

S2k-Leitlinie

Extrakorporale Photopherese (ECP)

AWMF-Registernummer: 013-072, 2021

ICD-10 Code: C84.0, C84.1, C84.8, J44.8, T86.0-T86.49 und T86.8-T86.9, M34.0, L12.9, L10.0, L20.0, L43.9

Schlagworte: kutanes Lymphom, T-Zell-Lymphom, Graft versus Host Disease, Organtransplantation, Systemische Sklerodermie, bullöse Autoimmundermatosen, Lichen mucosae, atopische Dermatitis

Zitation der Leitlinie: AWMF-S2k-Leitlinie (013-072). Extrakorporale Photopherese (ECP)

Inhalt

Tabellenverzeichnis	5
Abkürzungen	6
1 Methodik	10
1.1 Expertenkommission und Methodengruppe	10
1.1.1 Fachgesellschaften	10
1.1.2 Weitere mitwirkende Fachexperten:	10
1.1.3 Moderation und methodische Begleitung	11
1.2 Hinweise zur Anwendung von Leitlinien	11
1.3 Formulierung der Empfehlung und formaler Konsensusfindung	11
2 Was gibt es Neues	12
3 Einleitung	12
4 Wirkungsmechanismus der ECP	12
5 Allgemeine Richtlinien, Kontraindikationen und assoziierte Nebenwirkungen	14
6 Strukturelle Voraussetzungen für die extrakorporale Photopherese	16
5.1 Personal	16
5.2 Geräte	17
5.3 Räumliche Ausstattung	17
7 Praktische Durchführung der ECP	18
6.1 Erwachsene	18
6.1.1 ECP-Techniken	18
6.1.2 Venöse Zugänge	19
6.1.3 Antikoagulation	19
6.1.4 Klinische Voraussetzungen für die Durchführung der ECP	19
6.2 Kinder	20
7 ECP bei Kutanem T-Zell-Lymphom (CTCL)	21
7.1 Indikation	21
7.2 Behandlungsschema	21
7.3 Kombinationstherapie	22
7.4 Besonderheiten und Therapieüberwachung	22
7.5 Beurteilung des Ansprechens auf die Therapie	22
7.6 Therapieempfehlung in Abhängigkeit vom Ansprechen	23
8 ECP bei akuter und chronischer Transplantat gegen Wirt-Reaktion (Graft versus Host Disease, GvHD)	23
8.1 ECP zur GvHD-Prophylaxe	24
8.2 ECP in der Therapie der akuten GvHD	24
8.2.1 ECP in der Primärtherapie der akuten GvHD	24

8.2.2	ECP in der Postprimärtherapie der akuten GvHD	25
8.3	ECP in der Therapie der chronischen GvHD	26
8.3.1	ECP als Erstlinientherapie der chronischen GvHD.....	26
8.3.2	ECP in der Therapie der vorbehandelten chronischen GvHD	27
8.3.2.1	Indikation.....	28
8.4	Besonderheiten für pädiatrische Patient*innen	29
8.4.1	Akute GvHD in der Pädiatrie.....	29
8.4.1.1	Indikation.....	29
8.4.1.2	Regime/Zyklen.....	29
8.4.2	Chronische GvHD in der Pädiatrie	29
8.4.2.1	Indikation.....	29
8.4.2.2	Regime/Zyklen.....	30
8.4.3	Akute und chronische GvHD in der Pädiatrie	30
8.4.3.1	Venöse Zugangsanforderungen	30
8.4.3.2	Extrakorporalvolumen, Volumenschwankungen	31
8.4.3.3	Infektionen	31
8.4.3.4	Gewichtsuntergrenzen	31
8.4.3.5	Psychische Belastung.....	31
8.4.3.6	Ansprechen und Dauer der Therapie	31
9	ECP nach Organtransplantation	32
9.1	Lungentransplantation	32
9.1.1	Hintergrund	32
9.1.2	Indikation.....	33
9.1.3	Therapieschemata	34
9.1.4	Beurteilung des Therapieansprechens.....	34
9.2	Herztransplantation.....	34
9.2.1	Hintergrund	34
9.2.2	Indikation.....	35
9.2.3	Therapieschemata	36
9.2.4	Beurteilung des Therapieansprechens.....	36
9.3	Transplantation anderer solider Organe	36
10	ECP bei Systemischer Sklerose	37
10.1	Indikation.....	37
10.2	Behandlungsschemata	38
10.3	Kombinationstherapien.....	38
10.4	Beurteilung des Therapieansprechens und Krankheitsaktivität	38

11	ECP bei anderen Erkrankungen	38
11.1	ECP bei bullösen Autoimmundermatosen	38
11.2	ECP bei erosivem Lichen mucosae	39
11.3	ECP bei atopischer Dermatitis	40
12	Anhang.....	42
12.1	Zusammenfassung der Empfehlungen zur Anwendung der ECP bei verschiedenen Indikationen.....	42
12.2	Musteraufklärung ECP	45
13	Literatur	48

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Mandatsträger*innen der Leitliniengruppe ECP	10
Tabelle 2: Empfehlungsstärken - Wortwahl, Symbolik und Interpretation	11
Tabelle 3: Apheresegeräte mit Anforderungen für pädiatrische Patient*innen	20
Tabelle 4: Zusammenfassung der Empfehlungen zur Anwendung von ECP bei verschiedenen Indikationen.....	42

Abkürzungen

8-MOP	8-Methoxypsoralen
ACD-A	Citrat-Dextrose Lösung
ADO	Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie der DKG
aGvHD	akute Graft-versus-Host-Disease
allo-SZT	allogene Stammzelltransplantation
ASFA	American Society for Apheresis
ASORS	Arbeitsgemeinschaft Supportive Maßnahmen in der Onkologie, Rehabilitation und Sozialmedizin
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
BOS	Bronchiolitis obliterans Syndrom
bzw.	beziehungsweise
C	Celsius
CCR4	C-C-Chemokinrezeptor Typ 4
CD	Cluster of Differentiation
cGvHD	chronische Graft-versus-Host-Disease
CLAD	chronic lung allograft dysfunction
CNI	Calcineurininhibitor
COI	conflict of interest
CR	Komplette Remission
CSA	Ciclosporin
CTCL	kutanes T-Zell-Lymphom
DAGKBT	Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Knochenmark- und Blutstammzelltransplantation
DDG	Deutsche Dermatologische Gesellschaft
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie
DGP	Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V.
DGrh	Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie e. V.
DGTHG	Deutschen Gesellschaft für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie
DGTI	Deutsche Gesellschaft für Transfusionsmedizin und Immunhämatologie
DKG	Deutsche Krebsgesellschaft

DLQI	Dermatologischer Lebensqualitätsindex
DNS	Desoxyribonukleinsäure
DOAK	Direkte orale Antikoagulantien
DSA	Donor-spezifische Antikörper
E	Einheiten
EAS	Erythroderma Assessment Scale
EBA	Epidermolysis bullosa aquisita
EBMT	European Society for Blood and Marrow Transplantation
ECP	Extracorporale Photopherese
EDF	European Dermatology Forum
EK	Erythrozytenkonzentrat
EORTC CLTF	European Organization for Research on Treatment of Cancer Cutaneous Lymphoma Task Force
etc.	et cetera
FACS	Fluorescence Activated Cell Sorting; Durchflusszytometrie
FDA	U.S. Food and Drug Administration
FEV1	Forced Expiratory Volume in 1 second; Einsekundenkapazität
ggf.	Gegebenenfalls
GITMO	Italian Group for Bone Marrow Transplantation
GPOH	Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie
GvHD	Graft-versus-Host-Disease
HIT	Heparin-induzierte Thrombozytopenie
IL	Interleukin
ISHLT	International Society for Heart and Lung
IU	International Units
kg	Kilogramm
KG	Körpergewicht
l	Liter
LDH	Laktat-Dehydrogenase
LTX	Lungentransplantation
m	Meter
MedGV	Medizingeräteverordnung

MFA	Medizinische*r Fachangestellte*r
µg	Mikrogramm
mg	Milligramm
ml	Milliliter
mm	Millimeter
MMF	Mycophenolat mofetil
MPG	Medizinproduktegesetz
MR	Minimale Remission
mSWAT	modified Severity-Weighted Assessment Tool
MTX	Methotrexat
NaCl	Natriumchlorid
NIH	National Institut of Health
NK-Zellen	Natürliche Killerzellen
o. g.	oben genannt
PD	Progressive Disease
PDAI	Pemphigus Disease Area Index
PR	Partielle Remission
PRA	Panel reaktiver Antikörper
PUVA	Psoralen + UVA
RAS	Restriktiven Allograft Syndrom
SCORAD	SCORing Atopic Dermatitis
SD	Stable Disease
SIdEM	Italian Society of Hemapheresis and Cell Manipulation
SLE	Systemischer Lupus erythematodes
s. o.	siehe oben
SS	Systemische Sklerose
SZT	Stammzelltransplantation
TNF	Tumor-Nekrose-Faktor
TRM	transplant related mortality
TTNT	time to next treatment
TÜV	Technischer Überwachungsverein
u. a.	unter anderem

UK	United Kingdom
UV	Ultraviolettlicht
UV-A	Ultraviolettlicht A der Wellenlänge 315 - 400 nm
VAS	Visuelle Analog Skala
z. B.	zum Beispiel

1 Methodik

Der ausführliche Methodenbericht ist unter <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/013-072.html> zu finden.

1.1 Expertenkommission und Methodengruppe

Tabelle 1 zeigt eine Übersicht über die an der Entwicklung der vorliegenden Leitlinie Beteiligten Mandatsträger. Unter 1.1.2 sind die darüber hinaus an der Erstellung der Leitlinie mitwirkenden Fachexperten und unter 1.1.3 die in der Leitlinienentwicklung involvierten Personen genannt. Interessenerklärungen der Leitliniengruppenmitglieder sind im Anhang des Methodenreports aufgeführt.

1.1.1 Fachgesellschaften

Die Leitliniengruppe setzt sich aus den folgenden Mandatsträger*innen zusammen (Tabelle 1):

*Tabelle 1: Mandatsträger*innen der Leitliniengruppe ECP*

Name	Organisation	Vertreter*in
Francis Ayuk	DAGKBT	Markus Ditschkowski
Markus Barten	DGTHG	
Marco Herling	DGHO	Udo Holtick
Uwe Hillen	Koordination	
Kristina Hölig	DGTI	
Claus-Detlev Klemke	DDG	Mirjana Ziemer
Alexander Kreuter		
Nikolaus Kneidinger	DGP	
Rolf Mahlberg	AGSMO (zuvor: ASORS)	
Lena Overmann	GPOH	Wilhelm Wößmann
<i>Nina-Kristin Steckel*</i>	<i>Berg und Tal e.V.*</i>	<i>Barbara Larisch*</i>
Michael Weichenthal	ADO	Chalid Assaf

*Mandat wurde im Verlauf der Leitlinienentwicklung niedergelegt.

1.1.2 Weitere mitwirkende Fachexperten:

Andreas Arnold, Greifswald

Nina Booken, Hamburg

Martin Kaatz, Gera

Jan Nicolay, Mannheim

Ulrike Raap, Oldenburg

Max Schlaak, Berlin

Carsten Weishaupt, Münster

1.1.3 Moderation und methodische Begleitung

Markus Follmann, MPH, MSc, Office des Leitlinienprogramms Onkologie, Deutsche Krebsgesellschaft e. V.: Moderation der Konsensuskonferenz

Inga Budde, Christiane Weber, Claudia Bähre: Leitliniensekretariat

Lisa Eisert: Projektkoordination

1.2 Hinweise zur Anwendung von Leitlinien

Die Kriterien zur Auswahl der Therapie sind vielschichtig. Ein individuelles Abwägen und Gewichten einzelner für die Therapieauswahl relevanter Aspekte muss immer vorgenommen werden. Die Entscheidung für oder gegen eine Therapie bleibt eine Einzelfallentscheidung. Diese Leitlinie bietet wissenschaftlich begründete Entscheidungshilfen zur Auswahl einer geeigneten Therapie und ist eine medizinische Hilfe zum optimalen Einsatz des gewählten Therapieverfahrens. Die einzelnen Unterkapitel sind alphabetisch angeordnet und stellen keine Wertung in Bezug auf Wirksamkeit und Anwendungsempfehlungen dar.

1.3 Formulierung der Empfehlung und formaler Konsensusfindung

Die Erstellung der Leitlinie erfolgte entsprechend der methodischen Vorgaben der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V. (AWMF).

Text- und Empfehlungsentwürfe der Leitlinienkapitel wurden durch die Autoren ausgearbeitet und anschließend der Leitliniengruppe per Email vorgelegt. Bei der Ableitung der Empfehlungen wurden die folgenden Empfehlungsstärken unterschieden (Tabelle 2).

Zur standardisierten Darstellung der Empfehlungen wurden die in Tabelle 2 dargestellten folgende Begrifflichkeiten und Symbole verwendet. Es gelten hierbei folgende Abstufungen:

Tabelle 2: Empfehlungsstärken - Wortwahl, Symbolik und Interpretation

Symbol	Beschreibung	Formulierung
↑↑	Starke Empfehlung	Soll/soll nicht
↑	Empfehlung	Sollte/sollte nicht
→	Empfehlung offen	Kann erwogen werden/kann verzichtet werden

2 Was gibt es Neues

Die bisherige S1-Leitlinie Extrakorporale Photopherese basierte auf einem Expertenkonsens und wurde nun neu als S2k-Leitlinie unter Beteiligung der Fachgesellschaften, für die die Photopherese ein relevantes Behandlungsverfahren darstellt, erstellt.

Alle Kapitel wurden vollständig überarbeitet und das Kapitel ECP bei Transplantat gegen Wirt-Reaktion (Graft versus Host Disease, GvHD) erweitert. Neu eingefügt wurden ein Abschnitt „Besonderheiten für pädiatrische Patient*innen“ in der Indikation GvHD und „ECP nach Organtransplantation“.

Zur raschen Orientierung für den Leser befindet sich im Anhang eine tabellarische Zusammenfassung der Empfehlungen zur Anwendung der ECP bei verschiedenen Indikationen.

3 Einleitung

Die extrakorporale Photopherese (ECP) ist ein vor fast 40 Jahren im Fachbereich der Dermatologie entwickeltes Therapieverfahren, das die Leukapherese mit der Photochemotherapie verbindet. Seit ihrer ursprünglichen Zulassung für die Behandlung des kutanen T-Zell-Lymphoms (CTCL) erfolgte eine zunehmende Erweiterung des Indikationsspektrums. Dies betrifft wesentlich die Behandlung der Graft-versus-Host-Disease (GvHD)¹, der systemischen Sklerose² und der Abstoßungsreaktion nach Organtransplantation (insbesondere nach Herz- und Lungentransplantation)^{3,4}. Zusätzlich findet die ECP Anwendung bei der atopischen Dermatitis, bullösen Autoimmundermatosen sowie dem erosiven Lichen mucosae⁵. Die vorliegende Leitlinie gibt Empfehlungen zur Anwendung der ECP bei diesen Indikationen.

Die angegebenen Methoden entsprechen jenen, wie sie derzeit an den meisten Kliniken im deutschen Sprachraum und auch international angewendet werden und sich über viele Jahre als sicher und wirksam erwiesen haben. Die Einhaltung dieser Empfehlungen soll die Indikationsstellung und den Behandlungsablauf harmonisieren und somit die therapeutischen Strategien bei mit ECP behandelbaren Erkrankungen optimieren.

4 Wirkungsmechanismus der ECP

Trotz der langjährigen Erfahrung mit dem Therapieverfahren der ECP sind ihre Wirkungsmechanismen nach wie vor hypothetisch und erst in den letzten Jahren näher identifiziert worden. Sie beruhen hauptsächlich auf mehreren immunmodulierenden Effekten, die für die verschiedenen Indikationen in ihrem Anteil am Gesamteffekt unterschiedlich zu gewichten sind.

Ein Teil der Wirkung der ECP basiert auf einer Apoptoseinduktion von Subpopulationen der T-Zellen. Darüber hinaus hat auch das technische System einen Einfluss auf die Wirkungsweise. Im Rahmen des Aphereseprozesses kann es zu einer Aktivierung von Thrombozyten kommen, was im zweiten Schritt eine durch P-Selektin vermittelte Differenzierung von Monozyten zu dendritischen Zellen induziert^{6,7}.

