

Aus dem Lehrstuhl für Neurologie

Prof. Dr. Ralf Linker

der Fakultät für Medizin

der Universität Regensburg

**Methodenvergleich von Immunadsorption und Plasmapherese
bei autoimmunvermittelten neurologischen Erkrankungen:
Effizienz der Elimination von Immunglobulinen**

Inaugural – Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades

der Medizin

der

Fakultät für Medizin

der Universität Regensburg

vorgelegt von

Jelena Svantje Störk

Jahr 2021

Aus dem Lehrstuhl für Neurologie

Prof. Dr. Ralf Linker

der Fakultät für Medizin

der Universität Regensburg

**Methodenvergleich von Immunadsorption und Plasmapherese
bei autoimmunvermittelten neurologischen Erkrankungen:
Effizienz der Elimination von Immunglobulinen**

Inaugural – Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades

der Medizin

der

Fakultät für Medizin

der Universität Regensburg

vorgelegt von

Jelena Svantje Störk

Jahr 2021

Dekan: Prof. Dr. Dirk Hellwig

1. Berichterstatter: PD Dr. Klemens Angstwurm

2. Berichterstatter: Prof. Dr. Norbert Ahrens

Tag der mündlichen Prüfung: 18.10.2021

Inhaltsverzeichnis

1	ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	5
2	EINLEITUNG	8
2.1	Geschichtlicher Hintergrund	8
2.2	Extrakorporale Aphereseverfahren	10
2.2.1	Definitionen	10
2.2.2	Verfahren	10
2.2.3	Plasmapherese	11
2.2.4	Immunadsorption	13
2.3	Wirkungsmechanismus	19
2.4	Indikationen	24
2.5	Komplikationen	26
2.6	Fragestellung und Zielsetzung	30
3	MATERIAL UND METHODEN	31
3.1	Studiendesign und Patientenauswahl	31
3.2	Klinische Daten	32
3.3	Apherese-Modalitäten	34
3.3.1	Geräte	34
3.3.2	Behandlungsdurchführung	34
3.3.3	Behandlungsvolumina	35
3.4	Dokumentation	37
3.5	Statistische Auswertung	38
3.6	Ethik	39

4	ERGEBNISSE	40
4.1	Patientenpopulation	40
4.2	Vergleich der Immunglobulinreduktion	42
4.2.1	Effizienzvergleich der IgG-Reduktion	43
4.2.2	Effizienzvergleich der IgA-Reduktion	46
4.2.3	Effizienzvergleich der IgM-Reduktion	49
4.2.4	Effizienz der IgG-Reduktion in Subgruppen nach Diagnose	52
4.2.5	Zusammenfassung der Ergebnisse der Ig-Reduktion	56
4.3	Klinisches Ansprechen nach Plasmabehandlungsverfahren	59
4.4	Nebenwirkungen	61
5	DISKUSSION	63
5.1	Vergleich beider Therapiegruppen unter Berücksichtigung aktueller Literatur	63
5.2	Kritische Beurteilung der Plasmabehandlungsverfahren im klinischen Kontext	69
5.3	Ausblick	70
6	ZUSAMMENFASSUNG	71
7	ANHANG	73
7.1	Abbildungsverzeichnis	73
7.2	Tabellenverzeichnis	76
8	LITERATURVERZEICHNIS	77
9	DANKSAGUNG	
10	EIDESSTATTLICHE VERSICHERUNG	

1 Abkürzungsverzeichnis

ABO	ABO-System, Blutgruppenmerkmal
ACE	Angiotensin Converting Enzyme
ASFA	American Society for Apheresis
AT	Angiotensin
CD	Cluster of differentiation
CRP	C-reaktives Protein
C1q	Komplementfaktor
C3b	Komplementfaktor
DNS	Desoxyribonukleinsäure
Fab	Fragment antigen binding
Fc	Fragment crystallisable
FFP	Fresh Frozen Plasma
g	Gramm
h	Stunde
HA	Humanalbumin
HIV	Human immunodeficiency virus
IA	Immunadsorption
IgA	Immunglobulin der Klasse A

IgE	Immunglobulin der Klasse E
IgG	Immunglobulin der Klasse G
IgM	Immunglobulin der Klasse M
KG	Körpergewicht
kg	Kilogramm
KIS	Krankenhausinformationssystem
l	Liter
LRP4	Lipoprotein-related protein 4
Md	Median
MGUS	Monoklonale Gammopathie unklarer Signifikanz
ml	Milliliter
MPS	Mononukleare Phagozytosesystem
MS	Multiple Sklerose
MuSK	Muskel-spezifische Kinase
NMOSD	Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankung
PA	Plasmaaustausch
PTT	Partielle Thromboplastinzeit
RES	Retikuloendotheliales System

Th	T-Helfer-Zelle
TPA	Therapeutischer Plasmaaustausch
U	Umdrehung
V	Vena
Anti-VGCC	Anti-voltage-gated calcium channel

2 Einleitung

2.1 Geschichtlicher Hintergrund

Die extrakorporale Modulation des Immunsystems durch Plasmaaustauschverfahren hat sich als Therapie antikörpervermittelter Erkrankungen etabliert (1). Die Anfänge reichen bis in die Antike zurück. So leitet sich der Begriff Apherese aus dem griechischen Wort „aphairesis“ mit der Bedeutung des Wegnehmens, Entziehens, Trennens oder Entfernens ab. Galen (ca. 130-211 n. Chr.), ein griechisch-römischer Arzt, begründete mit seiner um eine Pneumalehre erweiterte Viersäftelehre die Entstehung von Krankheit aus einem Ungleichgewicht der vier Körperflüssigkeiten, Blut, Schleim, gelber und schwarzer Galle (2). Diese Vorstellung fand ihre Verwirklichung in der Therapie des Aderlasses. So mutmaßten die Menschen seit mehreren Jahrtausenden, dass durch die Entfernung des Blutes, Krankheiten geheilt werden können.

Modernere Krankheitskonzepte in Verbindung mit Erkenntnissen über die unterschiedlichen Blutbestandteile und ihre jeweilige Bedeutung führten zu differenzierteren Therapieansätzen (3). Diese bestanden darin, einzelne pathogene Blutbestandteile zu entfernen und sie durch eine geeignete Lösung zu ersetzen (4). So wurde im Jahre 1902 durch die Veröffentlichung Hedons über die Reinfusion von Erythrozyten bei Kaninchen von einer der ersten Plasmapheresen berichtet (5). Weiter unternahm Fleig 1909 die erste Autotransfusion am Menschen (6). Der Begriff Plasmapherese wurde im Jahre 1914 durch die Publikation von Abel, Rowntree und Turner eingeführt (7). Sie beschrieben das Verfahren, welches sie anwendeten, um die Wirkung des Plasmaentzuges bei Hunden zu untersuchen. 1926 folgte laut Gilbert, Tzanck und Negroni der Einsatz am Menschen (8, 9). Der erste Grundstein für weitere, wegweisende Arbeiten war gelegt. Im Jahre 1950 fand die Plasmapherese zur Gewinnung von Plasma im Blutbankbetrieb Einzug (10). Überdies schritt die Entwicklung 1965 mit der ersten marktfähigen Zentrifuge (Zellseparator) von IBM voran (11). Bis in die 1970er Jahre war eine Plasmaauftrennung nur mittels Zentrifuge möglich (12). 1978 publizierten Glöckner und Sieberth die Plasmaseparation durch Hohlfasermodule. Durch höhere

Blutflussraten kann bei diesem Membranplasmaseparationsverfahren eine vollständige Trennung der korpuskularen Blutbestandteile von dem Plasma erfolgen. Dieses Verfahren weist im Gegensatz zur Zentrifugentechnik zudem eine geringere Zellschädigung, insbesondere der Thrombozyten, auf (13, 14). Zur Substitution dienen Elektrolytlösungen mit Zusatz von Humanalbumin (HA) oder Frischplasma (2).

In den vergangenen Jahrzehnten schritt die Entwicklung der Verfahren zur Plasmadifferenzialtrennung (z. B. Präzipitationsbehandlungen, Sekundärfiltration, Adsorptionsverfahren) kontinuierlich voran, sodass je nach Krankheitsentität und Art des Pathogens eine selektivere Elimination möglich ist. Dennoch stellt der Plasmaaustausch mit ca. 70% der angewandten therapeutischen Hämapheresen die häufigste Behandlungsmethode dar (15).

2.2 Extrakorporale Aphereseverfahren

2.2.1 Definitionen

Unter dem Begriff Apherese werden sämtliche extrakorporalen Behandlungsverfahren zusammenfasst, die darauf abzielen, korpuskulare oder plasmatische Komponenten dem Blut zu entziehen (11, 16, 17). Dabei muss zwischen einer diagnostischen Apherese, die im Bereich der Transfusionsmedizin zur Gewinnung von Plasmafraktionen und Blutzellkonzentraten dient, von einer therapeutischen unterschieden werden (2). Mit der therapeutischen Apherese wird ein Behandlungserfolg durch die Entfernung oder Modulation pathologischer Substanzen wie beispielsweise Antikörper, pathogener Proteine, pathogener Zellen, proteingebundener pathologischer Substanzen und Mikroorganismen erzielt (18). Von besonderer Bedeutung ist dieses Verfahren bei Krankheitsentitäten, in deren Pathogenese man durch die Reduktion der krankheitsauslösenden Substanzen wie Autoantikörper, Lipoproteine oder eiweißgebundener Toxine eine wesentliche Verbesserung der Symptome der Erkrankung erreicht (19).

2.2.2 Verfahren

Die Primärseparation des Plasmas kann prinzipiell entweder über Zentrifugation oder Membranfiltration erfolgen (2). Das separierte Plasma kann nun im Rahmen eines Plasmaaustausches mit Fresh Frozen Plasma (FFP) ersetzt oder im Zuge einer Plasmapherese mit 5% Humanalbumin oder einer anderen Plasmaersatzlösung substituiert werden (17). Zur weiteren, selektiveren Elimination oder Modulation von Pathogenen sind in den letzten Jahrzehnten zahlreiche Verfahren der therapeutischen Häma-pherese entwickelt worden. Hier stehen nun nach der Primärtrennung zur nachfolgenden extrakorporalen Separation die Adsorption, Filtration oder Präzipitation zur Verfügung. Diese Verfahren werden unter dem Namen der Plasmadifferentialtrennung zusammengefasst (20).

Im Folgenden wird nun auf die genauere Betrachtung der Plasmapherese sowie der Immunadsorption eingegangen, da beide Verfahren die wesentliche Grundlage dieser wissenschaftlichen Arbeit darstellen.

2.2.3 Plasmapherese

Die Plasmapherese bzw. der Plasmaaustausch (PA) sind extrakorporale Therapieverfahren, deren zentraler Bestandteil die unspezifische Elimination der gesamten separierten Plasmafraktion ist (17). Im deutschen wie englischen Sprachgebrauch werden die Begriffe Plasmapherese und Plasmaaustausch synonym verwendet. Aus diesen Begrifflichkeiten lassen sich nicht das Substitut oder die weitere Verarbeitung ableiten (18). Bei der Plasmapherese handelt es sich um ein nicht selektives Plasmaaustauschverfahren, bei dem das zuvor separierte Plasma in toto verworfen wird und durch ein geeignetes, isovolämisches und isoosmotisches Substitut ersetzt wird, um den kolloidosmotischen Druck aufrechtzuerhalten. So werden neben dem gewünschten Pathogen auch physiologische Plasmaproteine, wie Gerinnungsfaktoren, entfernt (19). Deswegen können unter der Plasmapherese-Behandlung erworbene Gerinnungsstörungen auftreten (21). Als Substitutionslösungen stehen kolloidale Lösungen, Humanalbumin und Fresh Frozen Plasma zur Verfügung, die in Abhängigkeit von Indikation und Gerinnungssituation gewählt werden (22–24). Zur Separation stehen mit der Zentrifugation und der Membranfiltration zwei unterschiedliche Techniken zur Verfügung (2, 24). Bei der Zentrifugation erfolgt die Auftrennung der zellulären Bestandteile anhand der durch die Rotation erzeugten Zentrifugalkräfte. Abhängig von der eingestellten Geschwindigkeit können unterschiedliche Partikelgrößen abgetrennt werden (19). Der Zentrifugationsprozess kann kontinuierlich oder diskontinuierlich erfolgen (24, 25). Bei ersterem wird das Blut fortwährend verarbeitet, bei zweiterem wird das Blut abgenommen und separat aufbereitet (4). Insbesondere höhermolekulare Substanzen können sehr gut separiert werden. Als weitere Vorteile ist zu nennen, dass unter adäquater Antikoagulation zeitlich nahezu unbegrenzt Plasmavolumen generiert werden kann (26). Allerdings kann es durch Übertreten von Thrombozyten in das Plasma zu einem Verlust eben dieser führen (22). Bei der Membranfiltration wird die Auftrennung des

Blutes durch Membranen unterschiedlicher Porengröße mit Hilfe eines transmembranösen Gradienten gesteuert (20, 24). Mit zunehmender Behandlungsdauer nimmt jedoch die Effektivität der Separation durch Ablagerungen von Plasmaproteinen ab, die zur Entstehung einer Sekundärmembran im Plasmafilter führt (2, 27). Beide Techniken unterscheiden sich nicht in ihrer Wirksamkeit. Jedoch weist die Zentrifugation ein insgesamt kürzere Behandlungszeit auf (28–30). Um den Plasmaaustausch in einem kontinuierlichen Verfahren zu ermöglichen, können entweder primär zwei peripher-venöser Zugänge mit Nadeln von 16 oder 17 Gauge oder ein doppellumiger zentralvenöser Shaldon-Katheter verwendet werden. Die Menge des auszutauschenden Plasmas ist genau definiert und richtet sich nach dem individuell berechneten Plasmapvolumen. Während der Plasmapherese muss zur Vermeidung einer Gerinnung des Blutes außerhalb des Körpers eine Antikoagulation extrakorporal mit Citrat und/oder eine systemische Antikoagulation mit Heparin erfolgen (22). Die nachfolgende Abbildung 2-1 zeigt eine schematische Darstellung des Plasmaaustausches.

