007 waren es 1088. In den Fällen einer HCV bedingten cholestatisch fibrosierenden Hepatitis könnte ein Einsatz der DFPP erwogen werden.

DFPP als adjuvante Therapie bei Paraproteinämien

Elimination des Immunglobulins Typ M beim Hyperviskositätssyndrom der monoklonalen Gammopathie vom Typ IgM bzw. des M. Waldenström

Als M. Waldenström bezeichnet man die Knochenmarksinfiltration durch ein lymphoplasmozytisches Lymphom in Verbindung mit dem Nachweis von monoklonalem IgM. Andere Bezeichnungen sind Lymphoplasmozytisches Immunozytom oder Makroglobulinämie Waldenström. Die Inzidenz beträgt etwa ca. 1-2/ 100 000 Einwohner/Jahr. Das mittlere Alter bei Erstdiagnose beträgt 65 Jahre. Die Ursache ist unbekannt, Gelegentlich besteht die Assoziation mit einer Hepatitis B. Der Ursprungszelltyp ist eine IgM-positive Memory-B-Zelle. Verwandte Krankheitsbilder sind die monoklonale Gammopathie Typ IgM, das Multiple Myelom, das lymphoplasmozytische Lymphom ohne IgM, das Marginalzonenlymphom und die chronisch lymphatische Leukämie. Die Therapie wird symptomorientiert begonnen (z.B. Nachtschweiß, Abfall Hb-Wert < 10 g/dl, Neuropathie, symptomatische Milzvergrößerung, sehr hoher IgM-Wert, große Lymphome, starker Gewichtsverlust). Direkt durch das monoklonale IgM sind eine Reihe von Symptomen verursacht: neurologische Komplikationen, Raynaud-Phänomen besonders der Finger, Störung der Erythrozytenfunktion und/oder Thrombozytenfunktion, Ablagerung im Gewebe (Amyloidose der Nieren, Darm, Haut, Nerven, Herz etc.).

Die Liste der direkt IgM-assoziierten Symptome macht plausibel, dass an erster Stelle einer akuten Therapie schwerer Krankheitssymptome sowohl der benignen wie malignen Entitäten die extrakorporale Elimination des IgM steht, um zunächst die Symptomatik zu beherrschen, bevor weitere Therapie-Schritte eingeleitet werden, die in der Milzentfernung, Chemotherapie, Antikörpertherapie oder Stammzelltransplantation bestehen (Arai et al. 1992, Dyck et al. 1991, Reinhart et al. 1992, Siciliano et al. 1994). Statt des unselektiven Plasma-Austauschs bietet die DFPP zur gezielteren Elimination des IgM eine effektive Alternative, mit der das IgM abhängig vom Plasmavolumen um ca. 50% pro Therapiesitzung abgesenkt werden kann (Hoffkes et al. 1995, Siciliano G et al. 1994, Valbonesi et al. 1985). Für die Akuttherapie unter Berücksichtigung der nach Apherese ablaufenden Umverteilungsprozesse erzielen 4 Behandlungen innerhalb von 8 Tagen eine effektive Pathogen-Elimination (Yeh et al. 2006).

DFPP bei herabgesetzter Plasma-Temperatur (Kryofiltration) zur Elimination von Kryoproteinen
Kryoprotein-assoziierte Erkrankungen zeichnen sich durch das Auftreten von pathologischen Proteinkomplexen aus, die sich im Blut unterhalb der normalen Körpertemperatur insbesondere unter Kälteeinfluss bilden. Die Proteinkomplexe stellen häufig Immunkomplexe unter Einschluss von Antikörpern der Klassen IgG und IgM dar. Vielfach ist eine Ursache der Erkrankung nicht erkennbar, eine chronische Hepatitis C ist eine häufige Assoziation. Durch die pathologischen