Allgemein ist für alle Indikationen gültig, dass durch die Kombination des Photosensibilisators 8-Methoxypsoralen (8-MOP) mit der anschließenden Bestrahlung mit Ultraviolettlicht A (UVA) in den

behandelten Zellen ein Crosslinking der Pyrimidin-Basenpaare auf Ebene der Desoxyribonukleinsäure (DNS) im Zellkern induziert wird. Dadurch kommt es zu Einzel- und Doppelstrangbrüchen, Proteinbindungen im Zytosol, Schädigung der Zellmembran und im weiteren Verlauf zur Apoptose der betroffenen Zelle^{8,9}. Dabei konnte gezeigt werden, dass maligne Zellen, Transplantat-alloreaktive und aktivierte T-Zellen hierbei eine höhere Zelltodsensitivität aufweisen als ruhende, gesunde T-Zellen, was die guten spezifischen Effekte für die Indikationen CTCL und GvHD mit begründen kann¹⁰. Dennoch kann dieser Zelltodeffekt nur einen Bruchteil des Gesamtmechanismus der ECP erklären, da einerseits nur < 10 % der T-Zell-Fraktion bestrahlt wird und zahlreiche weitere immunmodulatorische Effekte identifiziert wurden, die nachfolgend durch diese UV-getriggerte Zelltodinduktion ausgelöst werden⁶. Dabei resultieren aus der Reinfusion apoptotischer T-Zellen einerseits tolerogene Effekte, die hauptsächlich bei der GvHD für die gesteigerte periphere Immuntoleranz verantwortlich sind, und andererseits immunogene Effekte, die eine effektive Selektierung neoantigentrager maligner T-Zellen bei CTCL erklären können¹¹. Diese Effekte sollen im Folgenden etwas detaillierter beleuchtet werden.

Aktuell wird angenommen, dass bei CTCL der immunogene Zelltodeffekt überwiegt^{6,10}. Nach der Reinfusion der apoptotischen Lymphozyten kommt es rasch zu deren Phagozytose, d. h. zu deren Entfernung aus der peripheren Blutbahn. Edelson und Mitarbeiter bezeichnen diesen Vorgang der Phagozytose von apoptotischen Lymphozyten durch unreife dendritische Zellen mit nachfolgendem Reifungsprozess und Präsentation von antigenen Peptiden im Sinne von Tumorneoantigenen als Transimmunisierung^{12,13}. Da vor allem aktivierte und maligne T-Zellen ECP-induzierte Apoptose zeigen, stellen sie auch die überwiegende Mehrheit der präsentierten Antigene und induzieren damit spezifische nachfolgende Effekte⁹. Dabei werden CD8+ zytotoxische T-Zellen aktiviert, die spezifisch die Neoantigene der apoptotischen CTCL-Zellen erkennen können und damit im Folgenden auch längerfristig intakte maligne CTCL-Zellen oder aktivierte alloreaktive T-Zellen bei GvHD angreifen können¹⁴. Interessanterweise konnte dieser immunogene Effekt 2019 an einem Melanommodell nachgewiesen werden, indem gezeigt wurde, dass nach Psoraleninkubation UV-induzierter Melanomzellapoptose dendritische Zellen melanomspezifische Antigene präsentieren und diese wiederum eine potente CD8+ T-Zell-Antwort auslösen¹⁵. Dieser immunogene Effekt wird dadurch unterstützt, dass bei Monozyten, die in der gleichen Weise wie die T-Zellen mit einer ECP behandelt wurden, keine direkte Apoptose ausgelöst wird. Innerhalb von zwei Tagen nach ECP wird in den Monozyten ein Differenzierungsprozess induziert, der mit der Expression von Markern an der Zelloberfläche (CD83, X-11, Alpha-V, Beta-V, CD1a) einhergeht, die unreife, dendritische Zellen charakterisieren^{11,16,17,18}, wodurch das Antigenpräsentationspotential erhöht wird. Diese Differenzierung basiert allerdings eher auf der mechanischen Passage durch das Photophoresesystem als auf der 8-MOP und UV-induzierten Photoaktivierung.

Bei der ECP werden weitere tolerogene Effekte beobachtet, die möglicherweise zur guten therapeutischen Wirkung bei GvHD und einigen Autoimmunerkrankungen beitragen¹⁰. Bereits 1997 konnte gezeigt werden, dass die Reinfusion apoptotischer Zellen ein tolerogenes Signal darstellt¹⁹. Für die ECP wurde dabei nachgewiesen, dass durch die ECP-Behandlung die Bildung oder Differenzierung regulatorischer CD4+ CD25 high T-Zellen als Mechanismus der Immuntoleranz induziert wird. Ein Effekt, der bei der Behandlung von GvHD mit ECP besonders stark ausgeprägt ist^{20,21,22,23,24}.

Ebenfalls ließ sich eine Zunahme von NK-Zellen in mit ECP behandelten Patient*innen mit akuter GvHD nachweisen²⁵. In Einzelfallberichten wurde die ECP zur Nebenwirkungsbehandlung immunvermittelter

Organtoxizität nach Checkpointinhibitorthherapie bei Patient*innen mit metastasierten Melanom eingesetzt²⁶. Im untersuchten Fall kam es zu einer deutlichen Zunahme einer NK-Zell-Population mit immunregulatorischem Phänotyp. Durch den adoptiven Transfer dieser NK-Zellen des/der Patient*in konnten immunbedingte Nebenwirkungen in einem Mausmodell verhindert werden²⁷. Dies könnte zukünftig eine weitere Indikation für die ECP darstellen. Diesbezüglich sind Studien erforderlich.

Eine besondere Beachtung muss auch den längerfristigen immunologischen Reaktionen beigemessen werden, die durch eine langfristige ECP-Therapie hervorgerufen werden können. Diese schließen hauptsächlich zelluläre Differenzierungsprozesse und Änderungen des Zytokinprofils ein, die in unmittelbarem Zusammenhang mit dem Wirkmechanismus zu sehen sind. Dazu gehört die erhöhte Produktion von Tumor-Nekrose-Faktor-alpha (TNF- α) und Interleukin-6, die zur Aktivierung von CD36-positiven Zellen (Makrophagen) führen kann und damit das Antigenpräsentationspotential erhöht^{28,29,30}. Darüber hinaus bewirkt eine weitere Verschiebung des Zytokinprofils ein insgesamt eher immunsuppressives Milieu. So konnte gezeigt werden, dass die antiinflammatorisch wirksamen Zytokine Interleukin-4, Interleukin-10 und Transforming growth factor- β hochreguliert werden, während die proinflammatorisch wirksamen Zytokine Interleukin-1, Interleukin-12 und Interferon- α durch die ECP-Behandlung herunterreguliert werden^{23,31,32}.

Bei CTCL konnten Untersuchungen außerdem zeigen, dass es in Abhängigkeit zur Schwere der Erkrankung zu einer Imbalance der Th1/Th2-Immunantwort kommt. Dies schließt die vermehrte Freisetzung von Interleukin-4 und -5, eine reduzierte Aktivität natürlicher Killerzellen und eine reduzierte Zytotoxizität CD8-positiver T-Zellen ein. Di Renzo und Mitarbeiter konnten bei CTCL Patient*innen im Stadium Ib nach einjähriger ECP-Therapie nicht nur eine Erhöhung der CD36-positiven Monozyten im peripheren Blut, sondern auch eine Angleichung des Zytokin-Reaktionsprofils von peripheren Blutlymphozyten auf Stimulation mit Phytohämagglutinin in vitro im Vergleich zu gesunden Kontrollen beobachten³³. Diese Effekte wurden dahingehend interpretiert, dass die Balance der pathologischen Th1/Th2-Immunantwort bei CTCL Patient*innen durch die ECP-Therapie wiederhergestellt wird.

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass der Wirkmechanismus der ECP eher nicht, wie früher angenommen, allein durch die Psoralen- und UV-induzierte Apoptose erklärt werden kann, sondern durch ein komplexes Zusammenspiel immunmodulatorischer Effekte, die mit der Apoptoseinduktion in T-Zellen im Zusammenhang stehen. Dabei spielen Veränderungen im Zytokinprofil, die Stimulation verschiedener T-Zell-Populationen (speziell regulatorischer T-Zellen) und die Beeinflussung von dendritischen Zellen eine Rolle^{6,10}.

Dies erklärt auch, dass es unter der Behandlung nicht zu einer allgemeinen Immunsuppression kommt und Patient*innen im Vergleich zu Gesunden kein höheres Risiko für opportunistische Infektionen oder Neoplasien haben³⁴, woraus sich auch ergibt, dass sich die ECP sehr gut als eine Therapiesäule im Rahmen von Kombinationen mit zahlreichen zusätzlichen Medikamenten anbietet.

5 Allgemeine Richtlinien, Kontraindikationen und assoziierte Nebenwirkungen

	Empfehlung	Konsens
Die ECP soll bevorzugt über einen peripher-venösen Zugang durchgeführt werden.	↑↑	100 %
Alternativ sollte die ECP über einen zentralvenösen Zugang mittels Port oder temporär auch über großlumige zentralvenöse Katheter durchgeführt werden. Eine weitere Alternative stellt ein arteriovenöser Shunt dar.	↑	100 %
Die Behandlung soll nach Standard mit einem geschlossenen System mit der Zugabe einer sterilen 8-MOP-Lösung zum Buffy Coat durchgeführt werden. (Enthaltung aufgrund von COIs: Ayuk, Barten, Hoelig, Ziemer)	↑↑	100 %

Die ECP-Prozedur setzt sich aus 3 Schritten - Leukapherese, Photoaktivierung und Reinfusion - zusammen^{35,36}. Dazu wird Vollblut üblicherweise über einen bevorzugt peripheren oder alternativ zentralvenösen Zugang (Port oder Katheter) gewonnen³⁷. Während der Leukapherese wird das Blut zentrifugiert, um die Erythrozyten von Plasma und Leukozyten zu trennen. Die Leukozyten werden gesammelt (Buffy coat), wohingegen Erythrozyten und Plasma reinfundiert werden. Mit dem aktuell in den meisten Zentren im deutschsprachigen Raum benutzten Therakos CellEx® Photopherese System (Therakos (UK) Ltd 3 Lotus Park, The Causeway, Staines-Upon-Thames, Surrey TW18 3AG, United Kingdom, Therakos EMEA Ltd) steht ein sicheres System für die Behandlung zur Verfügung³⁸. Hierbei können in einem kontinuierlichen Fluss der Buffy coat gewonnen und die restlichen Zellen dem/der Patient*in simultan über den Doppelnadelmodus oder intermittierend über einen Einzelnadelmodus zurückgeführt werden^{39,40}. Bei diesem System wird dem Buffy coat 8-MOP als sterile Lösung (z. B. Uvadex® [Methoxsalen], 20 µg/ml, Therakos Europe Ltd, College Business & Technology Park, Cruiserath, Blanchardstown, Dublin 15, Ireland) zugesetzt. Heutzutage spielt die orale Gabe von 8-MOP bei der ECP keine Rolle mehr. Das System einschließlich der Kits ist latexfrei.

Anschließend erfolgt die Photoaktivierung mit UVA als zentraler Schritt der ECP (siehe Wirkmechanismus). Am Ende der Photoaktivierungszeit werden die behandelten Blutbestandteile dem/der Patient*in reinfundiert. Als weiteres geschlossenes System steht das Amicus Blue-System® der Fresenius Kabi AG mit dem Amicus™ Separator und dem Phelix Photoactivation Device™ (Fresenius Kabi AG, Else-Kröner-Straße 1, 61352 Bad Homburg, Deutschland) zur Verfügung. Neben den geschlossenen Systemen (CellEx® oder Amicus Blue-System®) sind zum Teil auch offene Systeme, die aus unterschiedlichen Systemkomponenten bestehen können (sog. offline Systeme wie z. B. Spectra Optia, Terumo BCT, Terumo Deutschland GmbH, Ludwig-Erhard-Straße 6 65760 Eschborn, Deutschland) im Gebrauch⁴¹. Ein Methodenvergleich zeigt die Charakteristika der Behandlungssysteme auf und erbrachte vergleichbare Zahlen für die gesammelten mononukleären Zellen in den jeweiligen Systemen der offline und online Gruppe, mit geringerer Gesamtzahl höheren CD16+ Monozyten Anteil beim online Verfahren. Alle Prozeduren waren sicher jedoch unterschiedlich im Handling¹⁶⁴.

Die akuten unerwünschten Wirkungen der ECP sind insgesamt gering^{35,37,38,42,43}. Eine multizentrische Analyse von 13871 ECP Behandlungen bei 560 Patient*innen zeigte bei 5,4 % der ersten Behandlung und bei 1,2 % der Folgebehandlungen Nebenwirkungen und bei 0,04 % schwere unerwünschte Wirkungen. Am häufigsten wurden Kribbeln und Stechen beschrieben⁴⁴. Nach einer retrospektiven Auswertung von 2038 ECP Behandlungen bei 52 Patient*innen zeigten sich neben den möglichen Komplikationen des venösen Zugangs (Hämatom, Paravasat, Thrombophlebitis, Infektionen) Unwohlsein (0,64 %), transiente Hypotonien (0,64 %) oder Hypertonien (0,34 %), leichtes Fieber (0,15

%), Kopfschmerzen, Schwindel und Dyspnoe^{37,45} (je 0,19 %). Weiterhin spüren die Patient*innen oft eine Müdigkeit und Lethargie, die gewöhnlich 24-48 Stunden nach jeder Behandlung anhält. Selten kommt es zu reversiblen Hypertonien, Infekten und Thrombozytopenien, die Transfusionen notwendig machen können⁴⁶. Eine Eisenmangelanämie ist eine häufige sich entwickelnde Nebenwirkung vor allem bei Langzeit-ECP-Anwendung mit inadäquater unvollständiger Reinfusion^{47,48}. Hier sollte frühzeitig mit einer Eisensubstitution begonnen werden. In der längerfristigen ECP-Therapie von GvHD Patient*innen kann sich der Eisenverlust bei transfusionsbedingter Eisenüberladung sogar günstig ausweisen und durch eine reduzierte Erythrozytenrückgabe therapeutisch genutzt werden. In 2018 berichtete das BfArM auf seiner Homepage über eine dringende Sicherheitsinformation des Herstellers des CellEx® Photopheresesystems: „Bei der Behandlung von Patienten mit Graft-versus-Host-Disease (GvHD), einer Erkrankung, bei der ein erhöhtes Risiko für thromboembolische Ereignisse besteht, wird dazu geraten, besonders sorgfältig auf eine ausreichende Antikoagulation zu achten.“

Laut der Fachinformation zu Methoxsalen (Uvadex®) sind für das Photophereseverfahren Kontraindikationen gegeben, wenn die extrakorporalen Volumenschwankungen nicht verträglich sind, beispielsweise im Falle schwerer Herz-, Leber- oder Niereninsuffizienz oder schwerer Anämie, Photosensibilitätserkrankungen (z. B. Porphyrie, SLE etc.), Leukozytenzählung über 25.000 m³, vorangegangene Splenektomie und Gerinnungsstörungen wie einer Heparin-induzierten Thrombozytopenie (HIT)⁴⁹. Kontraindikationen für Methoxsalen (Uvadex®) sind eine Unverträglichkeit von 8-MOP, Aphakie, Schwangerschaft/Stillzeit, gleichzeitiges Bestehen eines Melanoms, Basalzell- oder Plattenepithelkarzinoms und die Anwendung bei sexuell aktiven Männern und Frauen im gebärfähigen Alter, sofern während der Behandlung keine adäquaten Methoden der Empfängnisverhütung angewandt werden. Bisher gibt es außer der oben angesprochenen Anämie keine Berichte über unerwünschte Langzeitnebenwirkungen der ECP.

Eine Unverträglichkeit von Ethylenoxid stellt eine Kontraindikation für die ECP-Therapie dar, da das Therakos ECP-Kit mit dieser Substanz sterilisiert wird.

Bei Vorliegen einer Unverträglichkeit von Heparin sollte auf die Behandlung mit Citrat als Antikoagulans ausgewichen werden

Vor Beginn der ECP-Prozedur muss der/die Patient*in oder der/die gesetzliche Vertreter*in über Therapieablauf, Nebenwirkungen und das mögliche Langzeitrisiko einer Anämie aufgeklärt werden und ein schriftliches Einverständnis eingeholt werden (siehe Anhang: Musteraufklärung ECP). Die Patient*innen sind auf einen konsequenten Lichtschutz der Haut und der Augen 24 Stunden nach der Behandlung hinzuweisen. Auch nach diesem Zeitraum sind hohe UVA-Expositionen wegen der möglicherweise noch bestehenden Restsensibilisierung zu vermeiden.

6 Strukturelle Voraussetzungen für die extrakorporale Photopherese

5.1 Personal

Die ECP-Einheit sollte unter der Leitung einer/eines Fachärzt*in mit klinischer Erfahrung in der Durchführung und Indikationsstellung der ECP und nachgewiesener Geräteeinweisung und

Behandlungsschulung stehen. Weitere ärztliche Mitarbeiter*innen sollten ebenfalls solide technische Kenntnisse und ein Wissen über Indikationen, Kontraindikationen und Nebenwirkungen der ECP haben. Darüber hinaus sollte das ärztliche Personal hinsichtlich der medizinischen Bewertung des Therapieerfolgs, beispielsweise in der Erhebung entsprechender Schweregradscores bei Patient*innen mit CTCL, GvHD, systemischer Sklerose etc. ausgebildet sein. Die Einstellung und Bedienung der Geräte kann durch in der ECP erfahrene und in der Anwendung geschulte nichtärztliche Mitarbeiter*innen (z. B. examiniertes Pflegepersonal, MFA) erfolgen. Hierbei müssen die Indikation, das Behandlungsschema (Behandlungsvolumen, Flussraten und Antikoagulans-Blut-Verhältnis) und die aktuelle Behandlungsfähigkeit des/der Patient*in durch die/den Ärzt*in dokumentiert und bestätigt sein. Während der Behandlung sollen die Vitalparameter in einem Überwachungsprotokoll dokumentiert werden.