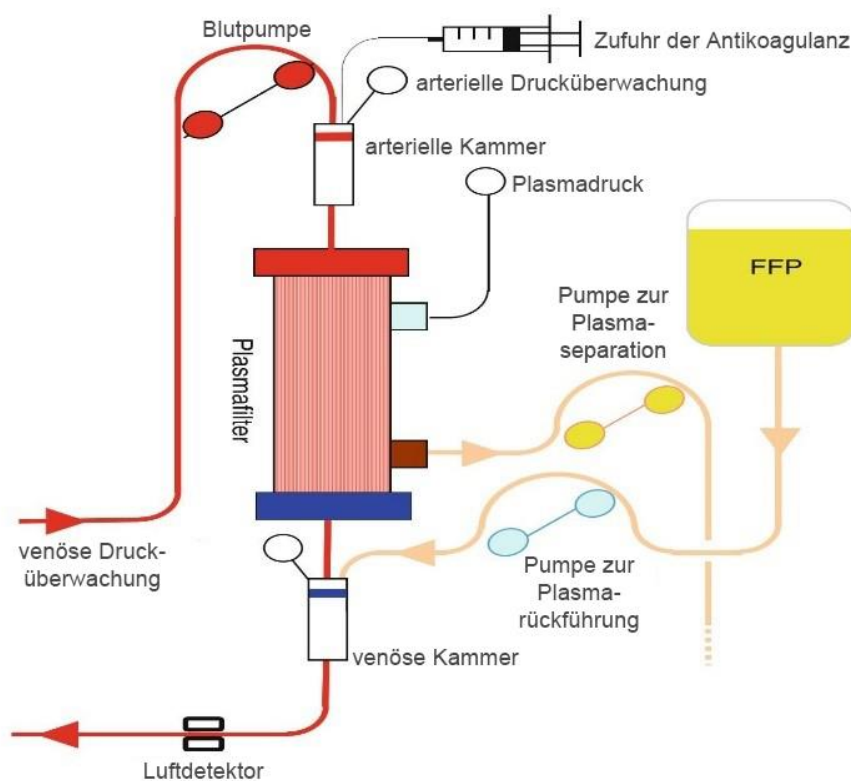


Abbildung 2-1: Schematische Darstellung des Plasmaaustausches; modifiziert aus (31)

2.2.4 Immunadsorption

Unter der Immunadsorption (IA) wird ein therapeutisches Aphereseverfahren verstanden, das auf der Elimination von spezifischen Proteinen, insbesondere von Antikörpern beruht, denen eine ursächliche Funktion im Rahmen der Krankheitsentstehung zugeschrieben wird (20, 26). Das heißt, dass nach einer zuvor durchgeführten Plasmaseparation in einem zweiten Schritt die eigentliche Immunadsorption folgt, in der pathogene Antikörper selektiv und reversibel aus dem Plasma an einem immobilisierten Liganden an einer Adsorbersäule gebunden werden (28). Die Technik der Zentrifugation-Plasmaseparation wird aus Gründen der Zeitersparnis bei der noch nachfolgenden Immunadsorption bevorzugt verwendet (22). Anschließend folgt die Reinfusion des Plasmas zusammen mit den übrigen Blutbestandteilen, sodass keine Plasmasubstitution notwendig ist. Üblicherweise wird das 2,5-fache des zuvor kalkulierten Plasmavolumens ausgetauscht (32). Bei an drei bis vier aufeinanderfolgenden Tagen durchgeführten Immunadsorptionen lässt sich eine Senkung der Immunglobulinspiegel um 90% erreichen (22, 33). Ebenso wie bei der Plasmapherese können primär periphervenöse Zugänge oder ein doppellumiger zentralvenöser Shaldon-Katheter gewählt werden. Um einem Effektivitätsverlust der Säulen aufgrund von Koagulation des Blutes entgegenzuwirken, kann eine extrakorporale Antikoagulation mit Citrat oder in Kombination mit systemischer Antikoagulation mit Heparin erfolgen (22). Aufgrund der Möglichkeit einer rein extrakorporalen Antikoagulation kann die Immunadsorption auch bei blutungsgefährdeten Patienten durchgeführt werden (32). Die nachfolgende Abbildung 2-2 zeigt eine schematische Darstellung der Immunadsorption.

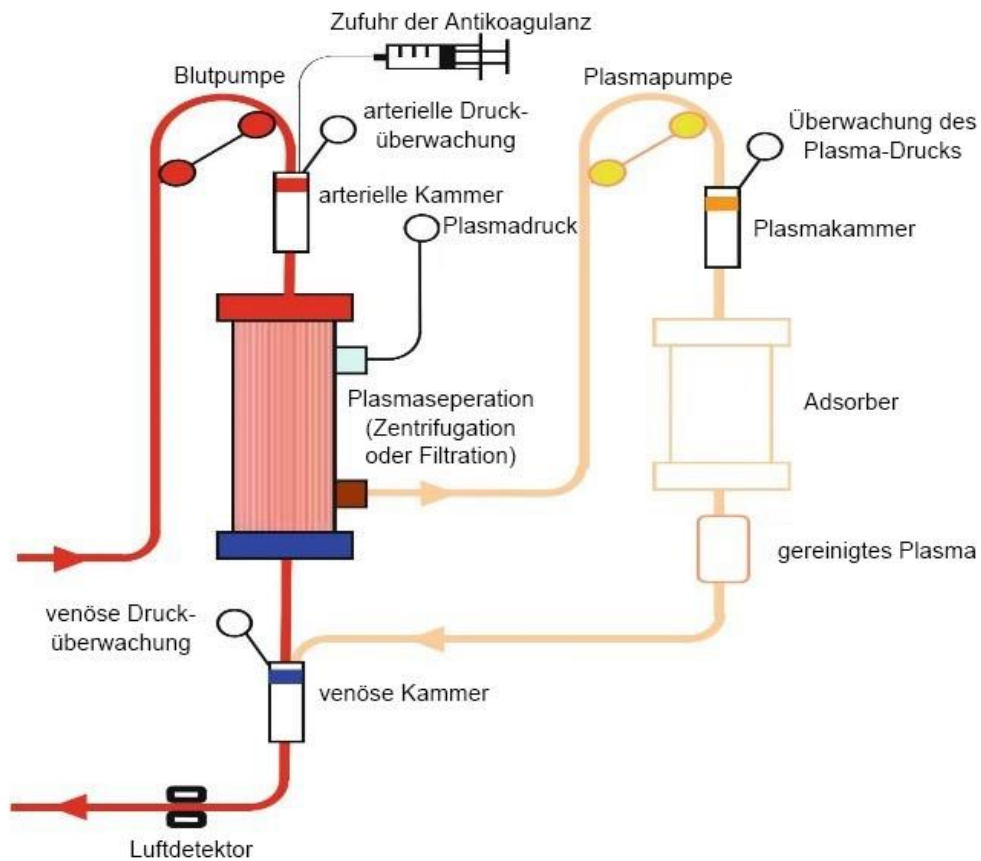


Abbildung 2-2: Schematische Darstellung der Immunadsorption; modifiziert aus (31)

Die im klinischen Einsatz befindlichen Adsorbersäulen lassen sich in Bezug auf ihre Bindungsaffinität zu den verschiedenen Immunglobulinen in die drei Klassen nicht-selektiv, semi-selektiv und selektiv einteilen. Nicht-selektive Adsorber binden unspezifisch Proteine, semi-selektive Adsorber weisen eine gruppenspezifische Bindung von Antikörpern auf und selektive Adsorber binden nur das ursächliche Pathogen (34). Des Weiteren kann zwischen regenerierbaren, wiederholt anwendbaren und nicht regenerierbaren, nur einmal nutzbaren Säulen unterschieden werden (28). Die nachfolgende Tabelle stellt eine Auswahl an Immunadsorbern dar.

Selektivität	nicht regenerierbare Säule	regenerierbare Säule
nicht-selektiv	Phenylalanin (Immunosorba PH-350®) Tryptophan (Immunosorba TR-350®) Dextransulfat (Selesorb®)	
semi-selektiv	Staphylococcus Protein A (Prosorba®)	Staphylococcus Protein A (Immunosorba®) Peptid-GAM (Globaffin® und Ligasorb®) Schaf anti-human Ig (Therasorb® und Ig-Adsopak®)
Selektiv	C1q (Miro®) IgE (IgEnio®) AB0 (Glycosorb ABO® und ABO Adsopak®)	CRP (PentraSorb CRP®) PDCM075 und PDCM349 (Coraffin®)

Tabelle 2-I: Immunadsorber, modifiziert aus (11, 34–36)

Als Adsorber sind bei den nicht selektiven und nicht regenerierbaren Systemen exemplarisch Phenylalanin (PH-350®) und Tryptophan (TR-350®) zu nennen (34, 36). Phenylalanin und Tryptophan sind an ein Polyvinyl-Alkoholgel gebunden und adsorbieren über hydrophobe Wechselwirkung Immunglobuline und andere Plasmabestandteile, wie beispielsweise Fibrinogen (17, 26, 37). Im Gegensatz zur Tryptophansäule bindet Phenylalanin keine Gerinnungsfaktoren (33). Beide Adsorber werden im klinischen Alltag verwendet (35). Bei nicht regenerierbaren Säulen können ca. bis zu zwei Liter Plasmavolumen behandelt werden. Dies ist deutlich weniger als bei den regenerierbaren Säulen (34).

Im Folgenden wird, der in der Studie verwendete, regenerierbare Protein A Adsorber (Immunosorba®) erklärt.

Hierbei handelt es sich um ein semi-selektives Immunadsorptionsverfahren, das zu 95% die Immunglobulinklasse IgG bindet, aber nicht zwischen pathogenen und nicht pathogenen Proteinen unterscheiden kann (28). Das Protein A ist ein Zellwandbestandteil des Bakteriums *Staphylococcus aureus* und fungiert als Fc-Rezeptor, kann jedoch auch abhängig von der Klasse und Unterklasse F(ab)-Fragmente der Immunglobuline binden (28). Dieses Protein schützt das Bakterium vor Phagozytose durch das Wirtsimmunsystem, indem es durch die Immunglobulinbindung nicht mehr für die Makrophagen als fremd zu erkennen ist (38). Aufgrund dieser Antigen-Antikörper-Reaktion kann man durch die mit Protein A beschichteten Adsorbersäulen Immunglobuline aus dem Patientenplasma entfernen. Andere nicht biologische im Handel befindliche Adsorber beruhen auf dem Prinzip der physikalischen, chemischen Wechselwirkung, indem sie durch ionische oder hydrophobe Interaktionen eine Adsorption erzeugen (39). Eine höhere Selektivität kann zumeist mit biologischen Adsorbentien erreicht werden (40).

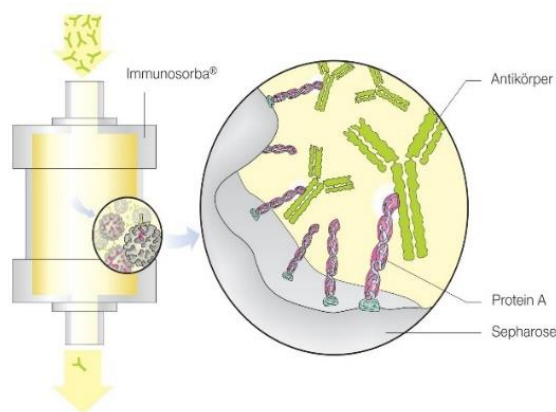


Abbildung 2-3: Gruppenspezifische Bindung von Antikörpern an der Adsorbersäule Immunosorba®; aus (35)

Der Adsorber Immunosorba® weist eine Selektivität für Immunglobuline der Klasse G, insbesondere der Subklassen 1, 2 und 4, auf. In kleinerem Maße werden auch Immunglobuline der Subklasse G3 sowie Immunglobuline A und M gebunden (26, 28). Cellulose (Sephrose) dient dem aktiven Adsorberliganden über eine kovalente Bindung als inerte und unlöslicher Träger (Matrix) (28). Die regenerierbaren Immunosorba®-Säulen sind für ein Doppelsäulensystem ausgelegt. Um eine möglichst schnelle und effiziente Antikörperelimination zu ermöglichen, wird ein wiederverwendbares Säulenpaar abwechselnd beschickt und wieder gereinigt (26). Während die eine Säule nach eben beschriebenem Mechanismus adsorbiert, wird die andere in folgenden drei Schritten gereinigt: Zuerst beginnt die Ausspülung der Säule und die Reinfusion des Plasmas. Danach folgt die Desorption der Antikörper mittels einer sauren Lösung und schließlich ist die Säule nach einer Neutralisation durch einen Neutralisationspuffer wieder für den nächsten Zyklus bereit. Dieser alternierende Prozess von Adsorption und Regeneration ermöglicht einen kontinuierlichen Plasmastrom. Unabhängig von der Säulenkapazität können nun die zu behandelnden Plasmavolumina auf den einzelnen Patienten individuell abgestimmt werden (35). Mittlerweile wurde das Globaffin®-System als Weiterentwicklung des Immunosorba®-Systems auf dem Markt eingeführt. Dieses verwendet anstelle eines biologischen Liganden einen synthetischen Liganden (Peptid-GAM®), welcher dem Protein A ähnelt (22). Dieses Peptid ist ebenfalls kovalent an eine unlösliche Sepharose-Trägermatrix gebunden. In ihrer gruppenspezifischen Bindung zu Antikörpern unterscheidet sich die Globaffin®-Säule nicht von der Immunosorba®-Säule. Beide Säulen werden mit dem Immunapheresegerät ADAorb® angewendet (41).

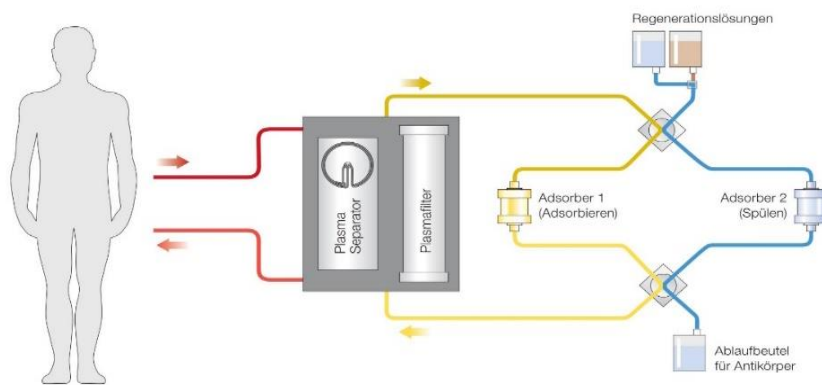


Abbildung 2-4: Schematische Darstellung der Immunadsorption mit Doppelsäulen; aus (35)

Um zielgenau nur das auslösende Pathogen eliminieren zu können, werden neue Adsorber entwickelt, die noch selektiver gegen einzelne Auto-Antikörper gerichtet sind (22). Beispielsweise besteht nun die Möglichkeit durch die gezielte Entfernung Anti-A und Anti-B Antikörpern mit Hilfe des Adsorber Glycosorb® ABO-inkompatibel eine Organtransplantation durchzuführen (42).

2.3 Wirkungsmechanismus

Gemeinsames Ziel unterschiedlicher Plasmabehandlungsverfahren ist die Elimination von pathogenen Substanzen aus dem Plasma (2, 15). Die Wirkungsweise muss differenziert von nichtimmunologischen und immunologischen Erkrankungen betrachtet werden.

Bei nichtimmunologischen Erkrankungen kann durch den Entzug endogener oder exogener Toxine, Stoffwechsel- oder Zerfallsprodukte mittels Plasmaaustausch der pathologische Stoffwechselfvorgang gestoppt und gleichzeitig eine Entlastung der betroffenen Organe erzielt werden. Zusätzlich können durch die Substitutionslösung (Frischplasma) fehlende Substanzen wieder zugeführt werden (26). Als Beispiel sind hier die thrombotisch-thrombozytopenische Purpura wie auch das hämolytische-urämische Syndrom zu nennen (15, 22). Häufig zeigt sich eine Korrelation zwischen Reduktion des Pathogens und der klinischen Symptomatik (2).