Proteinkomplexe kommt es zu Schädigungen der Gefäßwände und in der Folge zu Entzündungen besonders im Bereich der Finger und der Zehen sichtbar an Hautblutungen und Durchblutungsstörungen. Weiterhin treten auf Gelenkschmerzen, eine Nierenschädigung durch eine Glomerulonephritis, eine Leberbeteiligung in ca. 60%, eine Neuropathie in ca. 50%. Die langfristige Therapie wird im Falle der Hepatitis C die Behandlung der Grunderkrankung sein, in den anderen Fällen eine Immunsuppression oder Chemotherapie. Als Akut-Massnahme ist in vielen Fällen symptomorientiert die Elimination der Kryoproteine erforderlich. Dies kann methodisch mit Hilfe der DFPP erfolgen, indem der extrakorporale Kreislauf im Abschnitt des Plasmakreislaufs um eine Kühlung erweitert wird, um das dann entstehende hochmolekulare Kryoprotein im Plasmafilter zu eliminieren und das gereinigte Plasma nach Wiedererwärmung zum Patienten zurückzuführen (Horiuchi et al. 1987, Malchesky et al. 1986, Katsume et al. 1983, Zborowski et al. 1989). Mit diesem methodischen Ansatz lassen sich gezielt die hochmolekularen pathogenen Kryoproteine eliminieren, die klinischen Symptome rasch bessern, ohne die Notwendigkeit Fremdplasma-Produkte zu substituieren (Abe et al. 1984, Kiyomoto et al. 1999, Mori et al. 2000, Sawada et al. 1991, Siami und Siami 1997, 1999 und 2004, Wada et al. 1999).

DFPP bei Chylomikronämie-Syndrom

Hypertriglyceridämien können als familiäre Hypertriglyceridämie (Triglyceridkonzentrationen zwischen 200 und 500 mg/dl [2,26 und 5,65 mmol/l]) und Chylomikronämie bzw. Chylomikronämie-Syndrom (Triglyceridkonzentration > 1000 mg/dl [11,29 mmol/l]) auftreten. Die letztere schwere Form der Hypertriglyceridämie ist meist gekennzeichnet durch eine Vermehrung der VLDL und der Chylomikronen im Blut. Sekundäre Ursachen sind z. B. Leber- und Nierenerkrankungen, Alkoholabusus, Pankreatitis, Schwangerschaft und Diabetes mellitus, die eine bestehende mäßige Hypertriglyceridämie zur Entgleisung bringen können (Yadav et al. 2003). In 15–20% der akuten Pankreatitiden tritt eine Hypertriglyceridämie auf. In rund 3% ist die Hypertriglyceridämie Ursache einer akuten Pankreatitis. Liegt die Triglyceridkonzentration über 1000 mg/dl (11,29 mmol/l), so steigen sowohl Plasma- als auch Vollblutviskosität an. Da die Plasmapviskosität eine der Hauptdeterminanten der Mikrozirkulation ist, können schwerwiegende Folgeerkrankungen (Chylomikronämie-Syndrom) auftreten wie eine akute Pankreatitis, und eine koronare und/oder cerebrale Minderperfusion mit der Gefahr von Herzinfarkt oder Schlaganfall. Die Gesamt-Therapie muss sich an der zugrunde liegenden Ursache ausrichten. Akut, d.h. möglichst innerhalb der ersten 48 Stunden hat die rasche Absenkung der Triglyzeride Priorität (Kyriakidis et al. 2006, Mao et al. 2003). Mit Hilfe des Plasmaaustauschs aber vorteilhaft mit Hilfe der DFPP kann der Triglyzerid-Spiegel rasch und effektiv gesenkt werden (Al-Humoud et al. 2008, Kyriakidis et al. 2005, Saravanan et al. 1996, Zhang et al. 2008).