Es müssen eingehende Kenntnisse über die Möglichkeiten der Gefäßzugänge zur Blutentnahme und -rückgabe bestehen, einschließlich deren Versorgung. Dies betrifft periphere und zentralvenöse Gefäßzugänge. Insbesondere sollte der Umgang mit Portkathetersystemen geschult sein. Die/der ärztliche Behandler*in und die ECP-Anwender*innen müssen mit der Kalkulation von zu erwartenden und maximal tolerablen extrakorporalen Volumen vertraut sein. Notfallmaßnahmen müssen bekannt sein. Eine entsprechende sach- und fachkundige Vertretungssituation ist zu gewährleisten.

Während der Behandlung muss die/der sachkundige Ärzt*in unmittelbar erreichbar sein. Die ECP ist unter ständiger Überwachung von Patient*in und Gerät durch das geschulte Pflegepersonal durchzuführen.

5.2 Geräte

Folgende Mindestanforderungen müssen alle Geräte erfüllen:

- Es muss die Möglichkeit bestehen, den Photosensibilisator in flüssiger Form dem Aphereseprodukt vor Bestrahlung hinzuzufügen.
- Alle Geräte, die an Patient*innen benutzt werden, müssen über eine Zulassung gemäß Medizingeräteverordnung (MedGV) oder Medizinproduktegesetz (MPG) verfügen oder europäische sowie auch nationale Sicherheitsanforderungen (z. B. CE-Kennzeichnung, ggf. ISO, TÜV etc.) erfüllen.
- Durch regelmäßige Wartung und Pflege der Geräte entsprechend der Vorgaben der Gerätehersteller muss ein einwandfreier technischer Zustand der ECP-Einheit gewährleistet werden.

5.3 Räumliche Ausstattung

Die zur Photopherese genutzten Räumlichkeiten sollten ausreichend groß sein, um eine sichere Handhabung (Bett, Behandlungsapparatur, Infusionsständer, Herz-Kreislauf-Überwachungsmonitore etc.) zu gewährleisten und um im Notfall einen sicheren Zugriff auf die/den Patient*in ermöglichen zu können. Eine Flächendesinfektion sollte gut möglich sein, um den hygienischen Anforderungen, insbesondere nach Behandlung von Keimträger*innen, Genüge zu tragen. Die Räume sollten gut

belüftbar oder klimatisiert sein. Es sollte gewährleistet sein, dass die Raumtemperatur während der Behandlung 30 °C nicht überschreitet, um Temperaturwarnungen zu verhindern. Medikamente sind entsprechend den pharmazeutischen Vorgaben zu lagern. Verdunklungsvorrichtungen (z. B. Jalousien) minimieren die Lichtexposition der Patient*innen während der Behandlung und sollten vorgehalten werden. Es ist dafür Sorge zu tragen, dass Patient*innen für die Dauer der Behandlung und 24 Stunden nach der Behandlung eine UV-Schutzbrille mit entsprechendem Filterspektrum zur Verfügung haben.

Möglichkeiten zur Notfallversorgung müssen gegeben sein.

Anordnung und Abtrennung der einzelnen Geräte sollen die Privatsphäre der Patient*innen wahren.

Die ECP-Behandlungseinheit muss einem Zentrum angegliedert sein, in dem die stationäre Behandlung und postinterventionelle Überwachung von Patient*innen gewährleistet ist.

7 Praktische Durchführung der ECP

6.1 Erwachsene

Die ECP wird in Zyklen durchgeführt. Ein Zyklus besteht meist aus zwei Prozeduren, die an aufeinander folgenden Tagen durchgeführt werden. Die initialen Intervalle zwischen den Zyklen hängen von der Diagnose und dem Erkrankungsstadium ab und verlängern sich bei stabiler Befundverbesserung konsekutive. Im Detail ist das Prozedere in den einzelnen Abschnitten zu den Indikationen dargestellt.

6.1.1 ECP-Techniken

Die ECP wurde ursprünglich als singuläres Verfahren (in-line ECP) entwickelt, bei dem die Separation der mononukleären Zellen und die Bestrahlung nach Photoaktivierung mit einem einzigen Gerät durchgeführt wird. Diese Variante wird auch heute noch in großem Umfang praktiziert und aktuell durch das Therakos CellEx® Photopherese System (Therakos (UK) Ltd 3 Lotus Park, The Causeway, Staines-Upon-Thames, Surrey TW18 3AG, United Kingdom, Therakos EMEA Ltd) sowie das Amicus Blue-System® (Fresenius Kabi Deutschland GmbH, Bad Homburg, Deutschland) repräsentiert. Daneben gibt es die Option, die Sammlung mononukleärer Zellen mit einem klassischen Blutzellseparator (z. B. Spectra Optia, Terumo BCT, Lakewood Co, USA) durchzuführen und in einem weiteren Gerät zu bestrahlen. Diese sogenannte „offline-ECP“ erfordert die Überführung des Apheresates in ein anderes Beutelsystem. In Abhängigkeit vom Hersteller des Bestrahlungsgerätes kann daraus eine Durchführung im „offenen“ oder „funktionell geschlossenen“ System resultieren. Eine Sonderform stellt die „Mini-ECP“ nach Hackstein^{50,51,52} dar. Hier wird meist bei pädiatrischen Patient*innen eine kleine Blutmenge in einem Beutelsystem entnommen und anschließend durch Zentrifugation der Buffy Coat gewonnen, welcher nach Photoaktivierung ebenfalls in einem separaten Gerät bestrahlt wird.

Vergleichende prospektive Untersuchungen zwischen den verschiedenen ECP-Techniken hinsichtlich der klinischen Wirksamkeit wurden bislang nicht durchgeführt⁵³.

6.1.2 Venöse Zugänge

Je nach eingesetztem ECP-Gerät kann die Behandlung im sogenannten Einnadel- (intermittierende Entnahme und Rückgabe über einen Zugang) oder Zwei- oder Doppelnadelverfahren (simultane Entnahme und Rückgabe über zwei Zugänge) durchgeführt werden. In beiden Fällen ist ein peripherer Venenzugang aufgrund der geringeren Komplikationsrate einem zentralen Zugang vorzuziehen. Ein geeigneter peripherer Venenzugang ist besonders entscheidend für die Entnahme. Bei ausreichenden Venenverhältnissen eignet sich eine 17G Dialysekanüle in der Ellenbeuge sehr gut für eine problemlose Durchführung der ECP. Die starre Nadel mit back-eye verhindert das Ansaugen der Venenwand und ermöglicht konstante Flussraten. Bei Patient*innen mit weniger optimalen Venenverhältnissen kann auch eine Venenverweilkanüle mit Lumen 20G ausreichend sein, auf jeden Fall für die Blutrückführung bei Zweinadelverfahren. Sofern aufgrund anderer Therapien bereits ein zentralvenöser Zugang in situ ist, kann dieser auch für die ECP genutzt werden. Auch Dialyseshuntungen können zur Durchführung der ECP punktiert werden. Beide Zugangsvarianten setzen eine ausreichende Schulung und klinische Erfahrung des Behandlungsteams voraus.

Bei Patient*innen mit extrem schwierigen Venenverhältnissen ohne bereits liegenden zentralen Zugang sollte ein für Aphereseverfahren geeignetes Portsystem implantiert werden. Damit wird das Infektionsrisiko minimiert und die Therapie kann praktisch unmittelbar nach Implantation begonnen werden. Auch hier ist es unerlässlich, dass sowohl das ECP-Team als auch alle anderen Personen, die diesen Port nutzen, mit der korrekten Handhabung und Pflege vertraut sind. Bei fehlerhaftem Umgang können neben den üblichen Komplikationen wie Infektionen und Thrombosen auch technische Probleme während der Durchführung der Behandlung auftreten. Die zur ECP genutzten Portsysteme (präferenziell high flow Ports) können im Einnadelverfahren oder bei gleichzeitiger Anlage einer peripher-venösen Verweilkanüle auch im Zweinadelmodus erfolgen⁵⁴. Je nach Behandlungsintervall ist der Port zwischenzeitlich nach lokalen Standards sowie ggf. Empfehlungen der Hersteller zu spülen und zu blocken.

6.1.3 Antikoagulation

Die ECP erfolgt zumeist mit Heparin als Antikoagulans (5000-15.000 IU unfraktioniertes Heparin/500 ml physiologische NaCl-Lösung). Bei thrombozytopenen Patient*innen wird meist eine Citrat-Dextrose Lösung (ACD-A) als einziges Antikoagulans eingesetzt^{55,56}. Die Kombination aus ACD-A (Verhältnis 1:10–1:18) und Heparin (5000 E) kann für alle Patient*innen mit normalen oder hohen Thrombozytenzahlen empfohlen werden⁵⁷, unabhängig vom eingesetzten Gerätetyp^{58,53}. Auftretende Parästhesien können durch Infusion von Calciumgluconat behandelt werden.

6.1.4 Klinische Voraussetzungen für die Durchführung der ECP

Obwohl die ECP ein im Allgemeinen nebenwirkungsarmes Behandlungsverfahren darstellt, sollten einige klinische Kriterien für eine erfolgreiche und sichere Anwendung erfüllt sein.

Die/der Patient*in sollte keine systemischen Infektionen aufweisen, die unkontrolliert oder medikamentös noch nicht beherrscht sind. Eine technisch festgelegte untere Grenze der Thrombozytenzahl gibt es nicht. Die ECP sollte bei deutlich erniedrigten Thrombozytenzahlen unter Nutzen-Risikoabwägung erfolgen. Insbesondere müssen Komorbiditäten und Komedikationen

(insbesondere orale Antikoagulantien z. B. DOAK) berücksichtigt werden. Ab Thrombozytenwerten $\leq 50 \times 10^9/l$ sollte individuell abgewogen werden. Da die Leukozyten die zu behandelnde Zielfraktion sind, sollte die Leukozytenzahl $> 1,5 \times 10^9/l$ liegen. Einige Gerätehersteller empfehlen einen Hämatokritwert $> 0,28 l/l$ vor Behandlungsbeginn. Insbesondere niedrigere Werte riskieren Probleme bei der Sammlung des Leukozytenfilms und gefährden gegebenenfalls die gesamte Behandlung. Bei offline-Verfahren gibt es bei älteren Kindern und Erwachsenen kaum Voraussetzungen bezüglich des Hämatokrits, lediglich bei sehr geringem Erythrozytenvolumen kann das Vorfüllen des Schlauchsystems mit einem Erythrozytenkonzentrat erforderlich sein.

6.2 Kinder

Bei der praktischen Durchführung der ECP bei Kindern sind neben der Grunderkrankung und Begleiterkrankungen insbesondere Körpergewicht, Größe und Alter des/der Patient*in zu berücksichtigen. Konkret sind Art des venösen Zugangs, gegebenenfalls erforderliches Extrakorporalvolumen, mögliche Hämolyse und Volumenüberladung sowie die psychologische Belastung insbesondere bei kleinen Kindern zu bedenken. Die Wahl des ECP-Systems ist dementsprechend zu wählen. Gegebenenfalls sind die Schlauchsysteme mit Erythrozytenkonzentraten vorzufüllen. Daraus resultiert ein Risiko für immunologische Unverträglichkeiten und Infektionen analog einer Fremdbluttransfusion. Mit abnehmendem Gewicht des/der Patient*in steigt das Behandlungsrisiko für den/die Patient*in⁵⁹. Generell ist darauf zu achten, Volumenschwankungen im Rahmen der ECP-Therapie von Kindern möglichst gering zu halten. Ein Fall einer transienten ischämischen Attacke während der ECP wurde bisher beschrieben⁶⁰. Die neueren Geräte wie das Therakos Cellex® Photopherese System, die für Kinder mit einem Körpergewicht von < 40 kg adaptiert wurden, können Volumenschwankungen vermeiden und sind im pädiatrischen Setting einsetzbar⁶¹, auch die Spectra Optia kann problemlos eingesetzt werden¹⁶⁵.

Im Folgenden sind die verschiedenen Apheresegeräte mit ihren entsprechenden Anforderungen und Möglichkeiten in Bezug auf pädiatrische Patient*innen dargestellt (Tabelle 3):

*Tabelle 3: Apheresegeräte mit Anforderungen für pädiatrische Patient*innen*

Apheresegerät	Füllvolumen	Gewichts- untergrenze	Venenzugang
Therakos Cellex	Priming mit 1-2 EK bei Patient*in < 35 kg	18 kg	Zweinadelverfahren
Terumo Spectra Optia	Priming mit 1 EK bei Patient*in < 25 kg	keine	Zweinadelverfahren
Sonderform Mini-ECP	Kein Priming Entnahme von 5-8 ml Vollblut/kg KG	keine	Einnadelverfahren

Für die Wahl des geeigneten Venenzuganges zur ECP bei Kindern sind Alter, Körpermaße, periphere Venensituation und Grunderkrankung zu berücksichtigen. In der Regel ist bei Kleinkindern die Anlage eines doppelumigen Hickman-Katheters erforderlich. Ein Aphereseport kommt für ältere Schulkinder in Betracht.

7 ECP bei Kutanem T-Zell-Lymphom (CTCL)

	Empfehlung	Konsens
Die ECP soll die Therapie der ersten Wahl zur Behandlung erythrodermischer kutaner T-Zell-Lymphome sein.	↑↑	100 %
Es existieren keine einheitlichen Therapieprotokolle zur Behandlung des kutanen T-Zell-Lymphoms mit einer ECP. Als Induktionsschema sollte die Behandlung mit 2 aufeinanderfolgenden Behandlungen alle 2-4 Wochen begonnen werden.	↑	100 %
Das Ansprechen des CTCL auf die ECP soll frühestens nach 6 Monaten beurteilt werden.	↑↑	100 %
Nach dem maximalen Ansprechen des CTCL sollen die Therapieabstände auf Erhaltungstherapien alle 4-8 Wochen verlängert werden.	↑↑	100 %
Bei guter Krankheitskontrolle des CTCL soll die ECP fortgeführt werden.	↑↑	100 %
Bei Nichtansprechen des CTCL auf die ECP-Therapie sollte die ECP mit anderen Therapien kombiniert werden.	↑	100 %
Insbesondere beim Sézary Syndrom sollte die ECP bereits bei Therapiebeginn mit anderen Systemtherapien kombiniert werden (Verweis auf Leitlinie kutane Lymphome).	↑	100 %
Das Therapieansprechen bei CTCL unter ECP soll alle 3 Monate nach den Kriterien der S2k Leitlinie kutane Lymphome evaluiert werden.	↑↑	100 %

7.1 Indikation

Zugelassen ist die ECP in Deutschland zur palliativen Behandlung von Hautmanifestationen von CTCL, die auf andere Behandlungsformen nicht angesprochen haben. In Anlehnung an die Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V. (AWMF)-Leitlinie „Kutane Lymphome“ und die Therapieempfehlungen der European Organization for Research on Treatment of Cancer Cutaneous Lymphoma Task Force (EORTC CLTF) wird die ECP für erythrodermische CTCL als Therapie der ersten Wahl empfohlen^{62,63}. Dies sind erythrodermische CTCL in den Stadien IIIA, IIIB, IVA1 und IVA2. Diese Stadien basierte Empfehlung gilt in erster Linie für eine ECP-Monotherapie.

7.2 Behandlungsschema

Die Therapie erfolgt initial in 2-wöchigen Abständen und sollte sobald wie möglich nach der Diagnosestellung begonnen werden³⁷. Der möglichst frühe Einsatz der ECP in der Behandlung erythrodermischer CTCL Patient*innen konnte eine signifikante Verlängerung der Zeit bis zur nächsten Behandlung (TTNT) von 47 Monaten im Vergleich zu anderen Therapien (wie z. B. Interferon- α , Methotrexat (MTX)) zeigen⁶⁴. Es gibt keine Daten für ein besseres Ansprechen bei einer Steigerung der Therapiehäufigkeit.

7.3 Kombinationstherapie

Für jede*n Patient*in ist individuell zu prüfen, ob zunächst eine ECP-Monotherapie oder von Beginn an eine Kombinationstherapie gewählt wird. Mehrere retrospektive Studien konnten erhöhte Ansprechraten für Therapiekombinationen zeigen. Insbesondere eine Kombination der ECP mit Interferon- α und/oder PUVA führt zu erhöhten Ansprechraten. Es ist auch eine Kombinationstherapie mit Bexaroten, niedrig dosierten systemischen Steroiden, Ganzkörperirradiation, MTX, Brentuximab vedotin⁶⁵ oder dem α -CCR-4-Antikörper Mogamulizumab zu erwägen (Verweis auf S2k-Leitlinie kutane Lymphome). Parallel ist eine Lokaltherapie mit antipruritogenen (z. B. polidocanolhaltig), antientzündlichen (kortikosteroidhaltig) oder antiinfektiösen (z. B. chlorhexidinhaltig) Topika zu empfehlen.