Die IA und der PA bewirken bei immunologischen Krankheiten durch die direkte intravasale Absenkung der (Auto-) Antikörper, zirkulierender Immunkomplexe und inflammatorischer Mediatoren eine Antikörperumverteilung und immunmodulatorische Modifikationen (43). Die entfernten Substanzen sind in der Pathogenese immunologisch vermittelter Erkrankungen, in der Rezeptorblockade (z.B. Acetylcholinrezeptor-Autoantikörper bei Myasthenia gravis), in der Komplementaktivierung (z.B. zirkulierende Immunkomplexe) und als Taktgeber der Erkrankungsprogredienz (z.B. Interleukin-2 als inflammatorischer Mediator) von entscheidender Bedeutung. Durch die Elimination des pathologischen Plasmafaktors kann der circulus vitiosus (z.B. Autoantikörper vermittelte Läsion → Entzündung → Aktivierung des Immunsystems → Autoantikörperproduktion) unterbrochen werden, indem ein wichtiges Glied der Kette (Autoantikörper) entzogen wird (37). Der bemerkbare Anstieg der Plasmaproteinkonzentration nach einer durchgeführten Behandlung ist auf eine Umverteilung von Immunglobulinen aus dem Interstitium sowie eine möglicherweise gesteigerte Antikörpersynthese zurückzuführen. Dieser Vorgang wird als Antikörper-Rebound bezeichnet. In der Literatur wird zudem diskutiert, inwieweit der Entzug zirkulierender Antikörper zu einer gesteigerten

gerten Antikörpersynthese führt. Bis jetzt konnte aber noch kein Feedbackmechanismus zur Regulierung der Antikörpersynthese nachgewiesen werden (44). Unterstützend kann je nach Indikation eine immunsuppressive oder zytotoxische Behandlung zur Verhinderung der Neuproduktion von Proteinen notwendig sein (19, 22).



Abbildung 2-5: Prinzip der Umverteilung von Antikörpern zwischen intravasalem und extravasalem Raum; aus (35)

Da PA und IA auch bei Erkrankungen, bei denen noch keine spezifischen Autoantikörper bzw. deren Nachweis bekannt sind, erfolgreich angewendet wird, wird auf einen antikörpervermittelten Mechanismus in der Pathophysiologie dieser Erkrankungen geschlossen. Es besteht also keineswegs immer eine Korrelation zwischen Antikörperkonzentration im Plasma und Schwere der Erkrankung (43). Durch die Elimination von Antikörpern werden zirkulierende Immunkomplexe in ihrer Struktur und somit in ihrer Pathogenität modifiziert. Es besteht damit die Möglichkeit, dass durch eine IA induzierte Komplementaktivierung die Präzipitation zirkulierender Immunkomplexe stoppen oder bereits präzipitierte Komplexe auflösen kann (1).

Des Weiteren wird davon ausgegangen, dass durch die Elimination von Autoantikörpern und zirkulierenden Immunkomplexen eine Entlastung des mononukleären Phagozytosesystem (MPS) (veralteter Begriff: retikuloendotheliale System (RES)) geschaffen wird (28). So konnte ein Zusammenhang zwischen niedrigen Serumspiegeln von zirkulierenden Immunkomplexen und einer unspezifischen Entlastung (Deblockade) des MPS gezeigt werden (45). Insbesondere kann bei Immunkomplexerkrankungen, die zu einer Überladung des MPS führen, durch Rekonstitution von Fc- und

C3b-Rezeptor-Zellen eine verbesserte Clearance der Immunkomplexe erreicht werden (1, 46, 47). Nach Braun könnte die Immunadsorption zukünftig zu einem künstlichen retikuloendothelialen System weiterentwickelt werden (28).

Die Immunadsorption wirkt nicht nur auf humorale Ebene, sondern übt auch Einfluss auf die zelluläre Immunantwort aus. So führt die Elimination von in zirkulierenden Immunkomplexen enthaltenen Autoantigenen zu einer Herabregulierung von Antigen-präsentierenden Makrophagen und Monozyten (M). Dadurch werden die weniger zur Antigenerkennung benötigten T-Helferzellen zu Gedächtniszellen. Die B-Zellen reifen durch die IA entzogene stimulierende Faktoren (z.B. Zytokine) in geringerem Umfang zu Plasmazellen aus. Zusätzlich werden diese Plasmazellen durch den Entzug von Antigenen weniger zur Antikörpersynthese über membrangebundene Immunglobuline stimuliert (11, 28). Die nachfolgende Abbildung stellt den Einfluss der Immunadsorption auf das zelluläre Immunsystem schematisch dar.

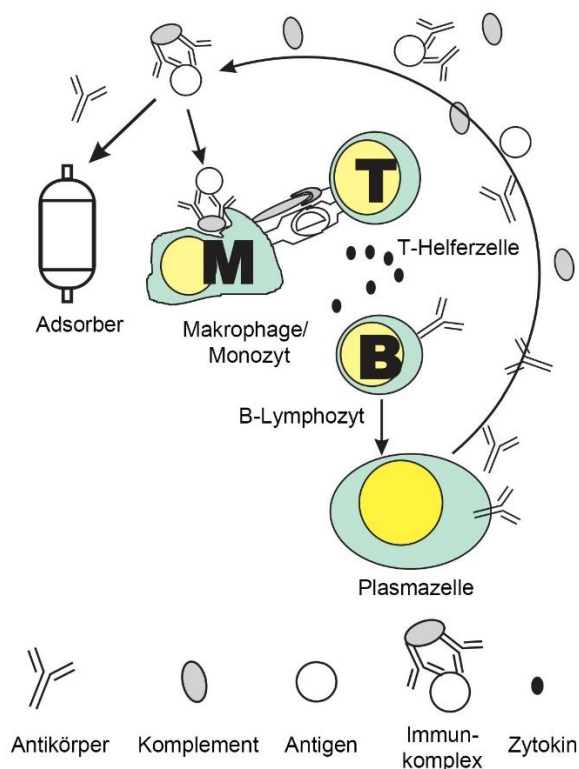


Abbildung 2-6: Schematische Darstellung des Einflusses der IA auf das zelluläre Immunsystem, modifiziert aus (28)

Das zelluläre Immunsystem wird also auch über Adsorptionsphänomene an Membranen oder antigene Strukturen selbst beeinflusst (1, 11). Darüber hinaus wurden Effekte auf die CD4/CD8-Ratio, auf das TH1/TH2-Verhältnis sowie Effekte auf regulatorische [CD41CD251 (high) Fox P31] T-Zellen berichtet (48). Möglicherweise stellt dies einen Erklärungsansatz für den erfolgreichen therapeutischen Einsatz bei nicht antikörpervermittelten Erkrankungen (z.B. Rasmussen-Enzephalitis) dar (49). Die Immunadsorption bewirkt eine Elimination von Pathogenen sowie eine Immunmodulation (1). Um detaillierter die Wirkprinzipien, unter anderem der T-Zellfunktion bei Immunadsorption verstehen zu können, sind weitere Analysen und Studien notwendig (1).

Zusammenfassend wirkt die Immunadsorption direkt durch den Entzug von Antikörpern und zirkulierender Immunkomplexe, die zu einer Antikörperumverteilung aus dem Extravasal-Raum führt, auf die Immunantwort ein (43). Längerfristig kann zum Teil durch den Entzug von Autoantigenen der Autoimmunprozess gebremst werden (1). Weitere durch die IA bedingte immunmodulatorische Prozesse können angenommen werden (50). Abschließend folgt eine Zusammenstellung, über die in der Literatur diskutierten, Wirkungsmechanismen der Plasmabehandlungsverfahren.

Elimination von pathologischen Proteinen

- Autoantikörper
- Alloantikörper
- Paraproteine
- zirkulierende Immunkomplexe
- Modifikation der Zusammensetzung von Immunkomplexen
- Entzündungsmediatoren
- proteingebundene Toxine
- Zellzerfallsprodukte
- Stoffwechselprodukte

Substitution von Plasmaproteinen

- Gerinnungsfaktoren
- Trägerproteine für Hormone
- Substanzen der Prostaglandinsynthese
- Immunglobuline

Beeinflussung zellulärer immunologischer Funktionen

- Entlastung des MPS durch "Deblockade"
- Modulation der B- und T-Lymphozyten

Tabelle 2-II: Übersicht über Wirkungsmechanismen der Plasmabehandlungsverfahren; modifiziert aus (1, 24)

2.4 Indikationen

Auf Grundlage der Pathophysiologie und des Nachweises des klinischen Nutzens haben sich in den letzten Jahrzehnten verschiedene Indikationen für die Plasmatherapien herauskristallisiert (51). Eine differenzierte Betrachtung extrakorporaler Plasmatherapien und deren Wirksamkeit gestaltet sich durch das begrenzte Vorliegen von prospektiven, randomisierten, kontrollierten Studien schwierig (32, 52). Darüber hinaus sind die vorliegenden Studien durch Einsatz überwiegend in therapierefraktären Situationen oder foudroyanten Erkrankungsverläufen nur eingeschränkt vergleichbar. Ebenso begrenzen Spontanverläufe bis zur Remission sowie unterschiedliche zusätzliche medikamentöse Begleittherapien die Bewertung (22, 32). Üblicherweise werden extrakorporale Plasmatherapien bei Erkrankungen der Hämatologie, Rheumatologie, Neurologie, Kardiologie, Nephrologie, Gastroenterologie oder Transplantationsmedizin angewandt (18, 53). Im folgenden Abschnitt wird der neurologische Indikationsbereich erörtert. Die American Society for Apheresis ASFA veröffentlichte 2019 evidenzbasierte Leitlinien für den klinischen Einsatz der Apheresetherapien (49). Hierfür erfolgt die Einteilung der Indikationen in vier Kategorien nach klinischer Wirksamkeit.

ASFA-Kategorien	
I.	primäre Therapie
II.	sekundäre Therapie
III.	individuelle Entscheidung zur Therapie
IV.	keine Indikation zur Therapie

Tabelle 2-III: ASFA-Kategorien; modifiziert aus (49)

Weiter wurde eine Empfehlungsgraduierung nach dem GRADE-System eingeführt, um den klinischen Aussagewert der ASFA-Kategorien zu erhöhen. Dieses System unterteilt sich zum einen in 1 für klare und 2 für keine Empfehlung und zum anderen in A bis C für das Vorhandensein von Nachweisen (A = eindeutiger Beleg, B = Beleg vorliegend, C = schwacher Beleg). Die nachfolgende Tabelle bietet einen Überblick über neurologische Indikationen.

Bereich	Erkrankung	Modalität	Besonderheit	Kategorie	Grad
Neurologie	akute disseminierte Enzephalomyelitis (ADEM)	TPA	steroidrefraktärer Verlauf	II	2 C
	akute inflammatorische demyelinisierende Polyradikuloneuropathie (AIDP, Guillain-Barré-Syndrom)	TPA	Primärtherapie	I	1 A
		TPA	Erhaltungstherapie	III	2 C
	chronische inflammatorische demyelinisierende Polyradikuloneuropathie (CIDP)	TPA/IA		I	1 B
	Lambert-Eaton-Myasthenie-Syndrom (LEMS)	TPA		II	2 C
	Multiple Sklerose (MS)	TPA	akute Erkrankung/Relaps	II	1 A
		IA	akute Erkrankung/Relaps	II	1 B
		TPA	chronische Erkrankung	III	2 B
		IA	chronische Erkrankung	III	2 B
	Myasthenia gravis (MG)	TPA/IA	akute, kurzfristige Therapie	I	1 B
		TPA/IA	langfristige Therapie	II	2 B
	Neuromyelitis optica Spektrumerkrankungen (NMOSD)	TPA	akute Erkrankung/Relaps	II	1 B
		IA	akute Erkrankung/Relaps	II	1 C
	N-Methyl-D-Aspartat (NMDA) Rezeptor AK Enzephalitis	TPA/IA		I	1 C
	paraproteinämische demyelinisierende Neuropathie, chronisch erworbene demyelinisierende Polyneuropathie	TPA	IgG/IgA/IGM	I	1 B
		TPA	Anti-MAG-Neuropathie	III	1 C
TPA		multiples Myelom	III	2 C	
TPA		multifokale motorische Neuropathie	IV	1 C	

Tabelle 2-IV: neurologische Indikationen; modifiziert aus (27)

Die Indikationen für IA oder PA sind nahezu deckungsgleich (22). Jedoch liegen zum PA mehr Studien vor, da es sich um das ältere extrakorporale Behandlungsverfahren handelt.

2.5 Komplikationen

Grundsätzlich sollte jeder Entscheidung zur therapeutischen Apherese eine Nutzen-Risiko-Analyse vorausgehen. Die Mortalität bezogen auf alle Indikationen beträgt bei therapeutischer Apherese 0,05%. Allerdings muss berücksichtigt werden, dass die Todesfälle bei schwerstkranken Patienten eintraten und die Apheresetherapie nur bedingt als ursächlich angesehen werden kann (54). Die Komplikationen lassen sich nach technischen und medizinischen Gesichtspunkten unterteilen (2).

Technische Komplikationen können in ähnlicher Weise bei der IA und dem PA eintreten. So sind als verfahrenstechnische Nebenwirkungen der Verschluss des Plasmafilters, defekte Schlauchsysteme, mechanische Hämolyse, Luft- und Gerinnungsembolien zu nennen. Diese lassen sich jedoch durch den hohen Sicherheitsstandard der Behandlungsgeräte sowie sachgerechter Anwendung unter adäquater Antikoagulation vermeiden (15). Weitere technische Komplikationen sind die Komplikationen bei Legen des Gefäßzugangs wie Blutungen, Pneumothorax, Fehllagen des Katheters, Thromben und Katheter-assoziierte Sepsis. Unter sonographische Kontrolle der Katheteranlage lässt sich die Häufigkeit dieser Komplikationen senken (55).

Die unerwünschten medizinischen Nebenwirkungen beider Plasmabehandlungsverfahren können gemeinsam betrachtet werden. Inadäquate Flüssigkeitsbilanzierung kann sowohl hypo- als auch hypervolämische Kreislaufreaktionen verursachen. So führen Minusbilanzierung oder hypoonkotische Substitute, die auch gleichzeitig eine periphere Vasodilatation auslösen können, sowie vasovagale Reaktionen, zur Hypotonie. Dagegen kann eine Plusbilanzierung mit akuter Hypervolämie ein Lungenödem verursachen. Kontinuierlich arbeitende Verfahren weisen durch geringere Volumenschwankungen eine kleinere Komplikationsrate auf (25, 31, 55). Die Antikoagulation mit Citrat kann eine passagere Hypokalzämie bedingen, die die neuromuskuläre Reizübertragung mit Symptomen wie Kribbelparästhesien und Muskelkrämpfe beeinflusst (25). Weiter können Kopfschmerzen, Übelkeit und hypotone Kreislaufreaktionen auftreten. Eine Elektrolytverschiebung, vor allem des Kaliums, erklärt möglicherweise das Auftreten von Herzrhythmusstörungen bis zur Asystolie. Als toxische Wirkung des Nat-

riumcitrats ist die erhöhte Blutungsneigung aufgrund des gerinnungshemmenden Effektes und das, vor allem bei renal vorbelasteten Patienten, Entstehen einer metabolischen Alkalose zu nennen (18). Als Prophylaxe ist eine Infusion mit Calciumgluconat oder eine systemische Antikoagulation mit Heparin möglich (55). Bei schon zuvor anämischen Patienten kann durch das vorübergehende Defizit an Erythrozyten, die sich im extrakorporalen Verfahren befinden, eine Substitution notwendig sein (15). Außerdem ist die Gefahr einer allergischen und anaphylaktischen Reaktion auf Substitutionslösungen oder Liganden und Trägermatrix der Immunadsorptionssäulen zu nennen. Zumeist äußert sich dies in Urtikaria, Schwitzen und febrilen Reaktionen, selten in dem anaphylaktischen Schock. Insbesondere bei der parallelen Gabe von ACE-Hemmern konnte ein Zusammenhang zum Auftreten von schweren Anaphylaxien beobachtet werden. Bei Risikopatienten können als vorbeugende Maßnahmen zuvor Kortikosteroide und Antihistaminika verabreicht werden (15, 19). Weiter muss der Konzentrationsabfall proteingebundener Pharmaka wie beispielsweise Vancomycin, Cyclophosphamid oder Digitoxin berücksichtigt werden. Unter Umständen kann eine Bestimmung von Medikamentenspiegel und Dosiserhöhungen hilfreich sein (18, 19). Aufgrund der Entfernung von Immunglobulinen und Komplement steigt die Infektneigung, weswegen vor Therapie eine Infektion sicher ausgeschlossen werden muss (55).