Der Fettstoffwechsel wird durch hormonelle Umstellungen in der Schwangerschaft beeinflusst. Die Triglyzeride und das VLDL-Cholesterin verdreifachen sich während der Schwangerschaft. Extrem hohe Triglyzeridwerte können dann zu einer Pankreatitis führen. In Extremfällen ist der Einsatz einer extrakorporalen Therapie indiziert. Im Fallbeispiel einer schwangeren Patientin, die aufgrund einer Hypertriglyceridämie (Triglyzeride 2772 mg/dl [31 mmol/l]) eine akute Pankreatitis entwickelt hatte, konnte die Progredienz des Krankheitsprozesses durch eine zweimalige DFPP innerhalb weniger Stunden gestoppt werden, die klinischen Symptome waren beherrscht, und der anschließende Schwangerschaftsverlauf war unauffällig (Achard et al. 1991). Weitere Fallbeispiele belegen den sicheren Einsatz der Apherese in dieser kritischen klinischen Situation, in der Mutter und Kind bedroht sind (Ahner et al. 1993, Dittrich et al. 2000, Swoboda et al. 1993). Es ist bekannt, dass bei schweren Fettstoffwechselstörungen Prä-Eklampsie und Eklampsie mit erhöhten Risiko auftreten und mit Mikrozirkulationsstörungen einhergehen. Daraus kann eine Minderdurchblutung der Plazenta resultieren, welche zu einer Wachstumsretardierung beim Kind führen kann. Hier wirkt sich die DFPP möglicherweise zusätzlich vorteilhaft aus. Durch die Entfernung verschiedener rheologisch wirksamer Substanzen, z.B. des Fibrinogen wird eine Verbesserung der Mikrozirkulation erreicht.

b. Inwieweit ist der Vorschlag für die Weiterentwicklung der Entgeltsysteme relevant?

In entsprechend ausgestatteten spezialisierten Kliniken erfordert die für den Patienten optimale Lösung spezieller Therapiefragen in vielen Fachdisziplinen den Einsatz der therapeutischen Apherese. Der Plasma-Austausch als ursprüngliches Verfahren kann inzwischen aufgrund der technologischen Verfügbarkeit und geleitet durch pathophysiologische Erkenntnisse bei vielen Indikationen vermieden und durch moderne selektive Apherese-Verfahren ersetzt werden. Der OPS 2009 berücksichtigt mit dem Code 8-821 bereits die Immunadsorption. Die oben dargestellten Beispiele spezieller Indikationen belegen, dass auch die DFPP einen festen Platz im Rahmen des stationären bzw. intensivmedizinischen Einsatzes extrakorporaler Blutreinigungsverfahren besitzt. Dies ist technologisch in vielen Kliniken etabliert, wird in der Praxis eingesetzt, ist aber bisher nicht im DRG-System abgebildet. Daher sollte die Möglichkeit einer entsprechenden OPS-Codierung der DFPP geschaffen werden, um den patientengerechten Einsatz des Verfahrens sachgerecht dokumentieren zu können.

c. Verbreitung des Verfahrens

- Standard Etabliert In der Evaluation
 Experimentell Unbekannt

d. Kosten (ggf. geschätzt) des Verfahrens

Die Kosten für extrakorporale Blutreinigungsverfahren, d.h. auch der therapeutischen Apherese setzen sich aus den Sachkosten, den Personalkosten und einer Verwaltungspauschale von 10 Prozent zusammen (Kribben et al. 2004). Zu den Sachkosten zählen Material- und Medikamentenkosten. Die Materialkosten betreffen das Material für den extrakorporalen Kreislauf einschließlich Separatoren, Adsorbern oder Filtern, Schlauchsysteme; dazu kommen Punktionsnadeln, Verbandsmaterial, Mundschutz, Handschuhe, Abdecktücher, sterile Kompressen und die Abfallentsorgung. Die Medikamentenkosten betreffen nur die Kosten für Medikamente, die in unmittelbarem Zusammenhang mit der Apherese stehen. Dies sind die Antikoagulantien (Heparin oder Citrat), evtl. Substitutionslösungen (Albumin, Frischplasma). Weiter sind mit der Apherese in direktem Zusammenhang stehende Laborleistungen zu berücksichtigen. Zusätzlich fallen Investitions- und Wartungskosten der Gerätetechnik an. Bei Patienten, die über einen zentralvenösen Katheter behandelt werden, sind auch die Kosten für den Katheter einschließlich der Anlage mit Röntgenkontrolle sowie die Kosten für die Verwendung des Katheters einschließlich steriler Abdecktücher und Handschuhe zu berücksichtigen.