7.4 Besonderheiten und Therapieüberwachung

Vor Beginn der ECP-Behandlung sollte eine klinische Untersuchung zum Staging und zur Einschätzung von Komorbidität erfolgen. Insbesondere beinhaltet dies eine Evaluation des Stadiums und klinischen Hautbefundes (erfasst durch den Erythroderma Assessment Scale (EAS), den mSWAT, den Lymphknotenstatus (palpable Lymphknoten > 15 mm) sowie die Detektion einer eventuellen Hepatosplenomegalie (Sonographie)). Der Juckreiz sollte anhand der Visuellen Analog Skala (VAS) erfasst werden. Die folgenden Laborparameter und diagnostischen Maßnahmen sollten veranlasst werden: Elektrolyte, Harnsäure, Kreatinin, Leberwerte, LDH, Differentialblutbild, Durchflusszytometrie inkl. der Bestimmung der CD4/CD8-Ratio, CD4+CD7- und CD4+CD26- Zellen⁶⁶, T-Zell-Rezeptor-Genumlagerung (Material für Durchflusszytometrie und Molekulargenetik aus Haut oder Blut, ggf. Lymphknoten), Computertomographie Hals bis Becken bei Patient*innen mit klinisch vergrößerten Lymphknoten und Sézary Syndrom. Eine diagnostische Lymphknotenentnahme erfolgt bei klinisch vergrößerten Lymphknoten. Wichtig sind zudem ein Fragebogen zur Lebensqualität (z. B. DLQI) sowie eine Fotodokumentation der klinischen Befunde. Die o. g. klinischen und Laborparameter eignen sich in Abhängigkeit vom klinischen Befund auch zur Therapieüberwachung. Es wird empfohlen, diese regelmäßig durchzuführen (siehe aktuelle Version S2k-Leitlinie kutane Lymphome).

7.5 Beurteilung des Ansprechens auf die Therapie

- **Komplette Remission (CR):**
mSWAT = 0, kein Nachweis eines Blutbefalls, keine palpable Lymphadenopathie
- **Partielle Remission (PR):**
 - 50 – 99 % Reduktion mSWAT (Stadium III ohne Blutbefall)
 - 50 – 99 % Reduktion mSWAT, > 50 % Reduktion der CD4/CD8-Ratio oder > 50 % Reduktion der Sézary-Zellen
 - 50 – 99 % Reduktion mSWAT (Stadium IVA), > 50 % Reduktion der palpablen Lymphknoten (> 15 mm)
- **Minimale Remission (MR):**

Reduktion von 0 – 50 % gegenüber den Ausgangswerten

- Stabile Erkrankung (SD):
Kein Ansprechen
- Progressive Erkrankung (PD):
Fortschreiten der Erkrankung gegenüber den Ausgangswerten in Haut, Blut, Lymphknoten von mehr als 25 %

7.6 Therapieempfehlung in Abhängigkeit vom Ansprechen

Der Wirkungseintritt der ECP dauert je nach Patient*in mehrere Monate, so dass ein Therapieansprechen frühestens nach 6 Monaten beurteilt werden kann. Nach Erreichen einer CR bzw. PR wird geraten, die Therapieabstände auf 3-4 Wochen und nachfolgend auf 4-8 Wochen zu verlängern. Auch bei einer guten Krankheitskontrolle (CR, PR, MR, SD) wird empfohlen, die Therapie fortzusetzen. Wird die ECP als Monotherapie durchgeführt, sind bei einem Nicht-Ansprechen eine oder mehrere Kombinationstherapien zu wählen. Beim Sézary Syndrom empfiehlt sich bereits bei Therapiebeginn eine Kombinationstherapie. Weitere Details zur Kombinationstherapie sind der S2k-Leitlinie kutane Lymphome zu entnehmen. Diese enthält auch Kriterien zur 3-monatigen Therapieevaluation. Kommt es unter der Verlängerung der Therapieintervalle zu einem Progress von > 25 %, wird eine Rückkehr zum alten Therapieintervall empfohlen. Zur Dauer der ECP-Therapie beim CTCL gibt es keine Langzeitstudien, so dass die ECP patientenindividuell bei stabilem oder gebesserem Krankheitsverlauf ggf. über Jahre fortgesetzt werden kann. Die klinische Erfahrung zeigt jedoch, dass es im Einzelfall nicht immer möglich ist, sich strikt an das vorgenannte Schema zu halten.

8 ECP bei akuter und chronischer Transplantat gegen Wirt-Reaktion (Graft versus Host Disease, GvHD)

Unter der Graft-versus-Host-Reaktion (Transplantat-gegen-Empfänger-Reaktion; englisch: Graft-versus-Host-Disease, GvHD) versteht man eine immunologische Reaktion, die in der Folge einer allogenen Knochenmark- oder Blutstammzelltransplantation (allo-SZT) auftreten kann. Die akute (a)GvHD ist durch eine schnell eintretende klinische Manifestation charakterisiert, betrifft hauptsächlich die Haut, den Gastrointestinaltrakt und die Leber und tritt meist innerhalb der ersten 2-3 Monate nach allo-SZT auf. Man unterscheidet zusätzlich noch die nach Tag + 100 auftretende late onset aGVHD und die rezidivierende oder persistierende aGVHD. Bei der GvHD reagieren T-Lymphozytensubpopulationen des/der Stammzellspender*in gegen gewebespezifische Strukturen des Empfängerorganismus⁶⁷. Die chronische GvHD zeichnet sich zusätzlich durch eine Dysfunktion des B-zellulären Systems aus^{68,69}. Es kommt bei der cGVHD infolge persistierender inflammatorischer Alloimmunprozesse zu Gewebe- und Organentzündungen und dadurch bedingt zu unterschiedlich stark ausgeprägten Fibrosierungs- und Sklerosierungsprozessen verschiedener Organsysteme. Klinisch stehen dabei chronisch progrediente Hautveränderungen sowie Trockenheit von Mundschleimhäuten und Konjunktiven im Vordergrund. Es können jedoch auch oberer und unterer Gastrointestinaltrakt,

muskuloskelettales System, Leber, Lunge, Gelenke, Hautanhangsgebilde, Genitaltrakt, Augen und lymphohämatopoetisches System betroffen sein. Eine chronische GvHD tritt bei bis zu 50 Prozent aller Patient*innen nach allo-SZT auf und ist für circa 25 Prozent der Todesfälle nach allo-SZT mitverantwortlich⁷⁰. Seit ihrer ersten Anwendung bei GvHD in den frühen 1990er Jahren hat die ECP einen festen Platz in der Therapie dieser Komplikation der allo-SZT eingenommen. Jedoch ist ihr Stellenwert, vor allem im Kontext der Weiterentwicklung systemisch wirkender immunmodulatorischer oder immunsuppressiver Therapieoptionen der aGvHD und cGvHD, anhaltend Gegenstand von Untersuchungen^{71,72,73}.

8.1 ECP zur GvHD-Prophylaxe

	Empfehlung	Konsens
Zur GvHD-Prophylaxe sollen primär klassische medikamentöse Optionen eingesetzt werden.	↑↑	100 %
Bei eindeutigen Gegenanzeigen, Unverträglichkeiten oder anderen Hemmnissen hinsichtlich mehrerer dieser pharmakologischen Optionen kann im Einzelfall, sofern eine kontinuierliche Fortführung dieser primären Immunprophylaxe absehbar nicht möglich erscheint, eine ECP zur GvHD-Prophylaxe erwogen werden. *	→	100 %

**ECP off-label*

Eine eindeutige Stellungnahme zur ECP als Prophylaxe der aGvHD existiert wegen der limitierten Datenlage nicht. Die einzig verfügbaren Daten stammen aus einer prospektiven Phase II-Studie an 20 Patient*innen. Hier zeigten sich keine nachteiligen Effekte der prophylaktischen ECP auf wesentliche Transplantationsendpunkte. Dabei bestand die leicht reduzierte medikamentöse Prophylaxe aus Ciclosporin A (CSA) (bei ABO-Inkompatibilität ergänzt durch MTX) oder bei Kontraindikationen oder Unverträglichkeit gegenüber CSA aus Mycophenolat mofetil (MMF) (+/- MTX). Die erste von insgesamt 8 ECP Sitzungen wurde am Tag + 21 nach der Transplantation begonnen und anschließend zunächst zweimal wöchentlich in den ersten 2 Wochen und danach einmal wöchentlich für die folgenden 4 Wochen fortgesetzt. Bei guter Verträglichkeit der ECP war die kumulative Inzidenz einer aGvHD (an Tag + 100) von 15 % und die einer cGvHD (nach 2 Jahren) von 22 % ermutigend⁷⁴. Primär sollten zur GvHD-Prophylaxe die klassischen medikamentösen Optionen eingesetzt werden. Bei eindeutigen Gegenanzeigen, Unverträglichkeiten oder anderen Hemmnissen hinsichtlich mehrerer dieser pharmakologischen Optionen kann im Einzelfall, sofern eine kontinuierliche Fortführung dieser primären Immunprophylaxe absehbar nicht möglich erscheint, eine ECP zur GvHD-Prophylaxe erwogen werden, allerdings nur in Kombination mit einer medikamentösen Therapie. Eine Prüfung des prophylaktischen Einsatzes der ECP in klinischen Studien ist wünschenswert.

8.2 ECP in der Therapie der akuten GvHD

8.2.1 ECP in der Primärtherapie der akuten GvHD

	Empfehlung	Konsens
Eine generelle positive Empfehlung für die ECP in der Primärbehandlung der akuten GvHD kann aufgrund der limitierten Datenlage nicht gegeben werden. Im Einzelfall kann bei schlecht kontrollierten GvHD-Symptomen trotz intensivierter immunsuppressiver Therapie oder Unverträglichkeiten eine zusätzliche ECP-Behandlung erwogen werden . *	→	100 %

*ECP off-label

Glukokortikoide sind weiterhin der etablierte Erstlinienstandard in der Therapie der aGvHD⁷⁵. Eine Vielzahl von Studien untersucht weitere medikamentöse Optionen der Primärtherapie. Zur ECP in der Erstlinientherapie liegt lediglich eine kleine unkontrollierte prospektive Studie nach haploidenter Transplantation nach nicht-myeloablativer Konditionierung vor. Von den darin insgesamt 7 Patient*innen, alle mit aGvHD der Haut (6 mit Grad II), wiesen 6 eine komplette und einer eine partielle Remission auf⁷⁶.

Eine generelle positive Empfehlung für die ECP in der Primärbehandlung der aGvHD kann aufgrund der limitierten Datenlage nicht gegeben werden⁷⁷. Im Einzelfall kann bei schlecht kontrollierten GvHD-Symptomen trotz intensivierter immunsuppressiver Therapie eine zusätzliche ECP-Behandlung erwogen werden.

8.2.2 ECP in der Postprimärtherapie der akuten GvHD

	Empfehlung	Konsens
Eine ECP-Behandlung sollte in der Postprimärtherapie der akuten GvHD bei nicht ausreichendem Therapieansprechen, Auftreten von anhaltenden Zytopenien unter Ruxolitinib oder bei Ruxolitinib-Unverträglichkeit erfolgen. In dieser Situation kann die ECP als therapieerweiterndes Element, zur Dosisreduktion oder Substitution von Ruxolitinib eingesetzt werden. * Enthaltung aufgrund von COIs: Ditschkowski	↑	100 %
Wird die ECP in der Postprimärtherapie der akuten GvHD eingesetzt, soll ein intensiviertes Schema zur Anwendung kommen.	↑↑	100 %

*ECP off-label

Die Ergebnisse der Phase II-Studie zur Wirksamkeit von Ruxolitinib bei steroidrefraktärer akuter GvHD belegen den Nutzen dieser medikamentösen oralen Therapie bei insgesamt positivem Nebenwirkungsspektrum und guter Verträglichkeit⁷³. Vergleiche zwischen medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten der aGvHD in der Zweitlinie und der ECP sind selten oder lediglich indirekter Natur. Sie erlauben insgesamt bisher keine eindeutige Präferenz unter den Zweitlinienoptionen, inklusive der ECP und entstammen der Phase vor klinischer Einführung immunmodulatorisch wirkender Signaltransduktionshemmer. Die Vorteile der ECP im Kontext der allo-SZT liegen in einer sehr guten Verträglichkeit, einer geringen allgemeinen Immunsuppression und im

erhaltenen Graft-versus-Leukemia-Effekt^{72,78}. Faktoren wie die nicht flächendeckende Verfügbarkeit der Methode, die hohe Zeitintensität sowie Anforderungen an den venösen Zugang sind dabei potentielle Gründe für ihren oft späten Einsatz in der post-primären Therapiesequenz. Aufgrund der aktuellen Datenlage sollte jedoch einer Behandlung mit Ruxolitinib als Zweitlinientherapie der aGvHD der Vorzug gegeben werden. Eine ECP-Behandlung sollte bei nicht ausreichendem Therapieansprechen, Auftreten von anhaltenden Zytopenien unter Ruxolitinib oder bei Ruxolitinib-Unverträglichkeit empfohlen werden. In dieser Situation kann die ECP als therapieerweiterndes Element, zur Dosisreduktion oder Substitution von Ruxolitinib eingesetzt werden. Auch bei refraktären Verläufen, in denen die ECP in der dritten, vierten oder späteren Therapielinie eingesetzt wird, sind noch beachtliche Ansprechraten von 20-30 % zu verzeichnen⁷⁹. Sofern die ECP eingesetzt wird, kann ein intensiviertes⁷² Schema zur Anwendung kommen⁷². Bezüglich des Ausschleichens der Behandlung existiert kein allgemeiner Konsens.

8.3 ECP in der Therapie der chronischen GvHD

Die cGvHD entwickelt sich beginnend ab 3 Monaten post transplantationem aus einer bestehenden aGvHD oder sie tritt ab diesem Zeitpunkt als de novo Erkrankung auf. Die Standardtherapie der c GvHD erfolgt Stadien-gemäß entsprechend des nach NIH-Kriterien eingeteilten Gesamtschweregrads⁸⁰. Für die moderaten und schweren Ausprägungen der cGvHD gilt weiterhin die Erstlinientherapie mit Glukokortikoiden in Kombination mit klassischen immunsuppressiv wirkenden Substanzen als Standardbehandlung⁸¹. Allerdings besteht in etwa der Hälfte der Patient*innen eine unzureichende Kontrolle der GvHD-Symptome fort, sodass eine oder mehrere weitere Therapielinien erforderlich werden⁸².

8.3.1 ECP als Erstlinientherapie der chronischen GvHD

	Empfehlung	Konsens
Die ECP kann unter Nutzen-Risiko-Abschätzung erwogen werden , insbesondere wenn absehbar ist, dass die unerwünschten Wirkungen der medikamentösen Therapie der cGvHD die Komorbidität der Patient*innen anhaltend ungünstig beeinflussen oder bei dauerhafter Anwendung zu manifesten Komplikationen führen. *	→	100 %

**ECP off-label*

Die einzige prospektive, randomisierte Studie hierzu verglich 60 Patient*innen mit Erstmanifestation einer moderaten oder schweren cGvHD, die entweder eine Standardbehandlung erhielten oder die Standardbehandlung und zusätzlich ECP⁸³. Vor allem hinsichtlich der Erhaltung der Lebensqualität wurde ein deutlicher Vorteil für die Patient*innen der ECP-Behandlungsgruppe gesehen. Die Studie ist ein Beleg für den zusätzlichen Nutzen der ECP, allerdings kann daraus keine generelle Empfehlung zur Anwendung der ECP in der Erstlinientherapie abgeleitet werden. Vor allem das gute Sicherheitsprofil, die Vermeidung von Organtoxizität, der unbeeinträchtigte graft-versus-malignancy-Effekt und die kaum vorhandene Immunkompromittierung, vor allem gegenüber Infekten, macht die ECP zu einer

attraktiven Behandlungsoption und ist somit auch für den frühen Einsatz geeignet. In Einzelfällen kann sie daher unter Nutzen-Risiko-Abschätzung in der Erstlinientherapie der cGvHD erwogen werden, insbesondere, wenn absehbar ist, dass die unerwünschten Wirkungen der medikamentösen Therapie die Komorbidität der Patient*innen anhaltend ungünstig beeinflussen oder bei dauerhafter Anwendung zu manifesten Komplikationen führen.