Im Speziellen stellt bei dem Plasmaaustausch der Verlust von Gerinnungsfaktoren, die zu einer disseminierten intravasalen Gerinnungsstörung führen können (Absinken Fibrinogen, Anstieg partieller Thromboplastinzeit (PTT)), eine Gefahr dar (18). Des Weiteren können bei Ersatz von Frischplasma sehr selten Infektionen wie HIV oder Hepatitis B und C übertragen werden (55).

Bei der Immunadsorption kann die Aktivierung des Bradykinin-Kallikrein-Systems zu einer vermehrten Ausschüttung von Bradykinin führen. Bei gleichzeitiger Einnahme von ACE-Hemmern wird dieser Effekt verstärkt, sodass aufgrund hoher Bradykininspiegel eine schockähnliche Symptomatik mit anhaltender Hypotension eintreten kann. Daher sind ACE-Hemmer während der Dauer der IA-Behandlung kontraindiziert und gegebenenfalls z.B. durch AT1-Rezeptorblockern zu ersetzen (18). Um eine Auskühlung des Patienten zu vermeiden, sollte das refundierte Plasma auf Körpertemperatur erwärmt sein (15).

Nebenwirkungen der Apheresetherapie können sich aber in Abhängigkeit zur zugrundeliegenden Indikation deutlich in ihrer Häufigkeit unterscheiden (20). Die therapeutische Apherese wird trotz der hier aufgeführten Komplikationen, unter der Voraussetzung der Anwendung durch Fachkundiger und Einhaltung aller erforderlicher Sicherheitsmaßnahmen als ein relativ sicheres Behandlungskonzept verstanden (56). Anschließend folgt eine Übersicht über die Häufigkeit von Komplikationen bei Apheresen im Allgemeinen.

Symptom	Prozent
Urtikaria	0,7-12
Parästhesie	1,5-9
Muskelkrämpfe	0,4-2,5
Schwindel	< 2,5
Kopfschmerzen	0,3-5
Übelkeit	0,1-1
Hypotension	0,4-4,2
Angina pectoris	0,03-1,3
Arrhythmien	0,1-0,7
Anaphylaxie	0,03-0,7
Rigor	1,1-8,8
Hyperthermie	0,7-1,0
Bronchospasmus	0,1-0,4
epileptischer Anfall	0,03-0,4
Lungenversagen	0,2-0,3
Kardiale Ischämie	0,1
Myokardinfarkt	0,1-1,5
Metabolische Alkalose	0,03
DIC	0,03
Cerebrale Ischämie	0,03-0,1
Hepatitis	0,7
Hämorrhagie	0,2
Hypoxämie	0,1
Lungenarterienembolie	0,1
Gefäßzugang-assoziiert	
Thrombose/Blutung	0,02-0,7
Infektion	0,3
Pneumothorax	0,1
Materialdefekt	0,08-4

Tabelle 2-V: Komplikationen der Apherese; modifiziert aus (54)

2.6 Fragestellung und Zielsetzung

Plasmapherese und Immunadsorption finden in der Neurologie bei unterschiedlichsten Indikationen Anwendung, insbesondere wenn eine antikörpervermittelte Pathogenese angenommen wird (49). Obwohl gegenwärtig einige Studien über beide Behandlungsverfahren vorliegen, ist deren Vergleich aufgrund zahlreicher variabler Faktoren, wie beispielsweise Bindungskapazität und Spezifität der Liganden, Adsorptionstechniken, Austauschvolumina, Wahl des Substituts, Häufigkeit der Anwendung, Krankheitsstadium und Begleitmedikation, nur schwierig möglich (26). Bei geringer Inzidenzrate einzelner Erkrankungen und unterschiedlichen Anwendungsweisen der Plasmabehandlungen konnte bisher für viele Indikationen häufig nicht gezeigt werden, welches Verfahren die bessere Wirksamkeit aufweist (49). Oft ist der Wirksamkeitsnachweis einer Plasmabehandlung durch unterschiedliche, spontane Krankheitsverläufe oder eine weitere immunsuppressive Therapie zusätzlich erschwert. Überdies erschweren geringe Fallzahlen, ethische Vertretbarkeit und hohe Kosten die Durchführung randomisierter kontrollierter Studien (26).

Ziel der folgenden Studie ist es, die absolute Menge der entfernten Immunglobuline (IgG, IgA, und IgM) für die Plasmapherese und Immunadsorption retrospektiv aus den Behandlungsprotokollen in den Krankenakten zu ermitteln und zu vergleichen. Um eine Vergleichbarkeit der Immunadsorption und Plasmapherese zu gewährleisten, wird zusätzlich zu der absoluten Menge die prozentuale Immunglobulinreduktion bezogen auf die Serumkonzentration analysiert. Darüber hinaus ist die in der Klinik Regensburg über den Beobachtungszeitraum bestehende verwendete methodische Standardisierung beider Plasmabehandlungsverfahren eine Grundvoraussetzung, um die Behandlungseffektivität anhand des entfernten Immunglobulins abzubilden. In einem weiteren Schritt soll retrospektiv der klinische Verlauf bei den verschiedenen Indikationen untersucht werden, ob sich trotz geringer Fallzahl ein Unterschied im Outcome zwischen der Plasmapherese und der Immunadsorption abzeichnet.

3 Material und Methoden

3.1 Studiendesign und Patientenauswahl

Bei der durchgeführten Studie handelt es sich um eine retrospektive Datenerhebung und Analyse. Der Erhebungszeitraum der Studie begann im Jahr 2014. Im Zeitraum von 2014-2017 wurden 78 Patienten eingeschlossen, die aufgrund immunologisch vermittelter Erkrankungen in der neurologischen Klinik der Universität Regensburg, am Bezirksklinikum Regensburg, behandelt wurden. Von diesem Patientenkollektiv entsprachen alle 78 Patienten den nachfolgenden Einschluss- und Auswertungskriterien. Alle Patienten erfüllten die Therapieindikationen zur Apherese nach aktuellen Leitlinien und wurden unabhängig von Alter, Geschlecht und medikamentöser Vorbehandlung in die Studie aufgenommen. Ein Großteil der behandelten Patienten befand sich entweder in gegenüber einer konservativen Therapie refraktären Situationen oder in einem akutem Krankheitsschub. Die Einwilligungserklärung zu der jeweiligen Behandlung lag bei allen Patienten vor. Viele Patienten erhielten auch abhängig von ihrer Grunderkrankung eine begleitende Therapie mit Kortikosteroiden und/ oder Immunsuppressiva. Als Ausschlusskriterium für beide Verfahren gelten Infektionskrankheiten sowie im speziellen für die IA die Einnahme von ACE-Hemmern aufgrund der möglichen Bradykininbildung und für den PA bekannte Allergien gegen Fresh Frozen Plasma oder Humanalbumin.

Einschlusskriterien

- beide Geschlechter
- jedes Alter
- Behandlung mit IA oder PA zw. 2014 und 2017 in der neurologischen Abteilung der Universität Regensburg

Ausschlusskriterien

- akute Infektionskrankheit
- IA: Einnahme von ACE-Hemmern
- PA: bekannte allergische Reaktion auf HA oder FFP

Tabelle 3-1: Übersicht über Ein- und Ausschlusskriterien der Apheresetherapie

3.2 Klinische Daten

Zu jedem Patienten wurden allgemeine, Krankheits- und Apherese bezogene Daten erfasst. Hierfür diente vor allem die Papier- und die elektronische Krankenakte (NE-XUS medicare/ KIS) des jeweiligen Patienten mit Untersuchungsbefunden, Laboruntersuchungen, Verlaufsberichten und Arztbriefen als Grundlage. Eine Übersicht stellt der nachfolgende Prüfplan dar.

Parameter
Allgemeine Daten
Patienten-ID
Geschlecht
Alter
Körpergröße
Körpergewicht
Krankheitsbezogene Daten
Diagnose
Verfahrens (IA oder PA)
Zyklus (Anzahl der Apheresezyklen)
Datum der Aufnahme
Datum der Entlassung
Symptombdauer vor Behandlungsbeginn
Hauptsymptom vor Behandlung
Hauptsymptom nach Behandlung
Funktionale Besserung
Apheresebezogene Daten pro Behandlung
Verfahren (IA oder PA)
Anzahl der Behandlungseinheiten
Behandlungsdatum
Katheter
Komplikationen
Säulenummer (nur IA)
Zyklenzahl (nur IA)
Filtriertes Plasmavolumen (nur IA)
Substitut (nur PA)
Ausgetauschtes Plasmavolumen (nur PA)
IgG Serum vor Behandlung
IgA Serum vor Behandlung
IgM Serum vor Behandlung
IgG Serum nach Behandlung
IgA Serum nach Behandlung
IgM Serum nach Behandlung
IgG Fraktion nach Behandlung
IgA Fraktion nach Behandlung
IgM Fraktion nach Behandlung
IgG Menge entfernt
IgA Menge entfernt
IgM Menge entfernt

Tabelle 3-II: Prüfplan

3.3 Apherese-Modalitäten

3.3.1 Geräte

Für den Plasmaaustausch wurde das Gerät der Firma Fresenius Medical Care COM.TEC® verwendet. Dies ist ein Blutzellseparator, der auf dem Trennungsprinzip der Zentrifugation beruht. Außerdem zeichnet sich dieses Gerät durch ein kontinuierliches Verfahren aus, welches einer automatischen Steuerung und Überwachung unterliegt (57).

Bei der Immunadsorption wurde in einem ersten Kreislauf wie bei dem Plasmaaustausch die Separation mit COM.TEC® durchgeführt. Das separierte Plasma wurde dann mit Hilfe des ADAorb®-Gerätes der Firma Medicap in einem zweiten Kreislauf alternierend über ein mit Protein A versehenes Säulenpaar geleitet (58). Hierfür wählte man den Adsorber Immunosorba® und das Schlauchsystem DB04® der Firma Fresenius Medical Care.

3.3.2 Behandlungsdurchführung

Für die Apherese wurde jedem Patienten ein Shaldon-Katheter gelegt. Dieser doppel-lumige, zentralvenöse Zugang wurde meist in die V. jugularis interna, in einigen wenigen Fällen in die V. femoralis eingeführt. Methodisch bedingt wurde von einer gleichen Wirksamkeit des Zugangs in zentralen Venen ausgegangen. Damit die Reduktion des Immunglobulinspiegels verfolgt werden konnte, wurde bei dem Patienten jeweils vor und nach der Behandlung Blut zur Bestimmung der IgG-, IgA- und IgM-Konzentrationen im Serum abgenommen. Während der Behandlung erfolgte eine engmaschige Überwachung und Visitierung des Patienten. Nach 30 Minuten und nach einer Stunde erfolgten Blutgas- sowie Calcium-Kontrollen. Zusätzlich wurden täglich bei allen therapierten Patienten Quick, INR, PTT, Fibrinogen und CRP kontrolliert. Der Anteil der anfallenden, eluierten Antikörper und Immunkomplexe, der mit Spüllösung in einem separaten Beutel bei der IA gesammelt wird, nennt sich Fraktion. Aus diesem wurde

ebenfalls nach jeder Behandlung die Konzentration an IgG, IgA und IgM im Labor bestimmt, um in einem zweiten Schritt die absolute Menge an eliminierten Immunglobulinen errechnen zu können. Hierfür diente die Formel: Ig (absolute Menge in g) = Ig-Fraktion (g/l) * 0,120 l * Zyklenzahl als Grundlage. Die absolute Menge an entfernten Immunglobulinen bei dem Plasmaaustausch ergab sich aus der Konzentration und dem Volumen des entfernten Plasmas nach folgender Berechnung: Ig (absolute Menge in g) = ((behandeltes Plasmavolumen in ml) / 1000) * Ig-Fraktion (g/l). Die Behandlungen sind in der Regel an aufeinanderfolgenden Tagen durchgeführt worden. Im Falle von Komplikationen wie Abfall des Quick als Maß der plasmatischen Gerinnung oder Anstieg des CRP als Parameter einer Infektion wurde das Intervall zwischen den Behandlungen verlängert.

3.3.3 Behandlungsvolumina

Das Plasmavolumen hängt von den Parametern Geschlecht, Gewicht, Größe und Hämatokrit ab. Es lässt sich mit dieser Formel: Plasmavolumen (l) = 0,065 * kg KG * (1 - Hämatokrit) näherungsweise berechnen (22, 59).

Solange es die Gerinnungs- beziehungsweise Entzündungssituation erlaubte (Fibrinogen > 100mg/dl, PTT < 50sec, Quick > 50%, CRP < 20mg/l), wurde bei dem PA das einfache Plasmavolumen ersetzt. Dies erreichte man meist bei einer Behandlungszahl von 5 bis 7 Tagen (49). Als Substitut wurde 5% Humanalbumin verwendet. Als Behandlungsparameter wurden in das Gerät COM.TEC® die Patientendaten, Geschlecht, Gewicht, Größe und Hämatokrit eingegeben. Der Blutfluss wurde mit 60ml/min bei einfachem Plasmavolumen eingestellt. Das Citrat-Blutverhältnis wurde mit 1:12 bei einem Fluss von 2,5ml/min gewählt.

Bei einer Immunadsorptionsbehandlung wurde das 2,5-fache Plasmavolumen behandelt. Der Behandlungszyklus endete erst, wenn die Immunglobulinspiegel im Serum auf etwa ein Zehntel des Ausgangswertes abgefallen waren, sodass ca. ca. 4-7 IA-Behandlungen pro Zyklus erfolgten. Die zuvor beschriebenen Patientendaten mussten ebenfalls in das Gerät COM.TEC® eingegeben werden. Der Blutfluss lag ebenfalls bei

60ml/min, der Citratfluss bei 2,5ml/min (Verhältnis 1:23). Die Zentrifugenumdrehung wurde von 2200 auf 2000U/min reduziert. Der Plasmafluss war auf 30ml/min festgelegt. Nach ausreichender Plasmaproduktion startete die Adasorb® Behandlung. Das Ladevolumen betrug 250ml. Das zu behandelnde 2,5-fache Plasmavolumen wurde anhand der Zyklenzahl eingestellt.