Bei der DFPP sind die Erkrankung sowie die Indikation zur Therapie und damit das zu verwendende Material entscheidend für die Kostenkalkulation. Für eine Immunadsorption (OPS Code 8-821) wurden von der Deutschen Arbeitsgemeinschaft für klinische Nephrologie (DAGKN) Kosten von 2 232,62 € beispielhaft kalkuliert (Kribben et al. 2004). Ein Betrag von ca. 2000 € erscheint daher als eine angemessene Abschätzung für die DFPP im Rahmen der unter Punkt 7b dargestellten möglichen Akut-Indikationen im stationären Bereich. Der besondere methodische Aufwand der Kryofiltration, könnte einen etwas höheren Betrag rechtfertigen. Da die DFPP wie oben dargestellt im stationären Bereich spezialisierten Klinikbereichen vorbehalten bleiben wird, erscheint eine krankenhausespezifische Verhandlung der Zusatzentgelte empfehlenswert, die die Besonderheiten der jeweiligen im Vordergrund stehenden Indikation berücksichtigt.

e. Fallzahl (ggf. geschätzt), bei der das Verfahren zur Anwendung kommt

Die Europäische Union definiert eine seltene Erkrankung bei einer Prävalenz von weniger als 1 Fall pro 2.000 Einwohner, in den USA wird die absolute Zahl von weniger als 200.000 Betroffenen in der US-Bevölkerung benannt (Fischer et al. 2005, Van Weely und Leufkens 2004). Bezogen auf die Bundesrepublik Deutschland wäre dies eine maximale Patientenzahl von etwa 40.000. Die Zahl der Patienten mit den unter 7b beschriebenen klinischen Situationen, bei denen die DFPP im stationären Bereich zum Einsatz kommen würde, wird in der Summe weit unter der Definition einer seltenen Erkrankung liegen. Ein Anteil der zukünftig als DFPP spezifizierten therapeutischen Apheresen würde die Zahl der durchgeführten Plasmaaustausch-Behandlungen reduzieren.

f. Kostenunterschiede (ggf. geschätzt) zu bestehenden, vergleichbaren Verfahren (Schlüsselnummern)

siehe Punkt 7 b.

g. Inwieweit ist der Vorschlag für die Weiterentwicklung der externen Qualitätssicherung relevant? (Vorschläge für die externe Qualitätssicherung müssen mit der BQS Bundesgeschäftsstelle Qualitätssicherung gGmbH abgestimmt werden.)

-

Unter Punkt 7. zitierte Literatur (alphabetisch nach Erstautor):

Abe Y, Sakamoto H, Matsugane T, Okabe K, Takaoka T, Blasutig E, Smith JW, Malchesky PS, Nose Y. Cryoglobulin removal with cryofiltration in the treatment of cryoglobulinemia. *Trans Am Soc Artif Organs* 1984; 30: 289-294.

Achard JM, Wetseel PF, Moriniere P, Lalau JD, de Cagny B, Fournier A. Pancreatitis related to severe acute hypertriglyceridemia during pregnancy treatment with lipoprotein apheresis. *Intensive Care Med* 1991; 17: 236-237.

Agishi T, Kaneko J, Hasuo Y, Hayasaka Y, Sanaka T, Ota K, Amemya H, Sugino N: Double filtration plasma-pheresis with no or minimal amount of blood derivative for substitution. In: Sieberth HG (Ed.): *Plasma Exchange, Plasmapheresis, Plasmaseparation*. Schattauer Verlag, Stuttgart, 1980, 53-57.

Ahner R, Speiser P, Swoboda K et al.. Hyperlipidämie – induzierte Pankreatitis in der Schwangerschaft. *Gynäkol Geburtshilf Rundsch* 1993; 33 (1): 337.

Al-Humoud H, Al-Humoud E, Al-Hilali N. Therapeutic plasma exchange for acute hyperlipidemic pancreatitis: a case series. *Ther Apher Dial* 2008; 12: 202-4.

Arai M, Yoshino H, Kuasno Y, Yazaki Y, Ohnishi Y, Miyatake T. Ataxic polyneuropathy and anti-Pr2 IgM kappa M proteinemia. *J Neurol* 1992; 239: 147-151.

Dittrich E, Schmaldienst S, Langer M, Jansen M, Hörl WH, Derfler K. Immunoadsorption and plasma exchange in pregnancy. *Kidney Blood Press Res* 2000, 23: 209.