8.3.2 ECP in der Therapie der vorbehandelten chronischen GvHD

	Empfehlung	Konsens
Obwohl keine konsistenten Daten zum optimalen Startzeitpunkt der ECP im klinischen Verlauf der cGvHD vorliegen, soll mit der ECP bei bereits vorbehandelten Patient*innen begonnen werden, bevor sich irreversible Organ- und Gewebeschädigungen entwickeln. *	↑↑	100 %
Die ECP soll bei der vorbehandelten moderaten und schweren cGvHD in folgenden Situationen erfolgen: * <ul style="list-style-type: none"> • Zweitlinientherapie bei steroidrefraktärer oder steroidabhängiger cGvHD • intolerable unerwünschte Behandlungseffekte der medikamentösen Therapie/bei Steroidstandarddosierung oder • Unverträglichkeiten und unerwünschte Langzeitwirkungen von Immunsuppressiva/Immunmodulatoren (z. B. Zytopenien, Nierenfunktionsstörungen, gastrointestinale Nebenwirkungen, Infektanfälligkeit) • Unmöglichkeit der weiteren Intensivierung der medikamentösen Immunsuppression (z. B. aufgrund rezidivierender oder persistierender Infektionen/erhöhter Infektanfälligkeit, generell deutlich erhöhtem Rezidivrisiko der Grunderkrankung, persistierendem Nachweis oder Entwicklung einer minimalen Resterkrankung) • vorbestehende Komorbidität mit Notwendigkeit einer toxisitätsarmen Systemtherapie. 	↑↑	100 %

*ECP off-label

Viele Studien konnten einen steroidsparenden Effekt der ECP belegen⁷². Obwohl keine konsistenten Daten zum optimalen Startzeitpunkt im klinischen Verlauf der chronischen GvHD vorliegen, wird empfohlen, mit der ECP in fortgeschrittener Therapielinie und begleitend zu medikamentösen Behandlungsoptionen zu beginnen, bevor sich irreversible Organ- und Gewebeschädigungen entwickeln⁷². Mit der FDA-Zulassung des Bruton-Kinaseinhibitors Ibrutinib für die Therapie der vorbehandelten cGvHD im Jahr 2017 zeigte sich die therapeutische Potenz von Signaltransduktionsinhibitoren hinsichtlich der Milderung chronisch inflammatorischer Prozesse. Derzeit laufen mehrere multizentrische klinische Studien, die diesen Ansatz mit teilweise neuentwickelten, teils mit bereits positiv getesteten Wirkstoffen⁷³ für die cGvHD untersuchen.

In der ECP sieht die European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) eine sichere und effektive adjunktive Therapie der steroidrefraktären akuten und chronischen GvHD⁸⁴. Die American Society for Apheresis empfiehlt die ECP als second-line-Therapie für die kutane und nicht-kutane cGvHD entweder als Monotherapie oder in Kombination mit anderen Behandlungsmodalitäten^{85,86}. Im Update der UK Photopheresis Society 2017 wurde die ECP als second-line Therapie für die cGvHD der Haut, Leber und Mundschleimhaut bei steroidrefraktären, steroidintoleranten oder steroidabhängigen Patient*innen empfohlen⁸⁷. Schließlich raten die aktualisierten Leitlinien des European dermatology forum (EDF), dass die ECP als Zweitlinientherapie bei steroidintoleranten Patient*innen oder solchen mit steroidabhängiger oder steroidresistenter cGvHD in Betracht gezogen werden sollte, ebenso wie auch bei Patient*innen mit erhöhtem Infektionsrisiko oder einem hohen Rückfallrisiko hinsichtlich ihrer Grunderkrankung⁸⁸.

8.3.2.1 Indikation

Die ECP wird für die vorbehandelte moderate und schwere cGvHD für die folgenden Situationen empfohlen:

- Als Zweitlinientherapie sofern es innerhalb der ersten 4 Wochen nach Erstlinientherapie zu einem Symptomprogress gekommen ist oder nach 8-12 Wochen eine Symptomverbesserung ausbleibt⁸⁹.
- Nicht ausreichendes Ansprechen auf Standarddosierungen von Steroiden. Da der Begriff Steroidrefraktärität nicht einheitlich definiert ist, werden allgemein akzeptierte klinische Kriterien herangezogen: cGvHD-Progression unter 1 mg/kg KG/Tag Prednisonäquivalent nach 2-wöchiger Behandlung, stagnierende Erkrankung mit cGvHD-Konstanz nach 4- bis 8-wöchiger Behandlung mit 0,5 mg/kg KG/Tag Prednisonäquivalent, Unmöglichkeit der Steroiddosisreduktion auf weniger als 0,5 mg/kg KG/Tag Prednisonäquivalent⁶⁷.
- Intolerable unerwünschte Behandlungseffekte und Unverträglichkeiten wie Nierenfunktions- und Stoffwechselstörungen, hämatopoetische, mikroangiopathische, gastrointestinale, neurologische, psychische, muskuloskelettale Störungen etc.
- Unmöglichkeit der weiteren Immunsuppressionsintensivierung (aufgrund rezidivierender oder persistierender Infektionen/erhöhter Infektanfälligkeit, generell deutlich erhöhtem Rezidivrisiko der Grunderkrankung, persistierendem Nachweis oder Entwicklung einer minimalen Resterkrankung),
- Komorbidität mit Notwendigkeit einer toxisitätsarmen Systemtherapie.

Für die mild ausgeprägte cGvHD kann die ECP erwogen werden, sofern

- eine effiziente topische Therapie nicht ausreichend möglich ist (z. B. hepatische Manifestation, Fasziiitis),
- eine steroidrefraktäre oder steroidintolerable Situation vorliegt und der Einsatz weiterer Immunsuppressiva/Immunmodulatoren aus medizinischer Sicht nicht möglich oder sinnvoll ist.

Am Behandlungsschema und der konkreten Durchführung der ECP einschließlich der Kontrollen zum GvHD-Staging nach den NIH-Konsensus-Kriterien ergeben sich keine wesentlichen Änderungen⁹⁰.

8.4 Besonderheiten für pädiatrische Patient*innen

8.4.1 Akute GvHD in der Pädiatrie

	Empfehlung	Konsens
Die ECP ist im Kindesalter auch bei sehr geringem Körpergewicht gut durchführbar.	Statement	100 %
Die ECP sollte in der Zweitlinientherapie bei steroidrefraktärer oder steroidabhängiger akuter GvHD im Kindesalter durchgeführt werden. *	↑	100 %

**ECP off-label*

8.4.1.1 Indikation

Es existieren keine einheitlichen Leitlinien zur Zweitlinientherapie der akuten GvHD im Kindesalter in Deutschland. Obwohl viele Erfahrungen mit ECP bei Kindern mit steroidrefraktärer/-abhängiger akuter und chronischer GvHD berichtet wurden, gibt es keine direkt vergleichenden Studien zu anderen Zweitlinientherapien^{91,92}. Mehrheitlich wird die ECP zur Zweitlinientherapie bei steroidrefraktärer oder steroidabhängiger akuter GvHD eingesetzt. Die Italian Society of Hemapheresis and Cell Manipulation (SIdEM) und Italian Group for Bone Marrow Transplantation (GITMO) haben im Konsensusverfahren Indikationen zur ECP bei akuter GvHD geprüft, in dem sie 11 Studien im Zeitraum von 2000 bis 2010 evaluierten⁹³. In verschiedenen Studien konnte ein gutes Ansprechen auf die ECP bei sehr guter Durchführbarkeit gezeigt werden (z. B.⁹² 72 % CR, 4 % TRM). Dies gilt auch für Patient*innen mit sehr geringem Körpergewicht von < 20 kg Körpergewicht^{93,94}. Ein Ansprechen auf die ECP ist mit einem signifikant verbesserten 5 Jahres-Überleben verknüpft.

8.4.1.2 Regime/Zyklen

Die empfohlenen Zyklen der ECP für Kinder mit GvHD weichen generell nicht von denen erwachsener Patient*innen ab. Je nach Zustand des/der Patient*in können jedoch individuelle Anpassungen notwendig werden. Bei der akuten GvHD wird üblicherweise mit einem intensiven Regime begonnen⁹⁵.

8.4.2 Chronische GvHD in der Pädiatrie

	Empfehlung	Konsens
Der Einsatz der ECP soll als sicher durchführbare Methode sowohl für die steroidrefraktäre als auch steroidabhängige chronische GvHD aller Schweregrade erfolgen. *	↑↑	100 %

**ECP off-label*

8.4.2.1 Indikation

Für die Indikation zur ECP bei pädiatrischen Patient*innen mit chronischer GvHD nach SZT gibt es keine festen Empfehlungen oder Leitlinien Deutscher Fachgesellschaften. Es gibt jedoch Besonderheiten für pädiatrische Patient*innen, die insbesondere die Durchführbarkeit betreffen (s. o.). Die Italian Society of Hemapheresis and Cell Manipulation (SIdEM) und Italian Group for Bone Marrow Transplantation (GITMO) haben auch hier im Konsensusverfahren Indikationen zur ECP in chronischer GvHD geprüft, in dem sie 23 Studien im Zeitraum von 1998 bis 2012 evaluierten⁹⁶.

Die ECP ist als sicher durchführbare Methode sowohl für die steroidrefraktäre als auch steroidabhängige chronische GvHD aller Schweregrade anzusehen⁹⁶. Für die isoliert kutane chronische GvHD ist alternativ oder additiv eine UVA1-Therapie zu prüfen^{97,98,99}.

Ein Ansprechen auf die ECP wird bei pädiatrischen Patient*innen für Haut, Schleimhäute, Darm und Leber beschrieben mit abnehmender Effektivität in der genannten Reihenfolge. Selten wurde auch ein Effekt bei Lungenbefall beobachtet. Ein besonderer Vorteil liegt im steroidsparenden Effekt. Bei Ansprechen kann das 5-Jahres-Überleben signifikant gesteigert werden^{96,100}. Die Effektivität konnte besonders für einen frühen Start der ECP nachgewiesen werden.

Das Ansprechen der chronischen GVHD auf die „Mini-ECP“ war in einer kleinen Serie vergleichbar mit dem der anderen ECP-Methoden¹⁰¹.

8.4.2.2 Regime/Zyklen

Bezüglich der Behandlungsregime sind keine festen Empfehlungen vorhanden. Es existieren Erfahrungen mit ECP-Zyklen zwei Mal wöchentlich alle drei Wochen bis zu fünf Mal wöchentlich. Im Bereich der Pädiatrie weichen diese in der Regel nicht von denen bei erwachsenen Patient*innen ab.

8.4.3 Akute und chronische GvHD in der Pädiatrie

	Empfehlung	Konsens
Kinder benötigen zur Durchführung der ECP fast ausnahmslos einen zentralvenösen Zugang.	Statement	100 %
Sowohl bei Online- als auch Offline-Methoden bei Kindern < 35 kg bzw. < 25 kg (je nach Gerät) soll ein Priming mit Erythrozytenkonzentraten durchgeführt werden. Volumendefizite wie auch -überladungen besonders am Ende der ECP sollen kontrolliert werden.	↑↑	100 %

8.4.3.1 Venöse Zugangsanforderungen

Kinder benötigen zur Durchführung der ECP nahezu ausnahmslos einen sicheren zentralen Zugang, ein Portsystem oder einen Broviac-/Hickman-Katheter, um einen ausreichenden Fluss zu gewährleisten (s. o.). Wiederholte periphere Zugänge wären aus infektiologischer Sicht zu bevorzugen, sind aber bei pädiatrischen Patient*innen nur in Ausnahmefällen möglich. Die Zugangssituation kann bei schwer ausgeprägter kutaner GvHD limitierend für eine Durchführung der ECP werden.

8.4.3.2 Extrakorporalvolumen, Volumenschwankungen

Wie oben erwähnt, erfordern sowohl Online- als auch Offline-Methoden bei Kindern < 35 kg bzw. < 25 kg ein Priming mit Erythrozytenkonzentraten. Sowohl Volumendefizite wie auch -überladungen besonders am Ende der ECP sind zu kontrollieren. Speziell bei Kindern mit chronischer sklerodermiformer Haut-GvHD können Überladungen zu pulmonalen und auch kardialen Belastungen führen. Dies gilt in geringerem Maße auch für die Rückgabe des Produktes bei der Mini-ECP.

8.4.3.3 Infektionen

Infektiöse Komplikationen können vor allem durch die begleitende immunsuppressive Medikation mit Steroiden und z. B. Calcineurininhibitoren auftreten. Außerdem gelten bei einliegendem zentralvenösem Katheter die entsprechenden Vorsichtsmaßnahmen. Es wird eine Vorstellung bei Fieber nach ECP-Prozeduren zur Einleitung einer empirischen antibiotischen Therapie nach Zentrumsleitlinie empfohlen. Es wurden unter ECP relativ wenige Katheter-assoziierte Bakteriämien berichtet. Die Infektionsraten werden nicht höher als mit anderen Immunsuppressiva zur Therapie der GvHD eingeschätzt.

8.4.3.4 Gewichtsuntergrenzen

Je nach verfügbarem ECP-Apheresesystem können Limitationen für einzelne Methoden/Zentren entstehen (vgl. Kapitel 6). Die ECP ist im Kindesalter prinzipiell auch bei sehr geringem Körpergewicht von < 20 kg Körpergewicht gut durchführbar⁵².

8.4.3.5 Psychische Belastung

Die chronische Belastungssituation der Erkrankung selbst wird oft durch die Dauer der Therapie intensiviert. Die Patient*innen und ggf. ihre Angehörigen sollten psychoonkologische Betreuungsangebote erhalten und ihnen sollten auch Leistungen des Sozialdienstes angeboten werden.

8.4.3.6 Ansprechen und Dauer der Therapie

Das Monitoring des Ansprechens erfolgt nicht anders als bei erwachsenen Patient*innen. Es werden die publizierten Kriterien zum Staging im Verlauf empfohlen. Zur Therapiedauer und Reduktion der Frequenz der ECP zur Therapie der akuter und chronischer GvHD bei Kindern gibt es keine klaren Definitionen, so dass bei Ansprechen ein individuelles Reduktionsschema erarbeitet werden sollte, dass zusätzlich zum Ansprechen die psychologischen und praktischen Belastungen der Behandlungen wie auch die erforderlichen häufigen Fahrten zur Therapiedurchführung berücksichtigen sollte.

9 ECP nach Organtransplantation

9.1 Lungentransplantation

	Empfehlung	Konsens
Die ECP ist indiziert zur Behandlung des Bronchiolitis Obliterans Syndroms (BOS) nach Lungentransplantation. *	Statement	100 %
Die ECP sollte zur Behandlung wiederholter akuter zellulärer Abstoßungsreaktionen und nach humoraler Abstoßung nach Lungentransplantation eingesetzt werden. *	↑	100 %
Der Einsatz der ECP soll bei BOS nach Lungentransplantation möglichst rasch nach Sicherung der Diagnose des BOS erfolgen, spätestens aber, wenn sich die konventionelle Therapie als nicht ausreichend wirksam erweist. *	↑↑	100 %

*ECP off-label

9.1.1 Hintergrund

Die chronische Transplantatdysfunktion (chronic lung allograft dysfunction, CLAD) nach Lungentransplantation (LTX) ist mit einer schlechten Prognose verbunden, die häufigste Ursache ist die Bronchiolitis obliterans (Bronchiolitis obliterans Syndrom, BOS). Chronic lung allograft dysfunction (CLAD) stellt einen Überbegriff für verschiedene klinische Phänotypen dar, von denen das Bronchiolitis obliterans Syndrom nur einer ist¹⁶⁶. Das BOS stellt für Patient*innen ab dem zweiten Jahr nach LTX die häufigste Todesursache dar¹⁰². Das BOS betrifft 50 % der Patient*innen innerhalb von 5 Jahren und 76 % innerhalb von 10 Jahren nach LTX¹⁰³. Folge des BOS ist eine obstruktive Lungenfunktionsstörung. Der Verlauf des BOS ist individuell verschieden, in der Regel ist der Abfall des FEV1 innerhalb der ersten 6 Monate nach Beginn am stärksten¹⁰³. Die Initialtherapie des BOS umfasst die Umstellung der Immunsuppression (z. B. Ciclosporin auf Tacrolimus) und die Behandlung mit Azithromycin über 3 Monate. Patient*innen, die nicht auf die Erstlinientherapie ansprechen, benötigen eine Salvagetherapie.

Es wurden etliche Untersuchungen zur ECP-Behandlung des BOS nach Lungentransplantation durchgeführt, darunter eine prospektive Studie von Jaksch et al.¹⁰⁴. In dieser monozentrischen, einarmigen Studie wurden 194 Patient*innen mit BOS entweder mit einer konventionellen medikamentösen Therapie (Calcineurininhibitor, Mycophenolatmofetil und Prednisolon) oder mit ECP als Zusatztherapie zur medikamentösen Therapie behandelt. Nach Auftreten des BOS wurde die Therapie von Ciclosporin auf Tacrolimus umgestellt, die Dosis der immunsuppressiven Therapie erhöht und eine hochdosierte Pulstherapie mit Methylprednisolon durchgeführt. Patient*innen, die ab 2007 in die Studie eingeschlossen wurden, erhielten zudem Azithromycin über mindestens 3 Monate. Patient*innen, die auf diese Therapie nicht ansprachen, wurden einer ECP-Therapie unterzogen. Die ECP erfolgte an zwei aufeinanderfolgenden Tagen alle 14 Tage über 3 Monate, danach in monatlichen Intervallen. Bei Verschlechterung der Lungenfunktion wurde die ECP nach 3 Monaten beendet, bei Stabilisierung oder Verbesserung des FEV1 wurde die Behandlung fortgesetzt. Der Therapieerfolg wurde anhand des FEV1 alle 3 Monate beurteilt. Primärer Endpunkt war die Änderung des FEV1-Wertes vor und nach Einleitung der ECP. Der durchschnittliche Abfall des FEV1 betrug vor Einleitung

der ECP 123 ml/Monat, in den ersten 3 Monaten nach Beginn der ECP-Therapie verlangsamte sich der Abfall auf 14 ml/Monat, im 12-Monatszeitraum auf 18 ml/Monat. Insgesamt sprachen 61 % der Patient*innen auf die ECP an. Patient*innen, die das BOS innerhalb von 3 Jahren nach Transplantation entwickelt hatten, sprachen besser auf die ECP an. Patient*innen, die auf die Therapie ansprachen, hatten eine erhöhte Überlebenswahrscheinlichkeit und verringerte Retransplantationsnotwendigkeit im Vergleich zu den Patient*innen, die nicht auf ECP ansprachen. Im Vergleich zu den Patient*innen, die nicht im ECP-Arm waren, zeigte sich in der ECP-behandelten Patientengruppe ein verbessertes Transplantatüberleben. Mehrere retrospektive Untersuchungen zeigten ähnlich positive Ergebnisse in der Therapie des BOS mit ECP^{105,106,107}.