Behandlungsdatum: _____

Bitte alle mit * gekennzeichneten Felder ausfüllen

Geschlecht (w / m) *	w
Körpergröße (cm) *	170
Körpergewicht (kg) *	67
Aktueller Hkt-Wert* (%)	33
Pat. - Plasmavolumen:	2986 ml
Fkt. x Pat. Plasmavol.:	2
Soll- Plasmabehandlungsvolumen	5973

ADAsorb

Plasmavolumen		Zyklusvolumen	Plasmafluss	ca. Anzahl d. Zyklen	ca. Behndl.-Zeit (h:mm)
(x-fache)	in ml	in ml	in ml / Minute		
2,5	7466	250	30	30	4:08

Abbildung 3-1: Plasmavolumenrechner nach Sprenger et al.; aus (59, 60)

3.4 Dokumentation

Die Dokumentation der Plasmaaustauschbehandlungen erfolgte sowohl in der Patientenakte, im Blutbuch der betreffenden Station als auch in einem parallel dazu geführten Logbuch. Die IA wurde in einem separaten Protokoll dokumentiert.

ZENTRUM:	Behandlungsprotokoll ADAsorb mit Zentrifuge
-----------------	--

Patientendaten		Allgemeine Daten		Allgemeine Daten									
Name:	Geburtsdatum:	Globaffin	<input type="checkbox"/> Immunosorba	<input type="checkbox"/>	Heparin initial:		IE	Heparin kont.:		IE/h			
Behandlungsdatum:	Behandlungsnummer:	Säule 1	Ch. Nr.:	Heparin Bolus:						IE	Heparin gesamt:		IE
Gewicht vor Beh.:	kg	Gew. nach. Beh.:	kg	Säule 2	Ch. Nr.:	Start mit Säule:		<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2				
Größe	cm	Hkt:	%	DB01 Set	Ch. Nr.:	Ca - Spiegel Blut	Ca ⁺⁺ :	ml/h	Ca ⁺⁺ per os :	mg			
Patienten Plasmavolumen:	ml	DB04 Set	Ch. Nr.:	Ca ⁺⁺ gesamt :		Ca ⁺⁺ gesamt :							
Soll Plasmavolumen:	fach	ml	P1R Set	Ch. Nr.:									
Ist Plasmavolumen:	ml												
Durchgeführte Zyklen gesamt:													
				Gefäßzugang	<input type="checkbox"/> ZKV	<input type="checkbox"/> peripher venös							

Uhrzeit	RR	Puls	Blutfluss	Druck Eingang	Druck Ausgang	TMP	Plasmafluss Zentrifuge	ACD-A	Plasmafluss ADAsorb	Ladevolumen	Istvolumen	Bemerkungen
hh:min			ml/min	mmHg	mmHg	mmHg	ml/min		ml/min	ml	Plasma	

Bemerkungen:

Konservierung durchgeführt: Ja

Unterschrift:

Abbildung 3-2: Behandlungsprotokoll der Immunadsorption

3.5 Statistische Auswertung

Um einen möglichen Zusammenhang zwischen der Elimination von Immunglobulinen bei beiden Apheresen und dem klinischen Verlauf der Erkrankungen der jeweiligen Patienten analysieren zu können, wurde eine MySQL-Datenbank programmiert. Auf dieser Grundlage wurden alle Daten zusammengetragen. Anschließend erfolgte der Datentransfer in IBM SPSS Statistics 25.0. Die weitere Auswertung erfolgte in Kooperation mit dem Zentrum für klinische Studien der Universität Regensburg unter Leitung von Prof. Dr. Koller. Der vorliegende Datensatz wurde mit Hilfe deskriptiver Statistik betrachtet.

Im Allgemeinen erfolgte die Analyse bei kontinuierlichen Variablen (z.B. BMI) mittels t-Test für unabhängige Stichproben und bei ordinalen Variablen (z.B. Diagnosen) anhand des Wilcoxon-Mann-Withney-U-Test. Der Pearson Chi-Quadrat-Test diente zur Auswertung nominaler Parameter wie beispielsweise das Geschlecht. Zum Aufzeigen möglicher Korrelationen zwischen Therapieverfahren und Therapieerfolg wurde der Wilcoxon-Mann-Withney-U-Test angewandt. Es wurde ein 5% Signifikanzniveau festgelegt, sodass bei p-Werten $< 0,05$ eine statistische Signifikanz angenommen werden darf.

Die Daten des Effizienzvergleichs bezogen auf die Immunglobulinreduktion wurden mittels einer einfaktoriellen Kovarianzanalyse mit der Methode (PA vs. IA) als Gruppenfaktor, der Reduktion des jeweiligen Immunglobulins als abhängige Variable und der Serumkonzentration des betreffenden Immunglobulins vor Beginn der Behandlung als Covariate analysiert. Es wurde eine ANCOVA berechnet, um zu untersuchen, ob es einen signifikanten Unterschied in der Effizienz des Therapieverfahrens abhängig von der Immunglobulinreduktion nach der ersten durchgeführten Behandlung beziehungsweise nach einem Behandlungszyklus aufgezeigt werden konnte. Die Bedingungen zur Durchführung einer Varianzanalyse wurden, wie nachfolgend beschrieben, bei allen durchgeführten ANCOVA's überprüft. Mittels Histogramms erfolgte die Überprüfung der Normalverteilung. Bei den Ausreißern des Datensatzes (anhand Box-Plots beurteilt) handelte es sich um Echte, sodass diese im Datensatz beibehalten werden

konnten. Gemäß den durchgeführten Levene-Tests durfte Varianzenhomogenität angenommen werden. Bei der Anpassung des Konfidenzintervalls wurde LSD, Least Significant Difference, ausgewählt. Die Gesamtzahl N der IA und des PA kann sich in der angewendeten statistischen Auswertung unterscheiden, da zum Teil nicht alle Behandlungsparameter vollständig erfasst werden konnten. Statistische Zusammenhänge beweisen keine Kausalität. Sie können mögliche vorhandenen Korrelationen der Daten aufzeigen. Die gefundenen Zusammenhänge der Immunglobulinreduktion zwischen den Behandlungsverfahren sind sehr wahrscheinlich aber letztendlich nicht absolut belegt.

3.6 Ethik

Das Studienprotokoll wurde von der Ethikkommission der Universität Regensburg genehmigt (Antragsnummern: 18-1180-104). Das schriftliche Einverständnis zu der jeweiligen Apheresetherapie, IA und PA, liegt in den betreffenden Patientenakten vor.

4 Ergebnisse

4.1 Patientenpopulation

Es wurden insgesamt 78 Patienten in die Studie eingeschlossen und retrospektiv analysiert. Bei 28 Patienten erfolgte ein Plasmaaustausch und bei 50 Patienten eine Immunadsorption. 40 Patienten waren weiblich und 38 männlich. Das Patientenalter lag im Median bei 45,5 Jahren mit einem Interquartilsabstand von 31 Jahren. Die Patienten wurden im Median für 8,5 Tage (Interquartilsabstand 7 Tage) stationär behandelt. Während dieses Aufenthaltes wurden, ebenfalls im Median angegeben, 5 aufeinanderfolgende Behandlungen bei dem PA und 4 aufeinanderfolgende Behandlungen bei der IA durchgeführt. Bei den zugrundeliegenden Diagnosen stellte die Myasthenia Gravis den größten Anteil mit 21/78, gefolgt von der Multiplen Sklerose mit 20/78 und der Gruppe der Autoimmun-Enzephalitiden mit 15/78, dar. Die Apherese-Therapie wurde bei 13/52 der Patienten nach einer Woche Symptombdauer, bei 18/52 nach 3 Wochen, bei 15/52 nach über einem Monat und bei 6/52 sogar erst nach über 6 Monaten eingeleitet. Der Mittelwert des behandelten bzw. ausgetauschten Plasmavolumens nach einer Behandlungseinheit lag bei dem PA bei 2719ml (SD = 411) und bei der IA bei 7926ml (SD = 1685). Nach einem abgeschlossenen Zyklus konnten im Mittel bei dem PA 12692ml (SD = 3296) ausgetauscht und bei der IA 31644ml (SD = 8809) gefiltert werden. 52% der Patienten verzeichneten ein gutes Therapieansprechen mit nahezu vollständiger Rückbildung der Symptomatik. Bei 30% der Fälle verbesserte sich die Symptomatik nur leicht und in lediglich 18% führte die Therapie zu keiner Verbesserung oder Kontrolle der im Vordergrund stehenden Symptomatik. Die nachfolgende Tabelle dient zur Übersicht über das Patientenkollektiv unter Aufspaltung in die beiden Interventionsgruppen PA und IA.

Parameter	Gesamt (n = 78)	PA (n = 28; 36%)	IA (n = 50; 64%)	p-Wert
Geschlecht				0,474 ¹
weiblich	40/78 (51%)	15/28 (54%)	25/50 (50%)	
männlich	38/78 (49%)	13/28 (46%)	25/50 (50%)	
Alter (Jahre - Median, 1. und 3. Quartil)	45,50 (30-61)	42 (27-58)	46 (31-62)	0,33 ²
BMI (kg/m ² - Mittelwert, SD)	25 ± 5	22 ± 2	25 ± 5	
Diagnose-Subgruppen				
Myasthenia gravis	21/78 (27%)	4/28 (14%)	17/50 (34%)	
Multiple Sklerose	20/78 (26%)	11/28 (39%)	9/50 (18%)	
Autoimmun-Enzephalitis	15/78 (19%)	3/28 (11%)	12/50 (24%)	
Neuritis nervi optici	8/78 (10%)	3/28 (11%)	5/50 (10%)	
Stiff-Person-Syndrom	4/78 (5%)	2/28 (7%)	2/50 (4%)	
Polyneuritis	3/78 (4%)	1/28 (4%)	2/50 (4%)	
MGUS	3/78 (4%)	3/28 (11%)	0/50 (0%)	
Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankung	2/78 (3%)	1/28 (4%)	1/50 (2%)	
Polymyositis	1/78 (1%)	0/28 (0%)	1/50 (2%)	
Guillain-Barre-Syndrom	1/78 (1%)	0/28 (0%)	1/50 (2%)	
Symptombdauer vor Apherese				0,71 ²
1-6 Tage	13/52 (25%)	5/15 (33%)	8/37 (22%)	
1-3 Wochen	18/52 (35%)	4/15 (27%)	14/37 (38%)	
≥ 1 Monat	15/52 (29%)	4/15 (27%)	11/37 (30%)	
≥ 6 Monate	6/52 (12%)	2/15 (13%)	4/37 (11%)	
Stationärer Aufenthalt (Tage – Median, 1. und 3. Quartil)	8,5 (6-13)	8 (7-15)	9 (5-32)	0,54 ²
Behandlungsanzahl (Tage - Median, 1. und 3. Quartil)	4 (4-5)	5 (5-5)	4 (4-5)	< 0,01 ²
Funktionale Besserung				0,30 ³
Ja, gute Besserung	35/67 (52%)	13/23 (57%)	22/44 (50%)	
Ja, leichte Besserung	20/67 (30%)	7/23 (30%)	13/44 (30%)	
Keine Besserung	12/67 (18%)	3/23 (13%)	9/44 (21%)	
Behandeltes Plasmavolumen je Behandlungseinheit (ml – Mittelwert, SD)	5964 ± 2877	2719 ± 411	7926 ± 1685	< 0,01 ²
Behandeltes Plasmavolumen je Zyklus (ml – Mittelwert, SD)	24503 ± 11726	12692 ± 3296	31644 ± 8809	< 0,01 ²

Tabelle 4-I: Übersicht über das Patientenkollektiv unter Berücksichtigung der Interventionsgruppen

¹ Berechnung nach Exakter Test nach Fisher

² Berechnung nach Mann-Whitney-U-Test

³ Zusammenhang linear-mit-linear

Zwischen den Gruppen mit PA bzw. IA behandelten Patienten ergab sich kein signifikanter Unterschied in Alter, Geschlecht, BMI, Symptombdauer vor Apherese, stationärer Aufenthalt und funktionaler Besserung der Leitsymptomatik. Jedoch unterscheiden sich die beiden Aphereseverfahren signifikant hinsichtlich der Behandlungsanzahl und des behandelten Plasmavolumens. So wurde der PA im Median an fünf aufeinanderfolgenden Tagen durchgeführt und die IA nur an vier Tagen ($p < 0,01$). Nach einer Behandlungseinheit wurde bei der IA das 2,9-fache Plasmavolumen bezogen auf das bei dem PA ausgetauschten Volumens behandelt (7926ml bei der IA versus 2719ml bei dem PA). Das 2,5-fache Plasmavolumen wurde durchschnittlich bei der IA bezogen auf den PA nach einem abgeschlossenen Zyklus behandelt. Bei den filtrierten Plasmavolumina lagen zwischen IA und PA nach einer Behandlungseinheit und nach einem Zyklus Signifikanzen von $p < 0,01$ vor.

4.2 Vergleich der Immunglobulinreduktion

Nach der Darstellung des Patientenkollektivs soll nun auf den Schwerpunkt dieser Arbeit, den Vergleich der Effizienz beider Therapieverfahren in Bezug auf die Immunglobulinreduktion eingegangen werden. Die Auswertung der Reduktion der jeweiligen Immunglobulinklassen IgG, IgA und IgM erfolgte getrennt voneinander. Es wurde sowohl die absolute Menge wie auch die Konzentration (Immunglobulinspiegel im Serum) gemessen. Die Beurteilung der Reduktion erfolgte zum einen absolut und zum anderen prozentual zu den Ausgangswerten. Die Analyse umfasste folgende zwei Beobachtungszeiträume, zum einen nach der ersten Behandlungseinheit und zum anderen nach einem gesamten Behandlungszyklus bestehend aus meist vier bis fünf Behandlungseinheiten. Es wurde eine einfaktorielle Covarianzanalyse (ANCOVA) berechnet, um zu untersuchen, ob ein signifikanter Unterschied in der Effizienz des Therapieverfahrens abhängig von der Immunglobulinreduktion nach der ersten durchgeführten Behandlung beziehungsweise einem Behandlungszyklus aufgezeigt werden konnte.

4.2.1 Effizienzvergleich der IgG-Reduktion

4.2.1.1 Reduktion nach der ersten Behandlungseinheit

Bei der Analyse nach Unterschieden in der IgG-Reduktion nach der ersten Behandlungseinheit ergaben sich folgende Ergebnisse. Bei dem PA erfolgte eine Reduktion der absoluten Menge IgG mit einem Mittelwert von 14,0g (SD = 3,90; N = 15), bei der IA von 21,7g (SD = 8,0g; N = 30). Die Effizienz des Therapieverfahrens unterschied sich statistisch signifikant im Bezug zu der absoluten Menge der IgG-Reduktion nach der ersten Behandlung ($F(1, 42) = 22,64; p < 0,001$). 68,1% der Streuung der IgG-Werte um den Gesamtmittelwert konnte durch die Therapiemethode erklärt werden (korrigiertes R-Quadrat).

Der Mittelwert der Reduktion der IgG-Serumkonzentrationen betrug bei dem PA 5,3g/l (SD = 1,9; N = 19) und bei der IA 7,4g/l (SD = 3,3; N = 28). Dies entsprach bei dem PA einer prozentualen Reduktion von 52,6% und bei der IA von 65,3%. Es konnte ein statistisch signifikanter Unterschied im Hinblick auf die Effizienz des Therapieverfahrens unter Berücksichtigung der IgG-Serumkonzentrationen bewiesen werden ($F(1,44) = 21,55; p < 0,001$). 89,5% der Streuung der IgG-Werte um den Gesamtmittelwert ließ sich durch die Therapiemethode erklären (korrigiertes R-Quadrat). Zusammengefasst ist nach der ersten Behandlungseinheit sowohl die Änderung der absoluten IgG-Menge als auch die der Serumkonzentrationen signifikant.