Dyck PJ, Low PA, Windebank AJ, Jaradeh SS, Gosselin S, Bourque P, Smith BE, Kratz KM, Karnes JL, Evans BA, Pineda AA, O'Brian PC. Plasma exchange in polyneuropathy associated with monoclonal gammopathy of undetermined significance. *New Engl J Med* 1991; 325: 1482-1486.

Fischer A, Borensztein P, Roussel C The European rare diseases therapeutic initiative. *PLoS Med* 2005; 2: e243 (<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=1188253>).

Fujiwara K, Kaneko S, Kakumu S, Sata M, Hige S, Tomita E, Mochida S, and The Virus Reduction Therapy Study Group. Double filtration plasmapheresis and interferon combination therapy for chronic hepatitis C patients with genotype 1 and high viral load. *Hepatology Research* 2007; 37: 701–710.

Hoffkes HG, Heemann UW, Teschendorf C, Uppenkamp M, Philipp T. Hyperviscosity syndrome: efficacy and comparison of plasma exchange by plasma separation and cascade filtration in patients with immunocytoma of Waldenstrom's type. *Clin Nephrol* 1995; 43: 335-338.

Horiuchi T, Malchesky PS, Yamashita M, Takeyama Y, Harasaki H, Pence G, Koo AP, Nose Y. Selective removal of high level cryoglobulins (CG) and immune complexes (IC) by a large pore membrane. *ASAIO Trans* 1987; 33: 374-379.

Katsume C, Abe Y, Horiuchi T, Matsubara S, Ueno M, Matsugane T, Blasutig E, Smith JW, Malchesky PS, Nose Y. Crogel studies for the optimization of cryofiltration (CF) therapy. *Trans Am Soc Artif Intern Organs* 1983; 29: 463-467.

Kiyomoto H, Hitomi H, Hosotani Y, Hashimoto M, Uchida K, Kurokuochi K, Nagai M, Takahashi N, Fukunaga M, Mizushige K, Matsuo H, Yuasa S. The effect of combination therapy with interferon and cryofiltration on mesangial proliferative glomerulonephritis originating from mixed cryoglobulinemia in chronic hepatitis C virus infection. *Ther Apher* 1999; 3: 329-333.

Kribben A, Lütkes P, Müller H. Kostenkalkulation für die Dialyse und andere Therapieverfahren der Nephrologie. *Das Krankenhaus* 2004; 5: 356-363.

Kupfer B. HCV – Virology. In: Mauss S, Berg T, Rockstroh J, Sarrazin C, Wedemeyer H, *Hepatology* 2009, www.HepatologyTextbook.com, pp. 75-98.

Kyriakidis AV, Karydakis P, Neofytou N, Pyrgioti M, Vasilakakis D, Digenis P, Antsaklis G. Plasmapheresis in the management of acute severe hyperlipidemic pancreatitis: a report of 5 cases. *Pancreatology* 2005; 5: 201-4.

Kyriakidis AV, Raitsiou B, Sakagianni A, Harisopoulou V, Pyrgioti M, Panagopoulou A, Vasilakis N, Lambropoulos S. Management of acute severe hyperlipidemic pancreatitis. *Digestion* 2006; 73: 259-264.

Malchesky PS, Horiuchi T, Usami M, Emura M, Nose Y. Blood detoxification by membrane plasma filtration. *Int J Artif Organs* 1986; 9: 349-354.

Mao EQ, Tang YQ, Zhang SD. Formalized therapeutic guideline for hyperlipidemic severe acute pancreatitis. *World J Gastroenterol* 2003; 9: 2622-6.

Mori T, Kishimoto N, Imai Y, Tanaka Y, Fujiyama A, Shibasaki Y, Nagata T, Masaki H, Umeda Y, Matsubara H, Iwaska T. Cryofiltration and oral corticosteroids provide successful treatment for an elderly patient with cryoglobulinemic glomerulonephritis associated with hepatitis C virus infection. *Intern Med* 2000; 39: 564-569.

Reinhart WH, Lutolf O, Nydegger U, Mahler F, Straub PW. Plasmapheresis for hyperviscosity syndrome in macroglobulinemia Waldenström and multiple myeloma: influence on blood rheology and the microcirculation. *J Lab Clin Med* 1992; 119: 69-76.