Bei wenigen Patient*innen wurde die ECP bei rezidivierenden akuten Abstoßungsreaktionen eingesetzt. In allen Fällen zeigte sich eine klinische Stabilisierung nach 12 Zyklen¹⁰⁵. Greer et al.¹⁰⁸ untersuchten in einer retrospektiven Analyse 65 Patient*innen mit CLAD, darunter auch Patient*innen mit Restriktiven Allograft Syndrom (RAS). Patient*innen mit einem FEV1-Abfall > 100 ml/Monat vor Beginn der ECP wurden als „rapid decliners“ klassifiziert. Letztere sowie Patient*innen mit einem RAS und Patient*innen mit fehlender Neutrophilie in der bronchoalveolären Lavage zeigten einen schlechteren Verlauf wegen Nichtansprechen der ECP-Therapie. Del Fante et al.¹⁰⁹ bestätigten in ihrer Untersuchung die schlechtere Prognose der Patient*innen mit RAS, nicht aber für „rapid decliners“. Als prädiktiver Marker für das Ansprechen der ECP konnte kürzlich das FEV1 vor Start der ECP ermittelt werden. Patient*innen mit einem Abfall des FEV1 von 40 ml/Monat, die ein FEV1 von mindestens 1,5 l vor Beginn der ECP hatten, wurden als eine geeignete Zielgruppe für die ECP betrachtet¹¹⁰.

Bei den relevanten Studien zur ECP bei chronischem Transplantatversagen nach Lungentransplantation wird darauf verwiesen, dass bei diesen Arbeiten nur eine unvollständige Phänotypisierung der Patienten erfolgt ist. Bei den Studien, die phänotypisiert haben (DelFante, Greer), scheint der Phänotyp Bronchiolitis obliterans Syndrom (im Gegensatz zum restriktiven Allograftsyndrom RAS) am ehesten auf die ECP anzusprechen. Wirksamkeitsdaten der ECP für andere Phänotypen von CLAD außer BOS und RAS sind unzureichend.

9.1.2 Indikation

Gemäß Konsensusempfehlung der britischen Photophoresesgesellschaft¹¹¹ wird die ECP als effektive Behandlung des BOS betrachtet. Die ECP wird ebenfalls als wirksame Therapie zur Reduktion akuter Abstoßungsreaktionen bei Patient*innen mit vorausgegangener akuter Abstoßungsreaktion eingeschätzt.

Die Amerikanische Gesellschaft für Apherese (ASFA)^{112,113} empfiehlt die ECP zur Behandlung der BOS. Eine Empfehlung zur Dauer der Behandlung wird nicht gegeben. Angemerkt wird, dass eine Langzeittherapie zur Stabilisierung der Lungenfunktion erforderlich sein kann. Der Hinweis auf eine Langzeittherapie wird durch Beobachtungen einer Fallserie von 12 Patient*innen unterstützt, bei der es in mehr als der Hälfte der Patient*innen zu einem Abfall des FEV1 nach Absetzen der ECP kam¹¹⁴.

Die Photophoreseseleitlinie des EDF¹¹⁵ empfiehlt die ECP für das BOS. Die ECP sollte so früh wie möglich nach Diagnosestellung des BOS begonnen werden. Der Einsatz der ECP bei rezidivierter zellulärer Abstoßung und bei humoraler Abstoßung werden als erfolgversprechende Ansätze bewertet, aufgrund bisher fehlender randomisierter Studien wird keine Empfehlung ausgesprochen.

Empfehlungen des Einsatzes der ECP zur Prophylaxe des BOS gibt es nicht.

9.1.3 Therapieschemata

Einheitliche Therapieschemata existieren bislang nicht.

Die ASFA empfiehlt zur Induktion der Behandlung des BOS eine Therapie von 12 Zyklen ECP über 6 Monate (5 Zyklen im ersten Therapiemonat gefolgt von 4 Zyklen alle 2 Wochen über 2 Monate und 3 Zyklen in monatlichen Abständen) im ersten Therapiemonat, gefolgt von 4 Zyklen alle 2 Wochen über 2 Monate und 3 Zyklen in monatlichen Abständen^{116,117}. Hinsichtlich der erforderlichen Dauer der ECP wird auf die Literatur verwiesen (6 bis 24 Monate) und ergänzt, dass im Falle der klinischen Stabilisierung eine Langzeittherapie erforderlich sein kann, um den Therapieerfolg zu erhalten.

Die Photophoreseseleitlinie des EDF empfiehlt als Induktionsschema die Behandlung mit einem Zyklus aus 2 aufeinanderfolgenden Behandlungen alle 2 Wochen über 3 Monate. Falls sich die spirometrischen Messwerte stabilisieren oder verbessern, werden die Behandlungsintervall verlängert auf einen Zyklus pro Monat/alle zwei Monate für eine Dauer von 6-12 Monaten. Über weitere Fortsetzung der ECP entscheidet die Reevaluation des erzielten Therapieergebnisses¹¹⁵.

9.1.4 Beurteilung des Therapieansprechens

Die Beurteilung des Therapieansprechens erfolgt anhand des Verlaufes des FEV1 als Stabilisierung oder Verlangsamung. Dabei ist ein Ansprechen auf die ECP-Therapie bestimmt durch die klinische Symptomatik und die Beeinflussung der FEV1 unter ECP-Therapie.

9.2 Herztransplantation

	Empfehlung	Konsens
Die ECP erweist sich in Ergänzung zur medikamentösen Immunsuppression als wirksam in der Prophylaxe und Therapie akuter zellulärer Abstoßungsreaktionen nach Herztransplantation. *	Statement	100 %
Die ECP hat keinen Einfluss auf die langfristige Prognose nach Herztransplantation.	Statement	100 %
Weitere Studien zum Stellenwert der ECP zur Prophylaxe und Therapie der Abstoßungsreaktion nach Herztransplantation sowie zum Beginn, Dauer und den Modalitäten der ECP sind erforderlich.	Statement	100 %
Der Einsatz der ECP sollte zur Prophylaxe und Therapie der zellulären Abstoßungsreaktion nach Herztransplantation zusätzlich zur immunsuppressiven medikamentösen Therapie eingesetzt werden. *	↑	100 %
Der Einsatz der ECP nach Herztransplantation sollte zur chronischen Therapie von donorspezifischen Antikörpern erfolgen. *	↑	100 %

*ECP off-label

9.2.1 Hintergrund

Die ersten Patientenberichte über den Einsatz der ECP von Costanzo-Nordin et al. zeigten schon Anfang der 90er Jahre, dass die ECP geeignet sein kann, höhergradige zelluläre Abstoßungen genauso effektiv wie die Gabe von Steroidboli zu therapieren. Zudem berichteten Rose et al. von der erfolgreichen Anwendung der ECP nach Herztransplantation bei zwei sensibilisierten Patientinnen. Beide Patientinnen hatten eine niedrige Antikörperproduktion (Panel reaktiver Antikörper, PRA) und weniger Abstoßungsreaktionen^{118,119}.

In einer frühen Studie untersuchten Meiser et al.¹²⁰, ob die ECP zur Prophylaxe der akuten zellulären Abstoßungsreaktion nach Herztransplantation eingesetzt werden kann. Eingeschlossen wurden 15 Patient*innen, die in 3 Therapiegruppen geteilt wurden: die erste Gruppe erhielt eine 3-fache Immunsuppression (Kontrollgruppe), die Gruppen 2 und 3 zusätzlich eine ECP-Therapie entweder als Einzelprozedur oder an zwei aufeinanderfolgenden Tagen. Die ECP wurde an Tag 1 nach Transplantation initiiert. Verglichen mit der Kontrollgruppe hatten beide ECP-Gruppen nach einer mittleren Nachbeobachtungszeit von 9,6 Monaten eine geringere Inzidenz an zellulären Abstoßungsreaktionen. Barr et al.¹²¹ führten eine prospektiv-randomisierte Studie zur Prophylaxe der akuten zellulären Abstoßungsreaktion durch. Die konsekutiv in die Studie eingeschlossenen 60 Patient*innen erhielten eine Standardimmunsuppression entweder in Kombination mit insgesamt 24 ECP-Prozeduren über 6 Monate oder ohne ECP-Therapie. Die ECP wurde am Tag 1 nach Transplantation begonnen. Im Ergebnis war die Anzahl der Abstoßungsreaktionen im ECP-Arm signifikant reduziert. Es wurde keine erhöhte Inzidenz von Infektionen gefunden, in der ECP-Gruppe lag die Rate der Infektionen mit Zytomegalievirus signifikant niedriger. Die ECP hatte keinen Einfluss auf das Überleben nach 6 und 12 Monaten. In einer monozentrischen Studie konnten Barr et al. zeigen, dass unter einer zweijährigen ECP-Therapie sowohl die koronare Intimaverdickung als auch die Antikörperproduktion (PRA) signifikant abnahm¹²².

Dall'Amico et al.¹²³ behandelten 11 Patient*innen mit rekurrenten akuten Abstoßungsreaktionen. Die Anzahl und der histologische Schweregrad der Abstoßungsreaktionen nahmen ab. Unter ECP zeigte nur eine von 78 Endomyokardbiopsien einen Grad 3B im Vergleich zu 13 von 110 Biopsien vor Einleitung der ECP.

Kirklin et al.¹²⁴ untersuchten Patient*innen mit einer akuten Abstoßungsreaktion mit hämodynamischer Beeinträchtigung (n = 12), wiederholten oder persistierenden Abstoßungsreaktion (n = 20) nach Herztransplantation. Unter ECP konnte das Risiko einer erneuten Abstoßungsreaktion mit und ohne hämodynamischer Beeinträchtigung und das Mortalitätsrisiko durch eine Abstoßungsreaktion gesenkt werden.

Lehrer et al.¹²⁵ behandelten 4 Patient*innen mit einer Abstoßungsreaktion Grad IIIa bis IV nach ISHLT Richtlinie 1990. Bei allen Patient*innen kam es zu einer vollständigen Rückbildung der Abstoßungsreaktion. Zwar gibt es derzeit keine klinischen Studien, die eine Behandlung sowohl einer Antikörper-basierten Abstoßung als auch von donorspezifischen Antikörpern (DSA) mit der ECP untersucht haben. Aber nach Expertenempfehlung kann bei positiven Einzelberichten und des Wirkungsmechanismus eine chronische Therapie mit ECP erwogen werden, um langfristig die Produktion von donorspezifischen Antikörpern zu unterdrücken^{126,127}.

9.2.2 Indikation

Gemäß der Konsensusempfehlung der britischen Photophoresesgesellschaft¹¹¹ stellt die ECP eine Therapieoption als Zusatztherapie zur Standardimmunsuppression zur Prophylaxe akuter zellulärer Abstoßungsreaktionen und zur Behandlung akuter zellulärer rekurrenter oder hämodynamischer

Abstoßungsreaktionen nach Herztransplantation dar. Eine Evidenz hinsichtlich der Verbesserung der Langzeitprognose ist nach aktueller Studienlage nicht gegeben.

Die ASFA empfiehlt¹¹³ die ECP zur Prophylaxe der akuten Abstoßungsreaktion und zur Behandlung der zellulären Abstoßungsreaktion.

Die Photophoreseseleitlinie des EDF¹¹⁵ gibt aufgrund der noch nicht ausreichenden Studienlage keine Empfehlung für den Einsatz der ECP in der klinischen Routine nach Herztransplantation. Es wird jedoch darauf hingewiesen, dass die ECP für die therapieresistente und rezidivierende Abstoßungsreaktion ein erfolgversprechender Therapieansatz sein kann.

9.2.3 Therapieschemata

Es existieren bisher keine einheitlichen Therapieschemata. Es empfiehlt sich daher, die Behandlungsschemata der jeweils vorhandenen Studien zu adaptieren. Bei einer prophylaktischen ECP-Therapie mit Start in der initialen Phase nach Herztransplantation sollte immer die Art der immunsuppressiven Therapie berücksichtigt werden, d. h. wird diese mit einer Standarddosis eines Calcineurininhibitors (CNI), oder wegen Begleiterkrankungen wie Niereninsuffizienz, mit einer reduzierten Dosis des CNI oder CNI frei durchgeführt¹²⁸. Folgende prophylaktische ECP-Therapieregime sind in Studien untersucht worden: a) intensiv: zehn Behandlungen im Monat 1; vier Behandlungen in den Monaten 2 und 3; und jeweils zwei Behandlungen in den Monaten 4, 5 und 6. oder b) moderat: zwei Behandlungen alle 2 Wochen in den Monaten 1 bis 3, zwei Behandlungen alle drei Wochen in den Monaten 4 bis 8, gefolgt von jeweils zwei Behandlungen in den Monaten 9 bis 12 und im zweiten Jahr zwei Behandlungen alle 6 bis 8 Wochen.

Bei einer Abstoßungstherapie mit ECP sollte die Intensität und Dauer der Behandlung neben dem histologischen Grad, der hämodynamischen Relevanz und dem Vorliegen von DSA abhängen. Die klinische Erfahrung zeigt, dass im Fall einer humoralen Abstoßung mit oder ohne DSA bei Ansprechen auf die ECP-Therapie eine längere oder sogar dauerhafte Therapie notwendig werden kann¹²⁶.

Die Photophoreseseleitlinie des EDF empfiehlt als Therapieregime die Durchführung von 2 Zyklen alle 2 Wochen über einen Zeitraum von mindestens 3 Monaten, danach die Anpassung der Therapieintensität entsprechend den laborchemischen und klinischen Verlaufsparemtern¹²⁶.

9.2.4 Beurteilung des Therapieansprechens

Die Effektivität einer ECP-Therapie sollte mit echokardiographischen Verlaufsuntersuchungen begleitet und am Ende durch eine Endomyokardbiopsie kontrolliert werden. Bei einer humoralen Abstoßung mit DSA sollten diese als auch während und am Ende der Therapie gemessen werden.

9.3 Transplantation anderer solider Organe

	Empfehlung	Konsens
Die ECP sollte aufgrund der Erfahrung nach Lungen- und Herztransplantation als ultima ratio-Therapie bei Abstoßungsreaktion anderer transplantierte Organe erfolgen. *	↑	100 %

**ECP off-label*

Gemäß der Konsensusempfehlung der britischen Photopheresegesellschaft⁹² und der Amerikanischen Gesellschaft für Apherese (ASFA) können aufgrund nicht ausreichender Evidenz aktuell keine Empfehlungen zur ECP-Therapie bei anderen Organtransplantationen gegeben werden.