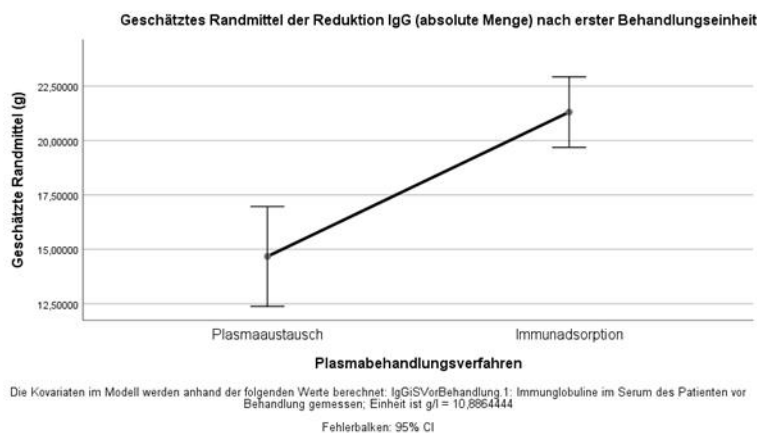


Abbildung 4-1: Geschätztes Randmittel der Reduktion IgG (absolute Menge) nach erster Behandlungseinheit

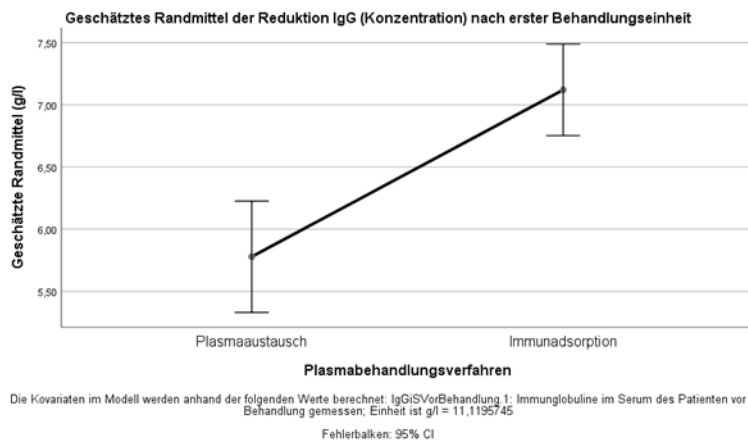


Abbildung 4-2: Geschätztes Randmittel der Reduktion IgG (Konzentration) nach erster Behandlungseinheit

4.2.1.2 Reduktion nach einem Zyklus

Die Reduktion des Immunglobulins der Klasse IgG betrug nach einem vollständigen Behandlungszyklus im Mittel bei dem PA 29,4g (SD = 13,0; N = 18) und bei der IA 40,8g (SD = 20,4; N = 32). Die Effizienz des Therapieverfahrens unterschied sich statistisch signifikant hinsichtlich der absoluten Menge der IgG-Reduktion nach einem Behandlungszyklus ($F(1, 47) = 4,91$; $p = 0,03$). 63,9% der Streuung der IgG-Werte um den Gesamtmittelwert konnte durch die Therapiemethode erklärt werden (korrigiertes R-Quadrat).

Der Mittelwert der Reduktion der IgG-Serumkonzentrationen betrug bei dem PA 7,9g/l (SD = 3,2; N = 20) und bei der IA 9,1g/l (SD = 5,7; N = 32). Dies entsprach bei dem PA einer prozentualen Reduktion von 78,4% und bei der IA von 80,6%. Es konnte kein statistisch signifikanter Unterschied im Hinblick auf die Effizienz des Therapieverfahrens unter Berücksichtigung der IgG-Serumkonzentrationen bewiesen werden ($F(1,49) = 0,34$; $p = 0,56$). 87,9% der Streuung der IgG-Werte um den Gesamtmittelwert ließen sich durch das Therapieverfahren erklären (korrigiertes R-Quadrat). Die Reduktion der absoluten Mengen nach einem Zyklus ist im Gegensatz zu der Reduktion der Serumkonzentrationen nach einem Zyklus statistisch signifikant.

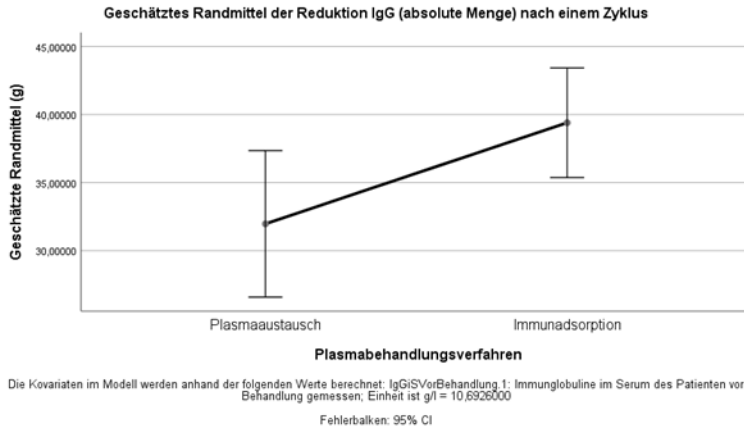


Abbildung 4-3: Geschätztes Randmittel der Reduktion IgG (absolute Menge) nach einem Zyklus

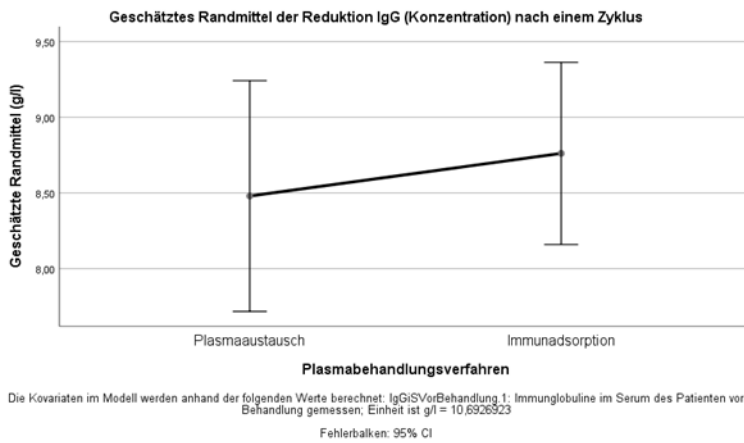


Abbildung 4-4: Geschätztes Randmittel der Reduktion IgG (Konzentration) nach einem Zyklus

4.2.2 Effizienzvergleich der IgA-Reduktion

4.2.2.1 Reduktion nach der ersten Behandlungseinheit

Nach der ersten durchgeführten Behandlungseinheit erfolgte bei dem PA im Schnitt eine Reduktion der IgA um 2,7g (SD = 2,8; N = 15) und bei der IA im Schnitt um 1,0g (SD = 0,4; N =30). Abhängig von der IgA-Reduktion bestand ein signifikanter Unterschied in den Therapiegruppen (F (1,42) = 34,19; p < 0,001). Das Streuungsmaß um den Gesamtmittelwert wurde in 74,0% durch die Therapiegruppen erklärt.

Die IgA-Konzentrationen senkten sich nach der ersten Behandlung im Durchschnitt um 1,0g/l (SD = 0,6; N = 19) bei dem PA und um 0,6g/l (SD = 0,3; N = 28) bei der IA. Prozentual entsprach dies bei ersterem 53,3% und bei dem zweiten Verfahren 26,6%. Es wurde also ein signifikanter Unterschied zwischen den Therapiemethoden aufgezeigt (F (1,44) = 68,90; p < 0,001). Mit 85,6% ließ sich die Streubreite um den Gesamtmittelwert durch die Interventionsgruppe erklären. Die Ergebnisse zeigen nach der ersten Behandlungseinheit signifikante Unterschiede zwischen dem PA und der IA in der IgA-Reduktion bezogen auf die absolute Menge wie auch die Konzentration.

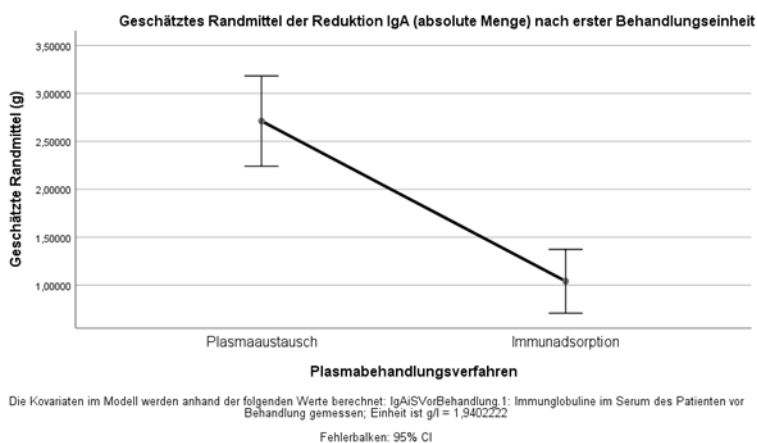


Abbildung 4-5: Geschätztes Randmittel der Reduktion IgA (absolute Menge) nach erster Behandlungseinheit

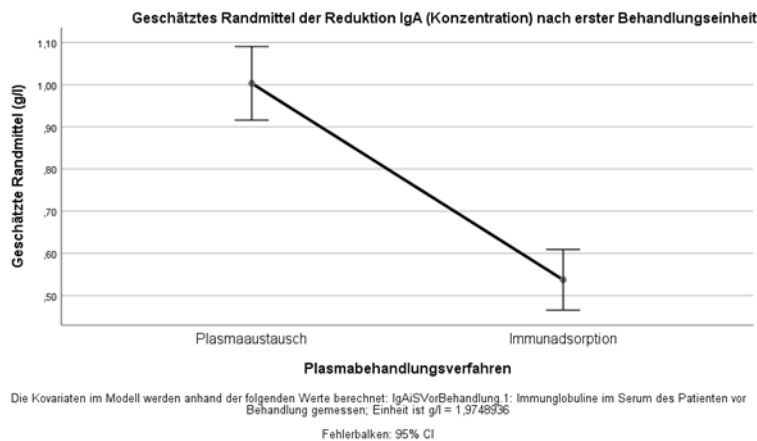


Abbildung 4-6: Geschätztes Randmittel der Reduktion IgA (Konzentration) nach erster Behandlungseinheit

4.2.2.2 Reduktion nach einem Zyklus

6,2g (SD = 7,9; N = 18) Immunglobulin der Klasse IgA konnten im Mittel bei dem PA und 2,2g (SD = 1,0; N = 32) IgA konnten bei der IA nach einem gesamten Behandlungszyklus gewonnen werden. Zwischen den Interventionsgruppen ergab sich abhängig von der IgA-Reduktion ein statistisch signifikanter Unterschied ($F(1,47) = 22,97$; $p < 0,001$). Das Streuungsmaß um den Gesamtmittelwert konnte durch die Therapiemethode in 67,0% erklärt werden (korrigiertes R-Quadrat).

Bei dem PA reduzierte sich im Schnitt die IgA-Konzentration um 1,5g/l (SD = 1,0; N = 20) und bei der IA um 0,9g/l (SD = 0,5; N = 32). Dies entsprach einer IgA-Elimination von 75,0% bei dem PA und von 43,5% bei der IA. Ein signifikanter Unterschied konnte zwischen den Therapiegruppen abhängig von der Reduktion der IgA-Konzentration aufgezeigt werden ($F(1,49) = 90,29$; $p < 0,001$). 94,5% der Verteilung um dem Gesamtmittelwert konnten durch die Interventionsgruppe erklärt werden. Die Reduktionswerte in der absoluten IgA-Menge wie in den Konzentrationen unterschieden sich nach abgeschlossenem Zyklus deutlich.

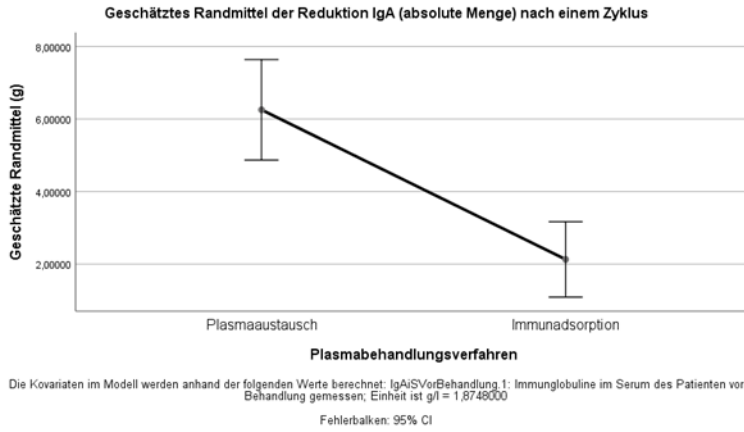


Abbildung 4-7: Geschätztes Randmittel der Reduktion IgA (absolute Menge) nach einem Zyklus

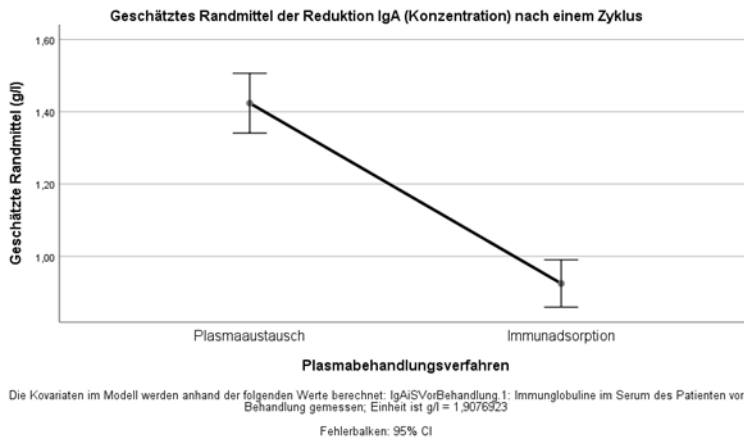


Abbildung 4-8: Geschätztes Randmittel der Reduktion IgA (Konzentration) nach einem Zyklus

4.2.3 Effizienzvergleich der IgM-Reduktion

4.2.3.1 Reduktion nach der ersten Behandlungseinheit

Nach der ersten Behandlungseinheit zeigte sich bei dem PA ein Mittelwert von 1,9g (SD = 1,3; N = 15) in der IgM-Reduktion und bei der IA von 1,5g (SD = 1,0; N = 30). In Abhängigkeit zur IgM-Elimination konnte kein statistisch signifikanter Unterschied in den Therapiegruppen aufgezeigt werden ($F(1,42) = 0,86$; $p = 0,359$). Das Streuungsmaß um den Gesamtmittelwert begründete sich mit 69,9% durch die Interventionsgruppen.

Der Mittelwert für die Reduktion der IgM-Konzentration betrug bei dem PA 1,0g/l (SD = 0,7; N = 19) und bei der IA 0,7g/l (SD = 0,4; N = 28). Das entsprach bei dem PA einer prozentualen Reduktion von 57,4% und bei der IA 45,4%. Für die Therapiemethoden konnten hinsichtlich der IgM-Reduktion ein statistisch signifikanter Unterschied aufgezeigt werden ($F(1,44) = 12,20$; $p = 0,001$). Die Verteilung um den Gesamtmittelwert konnte mit 91,0% durch die Therapiegruppen erklärt werden. Zusammengefasst ist nach der ersten Behandlungseinheit nur die Änderung der IgM-Serumkonzentrationen signifikant.