Saravanan P, Blumenthal S, Anderson C, Stein R, Berkelhammer C. Plasma exchange for dramatic gestational hyperlipidemic pancreatitis. *J Clin Gastroenterol* 1996; 22: 295-8.

Sawada K, Segal AM, Malchesky PS, Koo AP, Naganuma S, Nose Y. Rapid improvement in a patient with leukocytoclastic vasculitis with secondary mixed cryoglobulinemia treated with cryofiltration. *J Rheumatol* 1991; 18: 91-94.

Siami FS, Siami GA. Cryofiltration apheresis in the treatment of cryoprecipitate induced diseases. *Ther Apher* 1997; 1: 58-62.

Siami GA, Siami FS. Intensive tandem cryofiltration apheresis and hemodialysis to treat a patient with severe calciphylaxis, cryoglobulinemia, and end-stage renal disease. *ASAIO J* 1999; 45: 229-233.

Siami FS, Siami, GA. A last resort modality using cryofiltration apheresis for the treatment of cold hemagglutinin disease in a Veteran Administration hospital. *Ther Apher Dial* 2004; 8: 398-403.

Siciliano G, Moriconi L, Gianni G, Richieri E, Vignocchi MG, Rossi B. Selective techniques of apheresis in polyneuropathy associated with monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Acta Neurol Scand* 1994; 89: 117-122.

Sueoka A. Present status of apheresis technologies: part 2. Membrane plasma fractionators. *Therapeutic Apheresis* 1997; 1: 135-146.

Swoboda K, Derfler K, Koppensteiner R et al.. Extracorporeal lipid elimination for treatment of gestational hyperlipidemic pancreatitis. *Gastroenterol* 1993; 104: 1527-1531.

Taniguchi M, Furukawa H, Shimamura T, Suzuki T, Yamashita K, Ota M, Todo S. Impact of Double-Filtration Plasmapheresis in combination with Interferon and Ribavirin in living donor liver transplant recipients with hepatitis C. *Transplantation* 2006; 81: 1747-1749.

Valbonesi M, Montani F, Guzzini F, Angelini G, Florio G. Efficacy of discontinuous flow centrifugation compared with cascade filtration in Waldenstroem's macroglobulinemia: a pilot study. *Int J Art Org* 1985; 8: 165-168.

Van Weely S, Leufkens HGM. Priority medicines for Europe and the world – a public health approach to innovation. In Kaplan W, Laing R, eds. *Orphan disease*. Geneva (Switzerland): World Health Organization; 2004, S. 95-100.

Wada Y, Saeki T, Miyamura S, Osawa Y, Ueno M, Nishi S, Arakawa M. Successful treatment of acute renal failure in a patient with essential mixed cryoglobulinemia using prednisolone and cryofiltration. *Nippon Jinzo Gakkai Shi* 1999; 41: 29-33.

Yadav D, Pitchumoni CS. Issues in hyperlipidemic pancreatitis. *J Clin Gastroenterol* 2003; 36: 54-62.

Yeh JH, Chen WH, Chiu HC, Bai CH. Clearance studies during subsequent sessions of double filtration plasmapheresis. *Artif Organs* 2006; 30: 111-114.

Zborowski M, Malchesky PS, Nose Y. Temperature dependent protein removal by large pore membrane filtration. *ASAIO Trans* 1989; 35: 572-577.

Zhang G, Feng J, Xu QP, Huang HY. Double filtration plasmapheresis in treatment of hyperlipidemic acute pancreatitis. *Zhejiang Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban* 2008; 37: 93-96.

Zimmermann T, Böcher W, Biesterfeld S, Zimmermann A, Kanzler S, Greif-Higer G, Barreiros AP, Sprinzl MF, Wörns M, Lohse A, Mönch C, Otto G, Galle PR, Schuchmann M. Efficacy of an escalating dose regimen of pegylated interferon a-2a plus ribavirin in the early phase of HCV reinfection after liver transplantation. *Transpl Int* 2007; 20: 583-90.

8. Sonstiges (z.B. Kommentare, Anregungen)

-