10 ECP bei Systemischer Sklerose

	Empfehlung	Konsens
ECP sollte bei systemischer Sklerose als Zweitlinientherapie oder adjuvante Therapie als Mono- oder Kombinationstherapie eingesetzt werden. Besonders sollte sie bei einer frühen progressiven Erkrankung eingesetzt werden. Im Falle eines aggressiven Fortschreitens der systemischen Sklerose kann die ECP zur Behandlung der Hautbeteiligung, nicht des Organbefalls erwogen werden . *	↑ ↑ →	100 %
Eine maßgebliche Beurteilung des Ansprechens auf die ECP bei systemischer Sklerose sollte frühestens nach 6 Monaten erfolgen.	↑	100 %
Die ECP kann als Monotherapie oder in Ergänzung zu anderen Behandlungen der systemischen Sklerose durchgeführt werden. *	Statement	100 %
Unter laufender ECP-Therapie bei systemischer Sklerose sollen die aktuell empfohlenen Untersuchungen zur Beurteilung des Organbefalls eingehalten werden (siehe aktuelle EDF-Leitlinie ¹²⁹). Ein regelmäßiges Staging soll vor allem in Anbetracht eines möglichen extrakutanen Organprogresses bei stabilem oder gebessertem Hautbefund durchgeführt werden.	↑↑	100 %

**ECP off-label*

10.1 Indikation

Der Einsatz der ECP bei der systemischen Sklerose (SSc) wurde erstmals im Jahr 1992 beschrieben. Insgesamt wurden bis dato drei randomisierte, kontrollierte Studien^{130,131,132}, 6 prospektive Studien^{133,134,135,136,137,138}, eine retrospektive Studie¹³⁹ sowie 3 Fallberichte^{140,141,142} zur ECP bei SSc veröffentlicht. Trotz eines zum Teil sehr unterschiedlichen Studiendesigns und unterschiedlichen Behandlungsprotokollen zeigte sich überwiegend eine Verbesserung der Hautmanifestation unter ECP bei nur geringen oder komplett fehlenden Nebenwirkungen¹⁴³. In einigen Studien wurden zudem eine klinische Reduktion der Attacken der Raynaud-Symptomatik, Reduktion von digitalen Ulzera sowie Verbesserung der Gelenkbeweglichkeit und Arthralgien beobachtet. Im Rahmen einer kürzlich veröffentlichten Studie zur Langzeitbeobachtung von Patient*innen mit SSc, die mindestens 6 Zyklen einer ECP erhalten hatten, konnten 20-Jahres-Überlebensraten von über 86 % beobachtet werden¹⁴⁴. Die Effekte der ECP auf Organbeteiligung bei SSc sind hingegen wenig untersucht und es wurde auch über Progredienz der Organbeteiligung unter ECP berichtet¹³⁹. Entsprechend der EDF-Leitlinie von 2014 sollte die ECP insbesondere bei frühen diffusen Formen der SSc, idealerweise mit einer Krankheitsdauer unter 2 Jahren und führender Hautbeteiligung erwogen werden¹¹⁵.

10.2 Behandlungsschemata

Es kann zu Beginn eine Therapie alle 2 bis 4 Wochen (analog zum Indikationsschema beim CTCL) an zwei aufeinanderfolgenden Tagen für mindestens ein Jahr durchgeführt werden. Im Verlauf kann eine zeitliche Erweiterung der Intervalle erfolgen. Eine Beurteilung der Wirksamkeit und Entscheidung über die Fortsetzung der Therapie sollte nach frühestens 6 Monaten erfolgen. Die Entscheidung über eine Langzeitbehandlung mit einer erweiterten Zyklusdauer ist individuell zu treffen. Bei therapeutischem Ansprechen kann im Verlauf eine zeitliche Streckung der Behandlungszyklen in Betracht gezogen werden.

10.3 Kombinationstherapien

Die ECP kann problemlos je nach individuellem Befallsmuster der SSc mit einer weiteren Therapie kombiniert werden. Dies umfasst antifibrotisch wirksame Substanzen (z. B. Methotrexat, Cyclophosphamid, Mycophenolat mofetil oder Nintedanib), rheologisch wirksame Substanzen bei Raynaud-Symptomatik und digitalen Ulzera (z. B. Prostaglandine, Calciumantagonisten, Bosentan oder Phosphodiesterase-5-Inhibitoren), Phototherapie (z. B. UVA1-Phototherapie oder PUVA) oder andere Medikamente wie Protonenpumpeninhibitoren, Prokinetika, ACE-Inhibitoren oder andere Antihypertensiva.

10.4 Beurteilung des Therapieansprechens und Krankheitsaktivität

Zur Beurteilung des Hautbefalls kann der „modified Rodnan Skin Score“ herangezogen werden. Dieser sollte vor Beginn der ECP und danach halbjährlich erhoben werden. Je nach Beschwerdebild sollten auch die Anzahl der Raynaud-Attacken, digitale Ulzera und Gelenkbeweglichkeit im Verlauf unter ECP dokumentiert werden. Zur Beurteilung des Organbefalls sind jährliche Untersuchungen analog den Empfehlungen der EDF obligat¹⁴⁵.

11 ECP bei anderen Erkrankungen

11.1 ECP bei bullösen Autoimmundermatosen

	Empfehlung	Konsens
Die ECP kann bei therapieresistenten bullösen Autoimmundermatosen erwogen werden . *	→	100 %

**ECP off-label*

Bisher gibt es zur Wirksamkeit der ECP in der Therapie von bullösen Autoimmundermatosen einige Fallserien und mehrere Fallberichte. In einer Fallserie, in der 8 Patient*innen mit einem Pemphigus vulgaris mit 2-6 Zyklen ECP behandelt wurden, führte diese Therapie bei 7 Patient*innen zu einer kompletten Remission. Bei allen Patient*innen konnten die Steroide, die als Begleittherapie während

der ECP fortgeführt wurden, in der Dosierung reduziert werden¹⁴⁶. Gleichzeitig wurden auch drei Patient*innen mit einer Epidermolysis bullosa acquisita (EBA) therapiert, die in zwei Fällen ebenfalls zu einer Komplettremission führten und sich in einem weiteren Fall partiell besserte. Ein Ansprechen einer EBA konnte in weiteren Einzelfällen bestätigt werden⁵³.

In einer weiteren Fallserie konnte gezeigt werden, dass 7 Patient*innen mit schweren therapieresistenten bullösen Autoimmunerkrankungen (3 Patient*innen mit Pemphigus vulgaris, 3 Patient*innen mit bullösem Pemphigoid und 1 Patient*in mit Pemphigus foliaceus) erfolgreich auf die ECP ansprachen. Die ECP wurde in dieser Studie an zwei aufeinanderfolgenden Tagen einmal pro Monat durchgeführt. Die vorhergehende immunsuppressive Therapie mit Prednisolon oder Prednisolon mit Azathioprin wurde während der Behandlungen fortgeführt. Die ECP führte innerhalb von 1-4 Zyklen bei den 3 Patient*innen mit Pemphigus vulgaris und den 3 Patient*innen mit bullösem Pemphigoid zu einer kompletten Remission. Bei dem/der Patient*in mit Pemphigus foliaceus führte die ECP zu einer Befundbesserung von 50 %¹⁴⁷. Die Therapie wurde von den Studienteilnehmer*innen gut toleriert, Nebenwirkungen traten keine auf. Die immunsuppressive Systemtherapie konnte bei allen Patient*innen im Verlauf reduziert werden. Weitere Fallberichte über einen therapieresistenten Pemphigus vegetans und ein therapieresistentes bullöses Pemphigoid zeigten eine erfolgreiche Remission der ersten durch die ECP¹⁴⁸ und eine Befundbesserung beim bullösen Pemphigoid¹⁴⁹.

Eine ECP kann bei Versagen einer Standardtherapie bzw. nicht tolerablen Nebenwirkungen für Erkrankungen der Pemphigusgruppe und die EBA in Betracht gezogen werden. Dabei wird für die ersten 12 Wochen eine Zyklusfrequenz zwischen 2-4 Wochen empfohlen. Diese kann bei gutem Ansprechen vierteljährlich um eine Woche ausgedehnt werden. Zur Beurteilung des Ansprechens kann eine Photodokumentation herangezogen werden, die für die Pemphigusgruppe mit dem PDAI- oder ABSIS-Score und der Bestimmung der Antikörpertiter korreliert werden kann.

Hinweis: Die S2k-Leitlinie „Diagnostik und Therapie des Pemphigus vulgaris/foliaceus und des bullösen Pemphigoids“ (AWMF-Registernummer 013-071, 2019) erwähnt die ECP nicht als Therapieoption.

11.2 ECP bei erosivem Lichen mucosae

	Empfehlung	Konsens
Die ECP kann bei therapierefraktärem Lichen ruber erosivus erwogen werden , insbesondere wenn durch die Erkrankung die Nahrungsaufnahme eingeschränkt ist, eine Gewichtsabnahme besteht oder die Entwicklung eines Plattenepithelkarzinoms droht. *	→	100 %

*ECP off-label

Der erosive Lichen planus der Haut und der Mukosa ist eine schwere Erkrankung, die die Lebensqualität der Betroffenen signifikant beeinträchtigt.

Eine erste Fallserie von sieben Patient*innen mit ausgeprägtem, histologisch gesichertem Lichen ruber erosivus der Mundschleimhaut und einer erfolgreich durchgeführten ECP nach zahlreichen erfolglosen Vorbehandlungen wurde bereits 1998 vorgestellt¹⁵⁰. Nach durchschnittlich 1,5 Monaten zeigte sich der Befund bereits verbessert, nach im Mittel 12 ECP-Zyklen konnte bei allen Patient*innen eine komplette Remission erreicht werden, die zumindest über einen Zeitraum von 24 Monaten anhielt.

Eine weitere offene Studie, die eine Kohorte von 12 Patient*innen mit einem therapieresistentem Lichen ruber erosivus der Schleimhäute ausgewertet hat, zeigte die ECP eine Komplettremission bei 8

von 12 Patient*innen¹⁵¹. Die Patient*innen erhielten die ECP an zwei aufeinanderfolgenden Tagen wöchentlich über drei Wochen mit einer sukzessiven Erweiterung der Behandlungszyklen bis auf einen Zyklus alle vier Monate. Wurde die Therapie beendet oder deutlich seltener ausgeführt, kam es jedoch zu einem Rezidiv, das wiederum auf eine Therapieintensivierung ansprach.

In einer Untersuchung aus Frankreich wurden 11 Patient*innen mit erosivem Lichen planus, die auf mehrere Therapien nicht angesprochen hatten, mittels ECP behandelt¹⁵². Die ECP wurde hier an zwei aufeinanderfolgenden Tagen alle zwei Wochen durchgeführt. Die Intervalle wurden im Verlauf ausgeweitet. Bei 6 Patient*innen führte die Behandlung innerhalb von 5,5 Monaten zu einer kompletten Remission, während die ECP bei 5 weiteren Patient*innen eine Befundbesserung aber keine komplette Heilung zeigte. In weiteren Fallstudien konnte die Wirksamkeit der ECP bei Patient*innen mit schwerem erosiven Lichen planus bestätigt werden^{153,154,155,156}.

Alle Patient*innen hatten zumindest eine Vorbehandlung mit lokalen Kortikosteroiden, zudem wurden Tacrolimus, Ciclosporin und Retinoide lokal eingesetzt. Im Mittel wurde zudem mindestens eine Systemtherapie angewendet, dabei nach Häufigkeit Kortikosteroide, Azathioprin, Retinoide, Antimalariamittel oder Cyclophosphamid.

Die ECP wurde bis auf eine transiente, in Einzelfällen berichtete geringe Lymphozytopenie, gut vertragen. Insgesamt differierten die eingesetzten Therapieintervalle von einem Zyklus/Woche bis zu einer vierwöchentlichen Therapie in der Initialphase¹¹⁵.

Für die Behandlung des schweren therapieresistenten erosiven Lichen ruber können initial 2-4 wöchentlichen Therapieintervalle in den ersten drei Monaten erfolgen. Danach kann auf ein vierwöchentliches Intervall ausgedehnt werden. Für die Erhaltungstherapie können die Intervalle dann jeweils um eine Woche alle drei Monate verlängert werden. Zur Überprüfung des Therapieansprechens wird zu einer regelmäßigen Photodokumentation und die Erfassung der Lebensqualität mit dem DLQI geraten¹¹⁵.

11.3 ECP bei atopischer Dermatitis

	Empfehlung	Konsens
Die ECP kann in Ausnahmefällen bei sehr schwerer atopischer Dermatitis erwogen werden , wenn die zugelassenen Systemtherapien nicht wirksam oder kontraindiziert sind. *	→	100 %

*ECP off-label

In mehreren Studien wurde die Wirksamkeit und Verträglichkeit der ECP bei atopischer Dermatitis untersucht. So konnte in einer randomisierten Cross-over-Studie an 20 Patient*innen mit therapierefraktärer atopischer Dermatitis gezeigt werden, dass die Durchführung einer ECP an zwei aufeinanderfolgenden Tagen pro Monat die gleiche Wirksamkeit wie Ciclosporin in einer moderaten Dosierung hatte¹⁵⁷. In weiteren Fallberichten konnte der positive Effekt der ECP mit Reduktion der Hautentzündung und Reduktion des Pruritus bei vier Patient*innen mit schwerer atopischer Dermatitis bestätigt werden¹⁵⁸. Bei schwerer, refraktärer atopischer Dermatitis konnte in einer weiteren prospektiven Studie die Wirksamkeit der ECP bestätigt werden¹⁵⁹. In dieser Studie wurde die Wirksamkeit der ECP an 10 Patient*innen, die nicht auf eine Lichttherapie, lokale Steroide oder Calcineurininhibitoren ansprachen, in einer 20-wöchigen Phase untersucht. Die Patient*innen erhielten in den ersten 12 Wochen eine zweimalige ECP in 2 Wochen-Intervallen und 4 Wochen-Intervallen bis Woche 20. Die ECP führte zu einer signifikanten Reduktion des SCORAD Scores von 64,8 zu Beginn der Therapie auf 54,5 in Woche 20.

In weiteren retrospektiven Studien konnte gezeigt werden, dass Patient*innen mit schwerer, therapierefraktärer atopischer Dermatitis therapeutisch auf die ECP ansprechen^{160,161}. Die positive Wirksamkeit der ECP konnte in einer weiteren Studie bei 10 Patient*innen mit schwerer atopischer Dermatitis, wobei zwei Patient*innen davon unter einer Erythrodermie litten, gezeigt werden¹⁶². Die ECP führte zu einer signifikanten Besserung des SCORAD Scores (um 59 %) und einer signifikanten Reduktion von Entzündungsparametern wie dem eosinophilen kationischen Protein. In einer Folgestudie der Arbeitsgruppe wurden erneut Patient*innen mit schwerer und therapieresistenter atopischer Dermatitis mittels ECP behandelt. Die ECP führte zu einer signifikanten Reduktion des SCORAD Scores von $74,4 \pm 15,5$ auf $36,8 \pm 16,8$ innerhalb von durchschnittlich 10 ECP-Zyklen in 2-wöchigen Abständen¹⁶³. Interessanterweise benötigten 24 der 33 Patient*innen mit einem sehr guten Ansprechen lediglich 6 Behandlungszyklen. Zusammenfassend stellt die ECP eine Alternative für Patient*innen mit schwerer atopischer Dermatitis dar, die keine immunsuppressive oder andere Therapie vertragen.

Die Durchführung der ECP kann bei einem schweren atopischen Ekzem (SCORAD Score > 45) in Betracht gezogen werden, wenn die Lokaltherapie mit Kortikosteroiden/topischen Calcineurininhibitoren ausgeschöpft sind, die Patient*innen nicht auf eine Lichttherapie angesprochen haben und eine Systemtherapie (systemische Kortikosteroide, Ciclosporin, Dupilumab, Baricitinib u. ä.) kontraindiziert war oder nicht gewirkt hat. In den ersten drei Monaten kann eine Therapie alle zwei Wochen erfolgen. Diese sollte in den nächsten 12 Wochen bei Ansprechen auf vierwöchentliche Intervalle ausgedehnt werden. Zur Erhaltung kann die Zyklusfrequenz auf 6-12 Wochen verlängert werden. Das Ansprechen der Erkrankung orientiert sich am SCORAD Score und am DLQI.