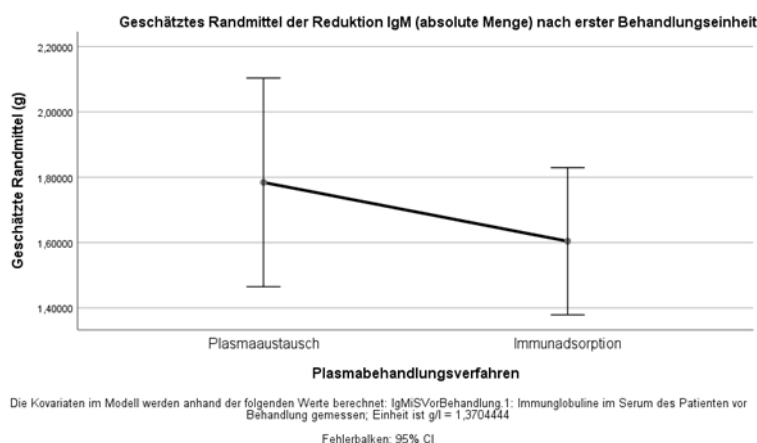


Abbildung 4-9: Geschätztes Randmittel der Reduktion IgM (absolute Menge) nach erster Behandlungseinheit

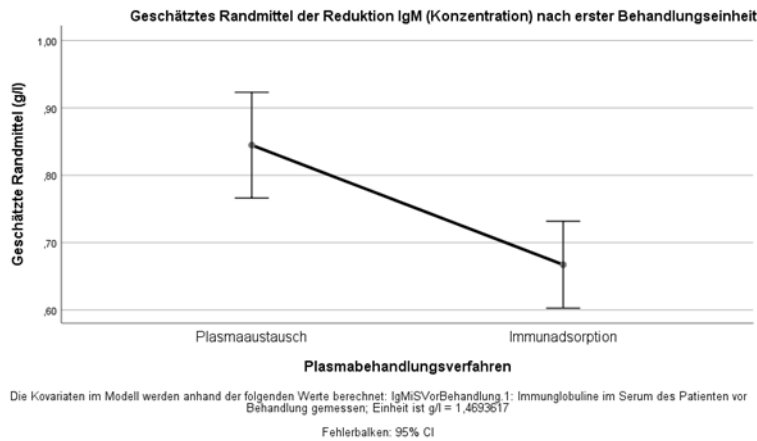


Abbildung 4-10: Geschätztes Randmittel der Reduktion IgM (Konzentration) nach erster Behandlungseinheit

4.2.3.2 Reduktion nach einem Zyklus

Bei dem PA reduzierten sie die IgM im Mittel um 4,1g (SD = 3,8; N = 18) und bei der IA um 2,4g (SD = 1,8; N = 32). Für die Therapiegruppen konnte in Abhängigkeit zur IgM-Elimination kein statistisch signifikanter Unterschied aufgezeigt werden ($F(1,47) = 2,43$; $p = 0,126$). Das Maß der Streuung um den Gesamtmittelwert ließ sich in 76,9% durch die Therapiegruppen begründen.

Im Durchschnitt senkten sich die IgM-Konzentrationen bei dem PA um 1,4g/l (SD = 1,0; N = 20) und bei der IA um 0,9g/l (SD = 0,7; N = 32). Dies entsprach einer anteiligen Reduktion von 84,2% bei dem PA und 67,1% bei der IA. Es ergab sich ein signifikanter Unterschied abhängig von der IgM-Reduktion zwischen den Therapiemethoden ($F(1,49) = 17,17$; $p < 0,001$). 96,2% der Verteilung um den Gesamtmittelwert waren durch die Therapiegruppen erklärbar. Die Reduktion der IgM-Konzentrationen nach einem Zyklus ist im Gegensatz zu der Reduktion der absoluten Menge statistisch signifikant.

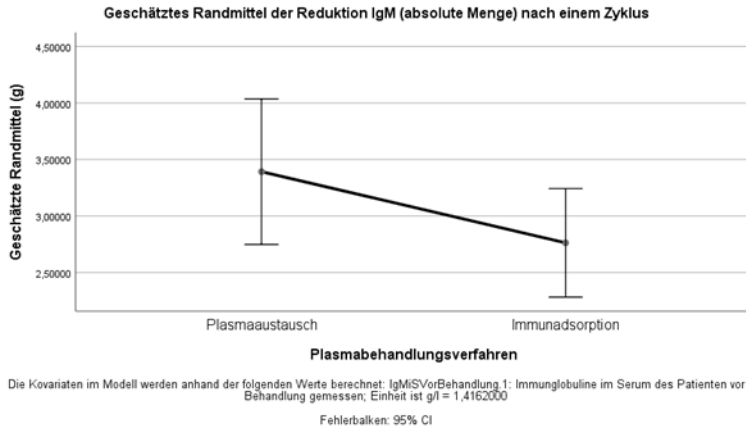


Abbildung 4-11: Geschätztes Randmittel der Reduktion IgM (absolute Menge) nach einem Zyklus

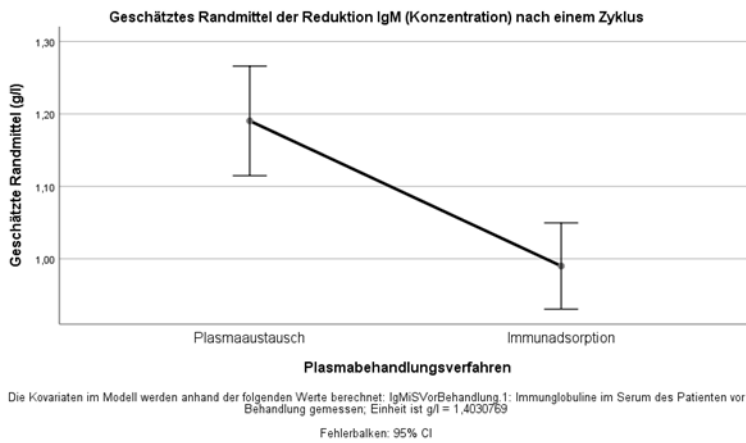


Abbildung 4-12: Geschätztes Randmittel der Reduktion IgM (Konzentration) nach einem Zyklus

4.2.4 Effizienz der IgG-Reduktion in Subgruppen nach Diagnose

4.2.4.1 Reduktion nach der ersten Behandlungseinheit

Nach der ersten Behandlungseinheit verzeichnete der PA in der Subgruppe Myasthenie eine durchschnittliche Senkung der IgG um 18,2g (SD = 7,3; N = 3) und in der Subgruppe MS um 11,9g (SD = 1,6; N = 6). Bei der IA lag im Schnitt die Reduktion in der Gruppe der Myasthenie bei 22,3g (SD = 4,7; N = 11) und in der der MS bei 19,2g (SD = 3,4; N = 5). Hinsichtlich der Therapieverfahren unter der Berücksichtigung der IgG-Reduktion und Diagnose gab es keinen signifikanten Unterschied ($F(1/19) = 0,03$; $p = 0,88$). Ebenfalls ergaben sich in den Subgruppen Myasthenie ($F(1,19) = 4,32$; $N = 0,05$) und Multiple Sklerose ($F(1,19) = 6,05$; $p = 0,02$) keine Signifikanzen. In der absoluten IgG-Reduktion konnte bezüglich der Diagnosen Myasthenie und MS zwischen den Aphereseverfahren kein Unterschied gefunden werden.

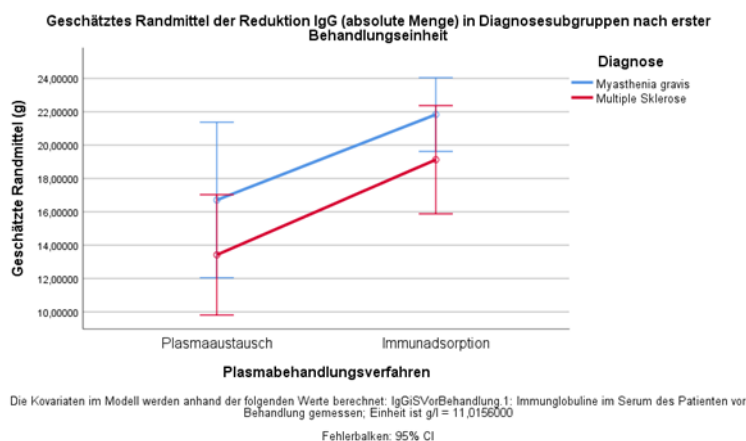


Abbildung 4-13: Geschätztes Randmittel der Reduktion IgG (absolute Menge) in Diagnosesubgruppen nach erster Behandlungseinheit

Die Reduktion der Konzentration nach einer Behandlung erfolgte im Mittel bei dem PA für die Myasthenie um 7,8g/l (SD = 3,2; N = 3) und für die MS um 4,3g/l (SD = 0,6; N = 8). Bei der Myasthenie senkte sich die Konzentration durchschnittlich um 58,3% und bei der MS um 53,6%. Die IA verzeichnete eine Konzentrationssenkung im Schnitt von 8,2g/l (SD = 2,3; N = 9) bei der Myasthenie und von 7,0g/l (SD = 2,5; N = 6) bei der

MS. Die prozentuale Reduktion lag für die Myasthenie im Mittel bei 67,8% und für die MS bei 68,0%. Es gab keinen signifikanten Unterschied zwischen den Interventionsgruppen unter Berücksichtigung der IgG-Reduktion und der Diagnose ($F(1,20) = 0,78$; $p = 0,39$). Es konnte kein signifikanter Unterschied in der Subgruppe der Myasthenie zwischen den Therapiegruppen aufgezeigt werden ($F(1,20) = 2,71$; $p = 0,12$). In der Subgruppe der MS gab es einen signifikanten Unterschied zwischen den Therapieverfahren ($F(1,20) = 12,54$; $p = 0,002$). So reduziert die IA bei der Diagnose Multiple Sklerose die IgG-Serumkonzentration um knapp 15% mehr als dem PA nach der ersten Behandlungseinheit. Für die Diagnose Myasthenie lässt sich solch ein Unterschied nicht im Reduktionsverhalten zwischen den beiden Aphereseverfahren nach der ersten Behandlungseinheit finden.

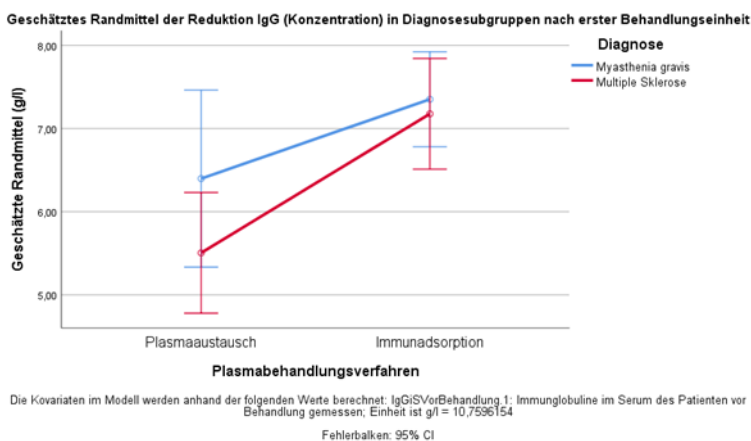


Abbildung 4-14: Geschätztes Randmittel der Reduktion IgG (Konzentration) in Diagnosesubgruppen nach erster Behandlungseinheit

4.2.4.2 Reduktion nach einem Zyklus

Die IgG-Reduktion nach einem erfolgten Behandlungszyklus wurde innerhalb der Therapiegruppen getrennt nach Diagnosen Myasthenie Gravis und Multiple Sklerose betrachtet. Der PA verzeichnete für die Myasthenie eine mittlere Reduktion von 32,9g (SD = 21,3; N = 4) und für die MS eine Reduktion von 25,7g (SD = 10,7; N = 7). Bei der IA wurde eine Reduktion in der Untergruppe Myasthenie von durchschnittlich 40,3g

(SD = 12,6; N = 11) und in der Subgruppe MS von 37,1g (SD = 6,8; N = 5) erreicht. Für die Effizienz des Therapieverfahrens in Abhängigkeit der IgG-Reduktion und der Diagnose ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied ($F(1,21) = 0,34$; $p = 0,57$). Auch innerhalb der Subgruppe Myasthenie ($F(1,21) = 2,34$; $p = 0,14$) und Multiple Sklerose ($F(1,21) = 0,40$; $p = 0,54$) lag hinsichtlich der beiden Therapieverfahren kein statistischer Unterschied vor. Zusammengefasst gibt es in der Reduktion der absoluten Menge an IgG keine statistisch relevanten Unterschiede innerhalb der Diagnose-Subgruppen zwischen den Plasmabehandlungsverfahren.

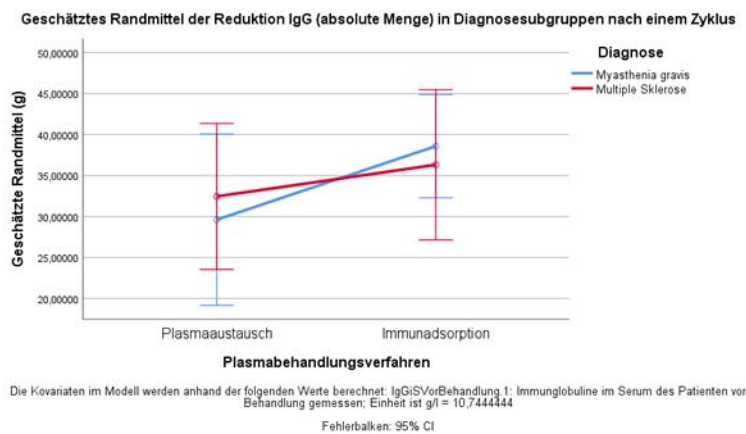


Abbildung 4-15: Geschätztes Randmittel der Reduktion IgG (absolute Menge) in Diagnosesubgruppen nach einem Zyklus

Die IgG-Konzentration senkte sich bei dem PA in der Gruppe der Myasthenie im Mittel um 9,4g/l (SD = 5,7; N = 4) und bei der MS um 6,4g/l (SD = 0,9; N = 8). Dies entsprach bei der Myasthenie einer Reduktion von 77,4% und bei der MS einer Reduktion von 79,8%. Bei der IA verzeichnete sich für die Gruppe der Myasthenie ein Mittelwert von 9,3g/l (SD = 4,8; N = 11) und für die MS ein Wert von 9,05g/l (SD = 3,51; N = 6). Dies spiegelte sich in einer prozentualen Reduktion von 80,7% in der Myasthenie-Gruppe und in einer Reduktion von 86,9% in der MS-Gruppe wider. Es gab keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Therapiegruppen unter Berücksichtigung der

IgG-Reduktion und Diagnose ($F(1,23) = 0,07$; $p = 0,79$). In den Subgruppen Myasthenie ($F(1,23) = 0,02$; $p = 0,88$) und Multiple Sklerose ($F(1,23) = 0,32$; $p = 0,58$) ergaben sich bezüglich der Aphereseverfahren keine statistisch signifikanten Unterschiede. In der Reduktion der Serumkonzentrationen an IgG gab es innerhalb der Diagnose-Subgruppen zwischen den Plasmabehandlungsverfahren keine Signifikanzen.