12 Anhang

12.1 Zusammenfassung der Empfehlungen zur Anwendung der ECP bei verschiedenen Indikationen

Tabelle 4: Zusammenfassung der Empfehlungen zur Anwendung von ECP bei verschiedenen Indikationen

Erkrankung	Patientenauswahl	Behandlungsplan	Erhaltungstherapie	Bewertung Therapieansprechen
Kutanes T-Zell-Lymphom (Mycosis fungoides, Sézary-Syndrom)	Erstlinienbehandlung im erythrodermischen Stadium IIIA oder IIIB oder Stadium IVA1–IVA2	zunächst ein Zyklus alle 2 Wochen, dann alle 3–4 Wochen; Weiterbehandlung für 6–12 Monate zur Beurteilung des Ansprechens; wenn das maximale Ansprechen erreicht worden ist, können die Therapieintervalle auf 4–8-wöchige Abstände verlängert werden	Behandlung sollte nicht gestoppt werden, Fortführung für > 2 Jahre (Behandlungsintervalle bis zu 8 Wochen)	alle 3 Monate; mindestens 6 Monate abwarten, um Nicht-Ansprechen auf ECP zu beurteilen
Prophylaxe der Graft-versus-Host-Disease	kann im Einzelfall bei eindeutigen Gegenanzeigen, Unverträglichkeiten oder anderen Hemmnissen hinsichtlich pharmakologischer Optionen erwogen werden	zweimal wöchentlich in den ersten 2 Wochen und danach einmal wöchentlich für die folgenden 4 Wochen	keine	regelmäßiges Monitoring
Chronische Graft-versus-Host-Disease	Erstlinientherapie kann unter Nutzen-Risiko-Abschätzung erwogen werden, insbesondere wenn absehbar ist, dass die unerwünschten Wirkungen der medikamentösen Therapie der cGvHD die Komorbidität der Patient*innen anhaltend ungünstig beeinflussen oder bei dauerhafter Anwendung zu manifesten Komplikationen führen	ein Zyklus alle 1–2 Wochen für 12 Wochen gefolgt von Intervallverlängerung in Abhängigkeit von Verlauf und Ansprechen	nach 12 Wochen können Behandlungsintervalle alle 3 Monate um 1 Woche verlängert werden, je nach Ansprechen	Krankheit sollte gemäß den NIH-Richtlinien überwacht werden
	Therapie der vorbehandelten cGvHD soll erfolgen bei: •steroidrefraktärer oder steroidabhängiger cGvHD •intolerablen unerwünschten Effekten der medikamentösen Therapie/bei Steroidstandarddosis •Unverträglichkeiten und unerwünschte Langzeitwirkungen von Immunsuppressiva/Immunmodulatoren	ein Zyklus alle 1–2 Wochen für 12 Wochen gefolgt von Intervallverlängerung in Abhängigkeit vom Ansprechen	nach 12 Wochen können Behandlungsintervalle alle 3 Monate um 1 Woche verlängert werden, je nach Ansprechen	Krankheit sollte gemäß den NIH-Richtlinien überwacht werden

	<ul style="list-style-type: none"> •keiner weiteren Möglichkeit der Intensivierung der medikamentösen Immunsuppression •vorbestehender Komorbidität mit Notwendigkeit einer toxisitätsarmen Systemtherapie 			
Chronische Graft-versus-Host-Disease bei Kindern	soll sowohl für die steroidrefraktäre als auch steroidabhängige cGvHD aller Schweregrade erfolgen	wie cGVHD der Erwachsenen; bei Kindern soll je nach Körpergewicht und Gerät ein Priming mit Erythrozytenkonzentraten durchgeführt werden		
Akute Graft-versus-Host-Disease	als Primärtherapie kann im Einzelfall bei schlecht kontrollierten GvHD-Symptomen trotz intensivierter immunsuppressiver Therapie oder Unverträglichkeiten eine zusätzliche ECP-Behandlung erwogen werden	es soll ein intensiviertes Schema zur Anwendung kommen (2–3 Behandlungen pro Woche)	bei CR beenden; keine Evidenz für Zusatzeffekt einer Erhaltungstherapie	alle 7 Tage Evaluation nach publizierten Kriterien
	Postprimärtherapie sollte bei nicht ausreichendem Therapieansprechen, Auftreten von anhaltenden Zytopenien unter Ruxolitinib oder bei Ruxolitinib-Unverträglichkeit erfolgen	es soll ein intensiviertes Schema zur Anwendung kommen. (2–3 Behandlungen pro Woche)	bei CR beenden; keine Evidenz für Zusatzeffekt einer Erhaltungstherapie	alle 7 Tage Evaluation nach publizierten Kriterien
Akute Graft-versus-Host-Disease bei Kindern	sollte als Zweitlinientherapie bei steroidrefraktärer oder steroidabhängiger aGvHD durchgeführt werden	wie aGVHD der Erwachsenen; bei Kindern soll je nach Körpergewicht und Gerät ein Priming mit Erythrozytenkonzentraten durchgeführt werden		
Organtransplantation (Lunge)	Einsatz der ECP bei BOS nach Lungentransplantation möglichst rasch nach Sicherung der Diagnose des BOS, spätestens aber, wenn sich die konventionelle Therapie als nicht ausreichend wirksam erweist	einheitliche Therapieschemata existieren bislang nicht; ASFA empfiehlt zur Induktionsbehandlung des BOS 12 Zyklen ECP über 6 Monate (5 Zyklen im ersten Therapiemonat gefolgt von 4 Zyklen alle 2 Wochen über 2 Monate und 3 Zyklen in monatlichen Abständen) im ersten Therapiemonat, gefolgt von 4 Zyklen alle 2 Wochen über 2 Monate und 3 Zyklen in monatlichen Abständen.	<p>hinsichtlich der erforderlichen Dauer der ECP wird auf die Literatur verwiesen (6 bis 24 Monate) und ergänzt, dass im Falle der klinischen Stabilisierung eine Langzeittherapie erforderlich sein kann, um den Therapieerfolg zu erhalten</p> <p>EDF: Falls sich die spirometrischen Messwerte stabilisieren oder verbessern, werden die Behandlungsintervall</p>	Lungenfunktionstest (FEV1-Wert); erfolgreiche Behandlung definiert als FEV1-Stabilisierung oder verlangsamter Rückgang

		Photophoreseseleitlinie des European Dermatology Forum (EDF) empfiehlt zur Induktion Behandlung mit einem Zyklus aus 2 aufeinanderfolgenden Behandlungen alle 2 Wochen über 3 Monate.	verlängert auf einen Zyklus pro Monat/alle zwei Monate für eine Dauer von 6-12 Monaten. Über weitere Fortsetzung der ECP entscheidet die Reevaluation des erzielten Therapieergebnisses.	
Systemische Sklerose	Second-Line oder adjuvante Therapie in Mono- oder Kombinationstherapie; ECP sollte als Behandlung der Haut betrachtet werden, nicht der Organbeteiligung	ein Zyklus alle 2 bis 4 Wochen für 12 Monate	Im Verlauf kann eine zeitliche Erweiterung der Intervalle erfolgen. Eine Beurteilung der Wirksamkeit und Entscheidung über die Fortsetzung der Therapie sollte nach frühestens 6 Monaten erfolgen.	Klinisch und Fotodokumentation mit validierten Scores
Atopische Dermatitis	bei einem schweren atopischen Ekzem (SCORAD Score > 45) kann ECP in Betracht gezogen werden, wenn die Lokalthherapie mit Kortikosteroiden/topischen Calcineurininhibitoren ausgeschöpft sind, die Patient*innen nicht auf eine Lichttherapie angesprochen haben und eine Systemtherapie (systemische Kortikosteroide, Ciclosporin, Dupilumab, Baricitinib u. ä.) kontraindiziert war oder nicht gewirkt hat	in den ersten drei Monaten kann eine Therapie alle zwei Wochen erfolgen; diese sollte in den nächsten 12 Wochen bei Ansprechen auf vierwöchentliche Intervalle ausgedehnt werden	zur Erhaltung kann die Zyklusfrequenz auf 6-12 Wochen verlängert werden.	Ansprechen der Erkrankung orientiert sich am SCORAD Score und am DLQI
Verschiedene dermatologische Erkrankungen (Pemphigus, Epidermolysis bullosa acquisita, oraler Lichen planus erosivus)	therapierefraktär auf konventionelle systemische Therapien	ein Zyklus alle 2–4 Wochen für 12 Wochen, dann ein Zyklus alle 4 Wochen	Behandlung ausschleichen durch Intervallverlängerung um 1 Woche alle 3 Monate	klinisch und fotografisch mit validierten Scores und Autoantikörper-Titern, zumindest beim PV

Extrakorporale Photopherese (ECP)

Einverständniserklärung zur Behandlung

Die Extrakorporale Photopherese (ECP) ist eine Behandlungsmethode, bei der Blutzellen nach vorheriger medikamentöser Lichtsensibilisierung außerhalb des Körpers mit Ultraviolettlicht A (UVA) bestrahlt werden. Durch die Wirkung kommt es u. a. zu Veränderungen im Immunsystem, die den Erkrankungsverlauf verschiedener Erkrankungen (z. B. Hautlymphome) günstig beeinflussen. Es gibt mehrere Erklärungen zur Wirkungsweise. Man geht davon aus, dass es zu einer Veränderung der Immunantwort (Immunmodulation) kommt und dass eine direkte Wirkungsweise gegen weiße Blutkörperchen vorliegt. In experimentellen Arbeiten konnte unter anderem nachgewiesen werden, dass eine bestimmte Untergruppe der weißen Blutkörperchen (zytotoxische T-Zellen) vermehrt gebildet wird, sogenannte Fresszellen (Makrophagen) aktiviert werden, ein gesteigerter Abbau der kranken Zellen nachzuweisen ist und bestimmte Botenstoffe (Zytokine) im Körper vermehrt oder vermindert produziert werden.

Die ECP wird mit dem Ziel durchgeführt, das Fortschreiten der bei Ihnen vorliegenden Erkrankung zu verhindern oder eine Besserung zu erreichen.

Technik und Wirkung der extrakorporalen Photopherese:

Die Photopherese wird über ein computergesteuertes Gerät durchgeführt. Nach Punktion mit einer Venenkanüle wird das Blut über ein Schlauchsystem in das Gerät geleitet, wo ihm eine gerinnungshemmende Substanz (Heparin) zugeführt wird, damit es während der Behandlung nicht gerinnt. Bei schlechter Venensituation gibt es die Möglichkeit einen Portkatheter anlegen zu lassen. Ein Portkatheter besteht aus einer Kammer unter der Haut, die Port genannt wird und mit einer dicken Silikonmembran versehen ist, sowie einem angeschlossenen Schlauch, der als zentralvenöser Katheter Zugang zu einer großen Vene hat. Das Blut wird mittels einer Zentrifuge aufgetrennt und ein Leukozyten (weiße Blutkörperchen)-angereichertes Blutplasma (der sog. „buffy coat“) im Gerät gesammelt. Für die ECP nicht benötigte Blutbestandteile wie Gerinnungsplättchen (Thrombozyten), rote Blutkörperchen (Erythrozyten) und Blutflüssigkeit (Plasma) werden dem/der Patient*in direkt wieder zugeführt. Das Gerät durchläuft kontinuierlich mehrere Sammelphasen, um die zur Behandlung notwendige Menge „buffy coat“ zu gewinnen, welche dann im Gerät einer kontrollierten UV-A- Bestrahlung ausgesetzt wird. Direkt vor dieser UV-A- Bestrahlung wird das Konzentrat der weißen Blutkörperchen („buffy coat“) mit dem photoaktiven Arzneimittel 8-MOP (Methoxypsoralen, siehe auch nächstes Kapitel) lichtempfindlich gemacht. Alternativ könnte unter bestimmten Umständen auch die vorherige orale Gabe von 8-MOP Tabletten (Meladinine®) erfolgen. Im Anschluss an die Bestrahlung wird das Blut zum/zur Patient*in zurückgeführt. Insgesamt wird der Vorgang (Sammeln, Bestrahlen und Reinfundieren) ca. zwei bis vier Stunden dauern. Die Dauer der Behandlung ist entscheidend von der Flussgeschwindigkeit des Blutes bei der Entnahme aus der Vene abhängig.

8-MOP (Methoxypsoralen):

Das photoaktive Arzneimittel 8-MOP steht sowohl als Tablette (Meladinine®) zur oralen Gabe, als auch als gebrauchsfertige sterile Lösung (UVADEX®) zur Verfügung. Im Körper führt dieses Arzneimittel zu

einer Verstärkung der Lichtempfindlichkeit. Die Einnahme von Meladinine® Tabletten kann gelegentlich leichte Übelkeit hervorrufen und in seltenen Fällen eine Erhöhung der Leberwerte verursachen. Da die Verwendung der 8-MOP-Lösung einige wesentliche Vorteile gegenüber den Meladinine® Tabletten aufweist, wie z. B. die bessere Verträglichkeit und die immer gleiche Konzentration von 8-MOP während der Bestrahlung, wird die ECP-Therapie mit der 8-MOP-Lösung durchgeführt.

Nebenwirkungen:

Die ECP ist eine sichere Therapie mit sehr guter Verträglichkeit. Dennoch können im Einzelfall nachfolgend benannte Komplikationen auftreten. Ein Teil der Komplikationen stehen im Zusammenhang mit dem erforderlichen venösen Zugang (Hämatom, Paravasat, Thrombophlebitis, Infektionen). Weitere Komplikationen können Unwohlsein, vorübergehende Blutdruckschwankungen, leichtes Fieber, Kopfschmerzen, Schwindel und Luftnot sein. Weiterhin spüren die Patient*innen oft eine Müdigkeit und Lethargie, die gewöhnlich 24-48 Stunden nach jeder Behandlung anhält. Selten kommt es zu behandelbarem Bluthochdruck, Infekten und Abfall der Blutplättchen, die Transfusionen notwendig machen können. Eine Eisenmangelanämie ist eine häufige sich entwickelnde Nebenwirkung vor allem bei Langzeit-ECP-Anwendung. Sehr selten kann es zu einer allergischen Reaktion mit Kreislaufchock bei Unverträglichkeit des Sterilisationsmittels Ethylenoxid kommen. Bitte teilen Sie daher den behandelnden Ärzt*innen mit, ob bei Ihnen eine Unverträglichkeit auf Ethylenoxid bekannt ist. Äußerst selten sind technische Komplikationen, z.B. Luftembolie durch Ausfall von Sicherheitssystemen, Blutverlust oder Infektion durch Einreißen der Schlauch- /Beutelsysteme, Zerfall von Blutzellen durch außergewöhnliche Druckveränderungen, Mikrogerinnsel durch ungenügende Gerinnungshemmung, die aber alle bei regelmäßiger Wartung und richtiger Vorbereitung des Systems nahezu ausgeschlossen sind. Bisher unbekannte Nebenwirkungen sind nicht auszuschließen. Auch können mögliche Spätfolgen nicht mit letzter Sicherheit ausgeschlossen werden.

Verhaltensweise nach erfolgter ECP-Behandlung:

Nach der Reinfusion der bestrahlten Blutanteile einschließlich des photoaktiven Arzneimittels 8-MOP ist mit einer erhöhten Lichtempfindlichkeit zu rechnen, daher sollte der Aufenthalt im Freien für ca. 12 Stunden möglichst vermieden werden und es sollten keine Solarien aufgesucht werden. Zusätzlich muss eine spezielle Schutzbrille (sog. PUVA-Brille) bis zu 24 Stunden nach der Behandlung getragen werden. Darüber hinaus kann 8-MOP zu Blutbildveränderungen und vor allem Leberwerterhöhungen führen. Aufgrund der Zuführung einer gerinnungshemmenden Substanz (Heparin) ist im Anschluss an jede Behandlung für einen Zeitraum von 12-24 Stunden von einer erhöhten Blutungsneigung auszugehen. Bitte informieren Sie die behandelnden Ärzt*innen vor der ersten ECP, wenn bei Ihnen eine Heparinunverträglichkeit, z. B. eine Heparin induzierte Thrombozytopenie, bekannt ist. Auch kann es während und nach der ECP zu einem erniedrigten Blutdruck (Hypotonie) kommen. Eine Therapie ist bei Aphakie (Verlust einer Augenlinse), Zustand nach Entfernung der Milz oder bekannter Lichtempfindlichkeit nicht oder nur nach einer konsequenten Risiko-Nutzenabwägung durchzuführen.

Häufigkeit der Behandlung:

Diese ist von der zu behandelnden Erkrankung abhängig. Die ECP sollte zu Beginn an zwei aufeinanderfolgenden Tagen (ein Zyklus) im 14-tägigen Abstand durchgeführt werden. In einigen Fällen kann auch eine wöchentliche Therapie in Frage kommen. Zu diesem Zwecke wird bereits zu Beginn der

Behandlung ein fester Termin-/Behandlungsplan mit den behandelnden Ärzt*innen, dem speziell geschulten Pflegepersonal und dem/der Patient*in aufgestellt. Je nach Erkrankung und Ansprechen auf die Therapie kann später das Intervall zwischen den Zyklen auf einen längeren Abstand ausgeweitet werden.

Bemerkungen: _____

Einverständniserklärung

Ich wurde in einem ärztlichen Aufklärungsgespräch von _____ über Inhalt, Bedeutung und Tragweite der Extrakorporalen Photopherese (ECP) ausführlich unterrichtet und alle meine diesbezüglichen Fragen wurden ausreichend und verständlich beantwortet und ich hatte Gelegenheit, alle mich interessierenden Fragen zu stellen.

Über die mit der Behandlung verbundenen Risiken und Nebenwirkungen wurde ich informiert. Mir ist bewusst, dass ich durch frühzeitige Mitteilung von Missempfindungen zur Vermeidung von Nebenwirkungen wesentlich beitragen kann.

Über das erforderliche Verhalten vor und nach der ECP bin ich informiert worden. Bei einem Zwischenfall bin ich mit den zur Abwendung gesundheitlicher Schäden notwendigen Maßnahmen einschließlich der Transfusion von Blutprodukten einverstanden. Ich weiß, dass ich nach einer ECP nur durch die zuständige Ärztin/den zuständigen Arzt entlassen werden kann.

Mir ist bekannt, dass technische Störungen oder Verträglichkeitsprobleme zu einer verlängerten Behandlungsdauer oder zu einem Abbruch der Behandlung führen können. Obwohl es gute Hinweise gibt, dass die ECP bei der vorliegenden Erkrankung Vorteile bietet, wurde ich darüber informiert, dass eine nachweisbare Wirkung im Einzelfall ausbleiben kann. Trotz sorgfältiger Behandlung können Beschädigungen oder Verlust von Blutbestandteilen nicht ausgeschlossen werden.

Für Frauen: ☐ Ich versichere, nicht schwanger zu sein.

Ich erteile meine Einwilligung zur Durchführung des vorgeschlagenen ECP-Verfahrens für Therapiezyklen (Behandlung an 2 Tagen) unter Verwendung von 8-MOP-Lösung (UVADEX®).

Eine Kopie der vorliegenden Einwilligungserklärung habe ich erhalten.

Ort _____

Datum _____

Unterschrift Patient/in

Unterschrift Arzt/Ärztin