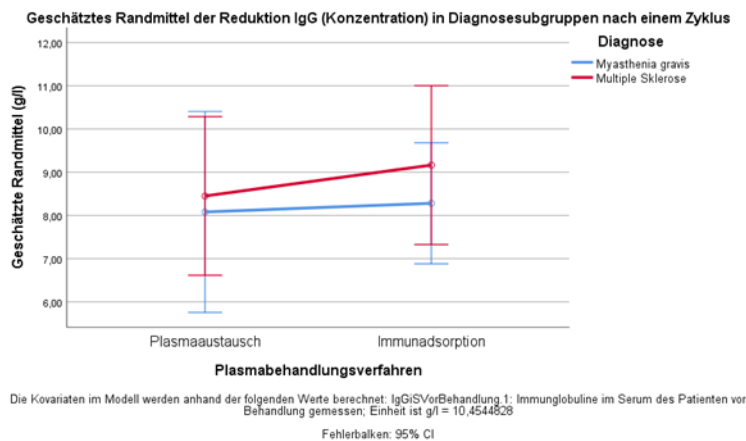


Abbildung 4-16: Geschätztes Randmittel der Reduktion IgG (Konzentration) in Diagnosesubgruppen nach einem Zyklus

4.2.5 Zusammenfassung der Ergebnisse der Ig-Reduktion

Die Immunadsorption reduzierte im Vergleich zu dem Plasmaaustausch die Immunglobulinspiegel im Serum nach der ersten Behandlungseinheit für IgG mit 65,3% zu 52,6% für IgA mit 26,6% zu 53,3% und für IgM mit 45,4% zu 57,4%. In absoluten Werten eliminierte die IA nach der ersten Behandlungseinheit 21,7g IgG, 1,0g IgA und 1,5g IgM. Der PA entzog 14g IgG, 2,7g IgA und 1,9g IgM.

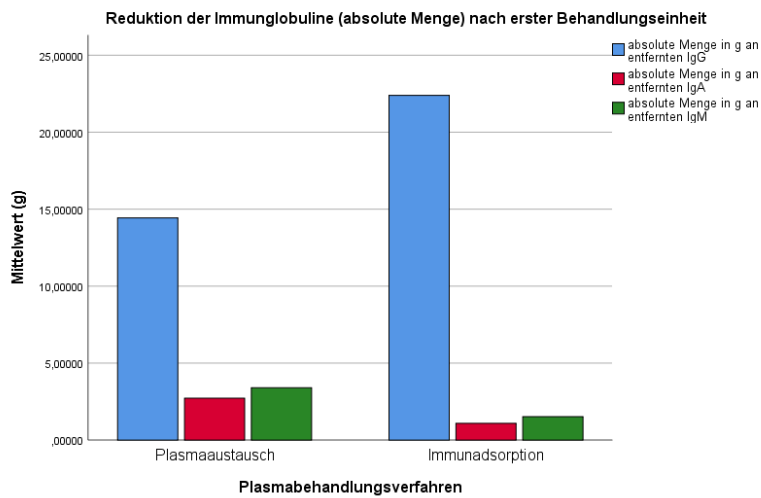


Abbildung 4-17: Immunglobulinreduktion (absolute Menge) nach erster Behandlungseinheit

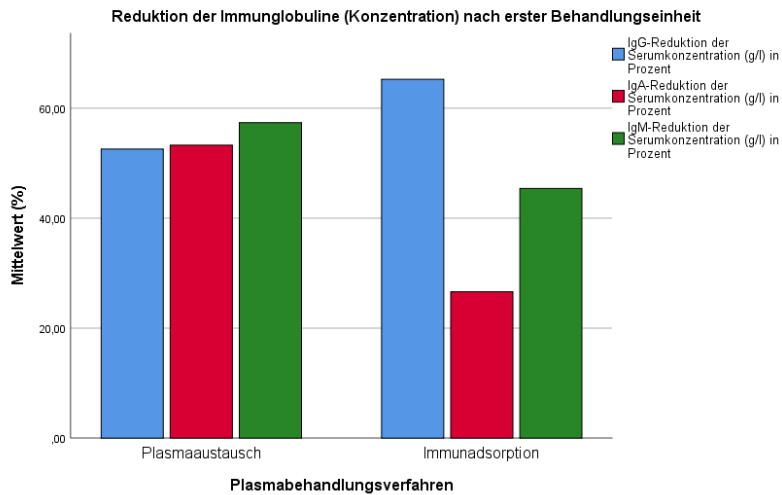


Abbildung 4-18: Immunglobulinreduktion (Konzentration in %) nach erster Behandlungseinheit

Nach einem abgeschlossenen Zyklus verzeichnete die IA für IgG eine 80,6%, für IgM 43,5% und für IgA 67,1% Absenkung. Der PA reduzierte IgG um 78,4%, IgA um 75% und IgM um 84,2%. Die IA entzog im Vergleich zu dem PA 40,8g IgG zu 29,4g, 2,2g IgA zu 6,2g und 2,4g IgM zu 4,1g.

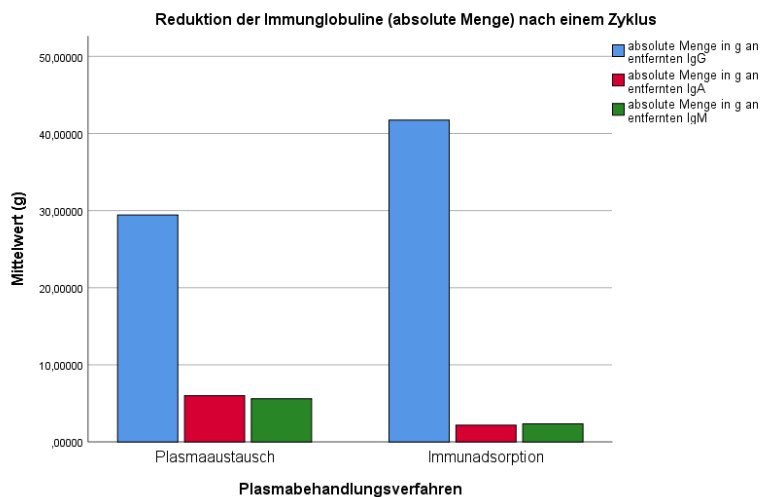


Abbildung 4-19: Immunglobulinreduktion (absolute Menge) nach einem Zyklus

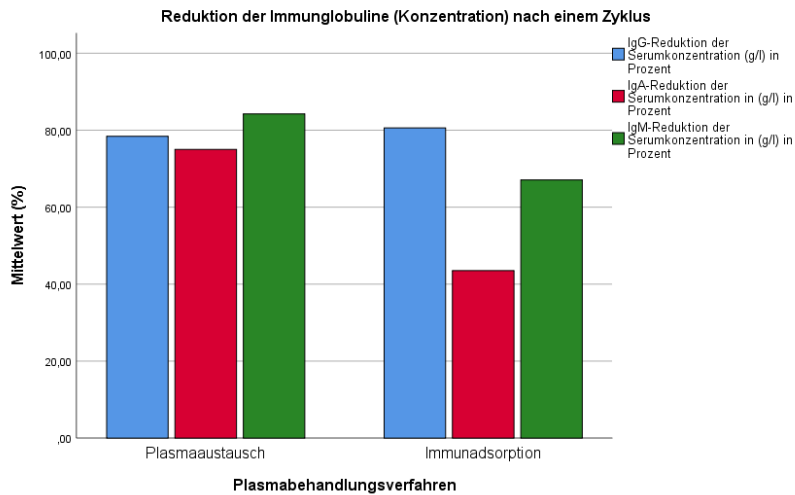


Abbildung 4-20: Immunglobulinreduktion (Konzentration in %) nach einem Zyklus

Die Immunadsorption verzeichnete signifikant die größte Reduktion der absoluten Menge an entferntem Immunglobulin G nach erster Behandlung und nach vollendetem Behandlungszyklus. Dieser Unterschied spiegelte sich nicht in den Serumkonzentrationen nach dem gesamten Behandlungszyklus wider. Der Plasmaaustausch bewies eine signifikante Überlegenheit in der Effektivität der IgA-Reduktion gegenüber der IA, sowohl bei Reduktion der absoluten Mengen als auch in der Reduzierung der Serumspiegel. Bei der IgM-Reduktion ließ sich nur bezüglich der Konzentrationen, nicht aber bei den absoluten Mengen, eine signifikant effizientere Reduktion bei Durchführung des PA aufzeigen.

4.3 Klinisches Ansprechen nach Plasmabehandlungsverfahren

Der Behandlungserfolg wurde anhand der im Vordergrund stehenden Symptomatik in drei Kategorien bemessen. Das weitgehende Erreichen des funktionellen Ausgangszustandes wurde als gutes Ansprechen definiert. Die Kategorie, leichte Besserung, fasste alle Patienten zusammen, die eine Verbesserung ihres funktionellen Zustandes erfuhren, aber gleichzeitig nicht den Ausgangszustand erreichten. Die dritte Gruppe schloss alle Patienten ein, die nicht durch eine Verbesserung ihrer Symptomatik, von der Therapie profitieren konnten.

Bei dem Plasmaaustausch konnte mit 57% (13/23) ein gutes Ansprechen, mit 30% (7/23) eine leichte Besserung und mit 13% (3/23) kein Ansprechen bei Auswertung von insgesamt 23 Patienten verzeichnet werden. Bei der IA verhielten sich die Ansprechraten bei einer Patientenzahl von insgesamt 44 Patienten folgendermaßen. Gutes Ansprechen wurde bei 50% (22/44), leichte Besserung bei 30% (9/44) und kein Therapieerfolg bei 21% (9/44) erreicht.

Ein Mann-Whitney-U-Test wurde berechnet, um zu überprüfen, ob sich der Behandlungserfolg bezogen auf das angewendete Therapieverfahren (PA oder IA) unterschied. Die Verteilungen der beiden Gruppen unterschieden sich voneinander (Kolmogorov-Smirnov $p < 0,05$). Es gab keinen signifikanten Unterschied zwischen der erreichten funktionalen Besserung zwischen Plasmaaustausch (MRang = 32,04) und Immunadsorption (MRang = 35,02), ($U = 461,000$, $Z = -0,654$, $p = 0,527$, $r = -0,001$). In ihrer Wirksamkeit beziehungsweise der klinischen Auswirkung unterscheiden sich Plasmaaustausch und Immunadsorption nicht.

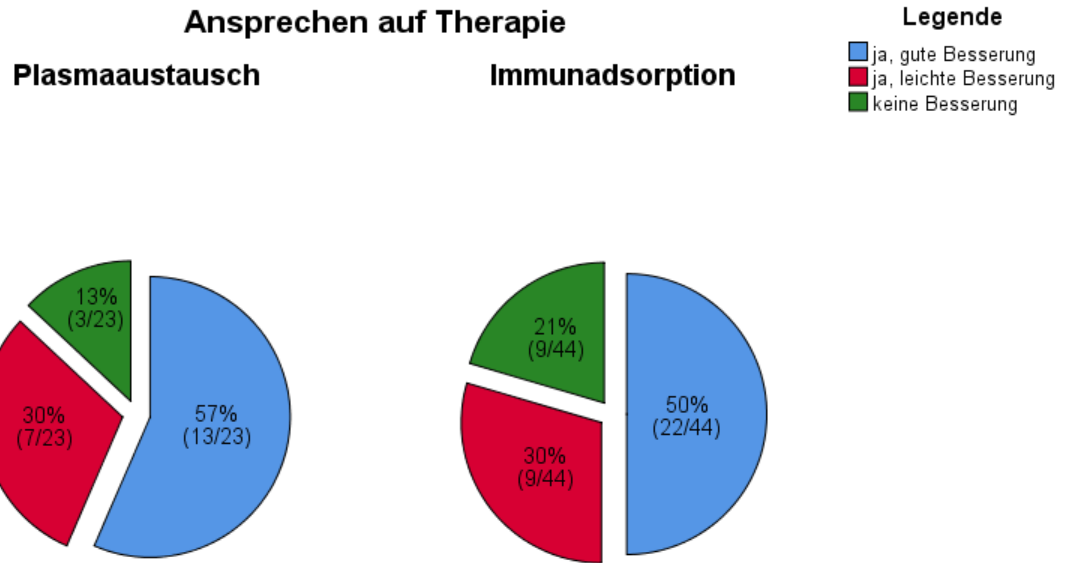


Abbildung 4-21: Ansprechen auf Therapie nach Plasmabehandlungsverfahren

4.4 Nebenwirkungen

Die Nebenwirkungen wurden auf alle durchgeführten Behandlungen des Plasmaaustausches und der Immunadsorption bezogen. Bei insgesamt 275 von 304 (91%) Behandlungen traten keine unerwünschten Nebenwirkungen auf. Bei 19 Behandlungen traten so schwerwiegende Komplikationen auf, dass die Therapie abgebrochen werden musste. In 10 Fällen kam es zu Therapieunterbrechungen aufgrund Fehlermeldungen des Apherese-Gerätes. Aufgrund dieser erfolgte beispielsweise der Austausch des Schlauchsystems oder der Säule. Die folgende Tabelle stellt die aufgetretenen Komplikationen innerhalb der unterschiedlichen Therapiemethoden gegenüber. Dabei unterscheiden sich die therapieassoziierten Nebenwirkungen zwischen PA und IA nicht wesentlich. Das vermehrte Auftreten von Fehlermeldungen des Aphereseegerätes bei der IA lässt sich in der aufwendigeren Handhabung der Vorbereitung und Anwendung der Geräte erklären. Bei 62 von insgesamt 176 IA-Behandlungen sind Calciumbrausetabletten während der Behandlung verabreicht worden. Hier wurde die Indikation großzügig gestellt, um etwaigen Auftreten von Hypokalzämiebeschwerden entgegenzuwirken. Die Nebenwirkungsprofile und damit die Verträglichkeit der beiden Verfahren PA und IA sind ähnlich. Jedoch traten bei der IA aufgrund der längeren Behandlungszeit häufiger Kreislaufproblematiken in Form von Hypotonien auf. In der Gruppe der Autoimmunenzephalitiden gab es vereinzelt Exazerbationen der psychiatrischen Symptome. Aufgrund der zu geringen Gruppengröße wurde auf eine statistische Auswertung verzichtet.

Komplikationen gesamter Zyklus (alle Behandlungen)	Gesamt (N = 304)	PA (N = 128)	IA (N = 176)
Keine Komplikationen	275/304 (91%)	123/128 (96%)	152/176 (86%)
Katheterinfektion	3/304 (1%)	2/128 (2%)	1/176 (1%)
Gerinnungsstörung	4/304 (1%)	2/128 (2%)	2/176 (1%)
Pneumonie/ Harnwegsinfekt	3/304 (1%)	1/128 (1%)	2/176 (1%)
Kreislaufproblematik	6/304 (2%)	0/128 (0%)	6/176(3%)
Gerätedefekt	10/304 (3%)	0/128 (0%)	10/176 (6%)
psychiatrische Symptome	3/304 (1%)	0/128 (0%)	3/176 (2%)

Tabelle 4-II: Übersicht der Nebenwirkungen

Nebenwirkungen nach Plasmabehandlungsverfahren

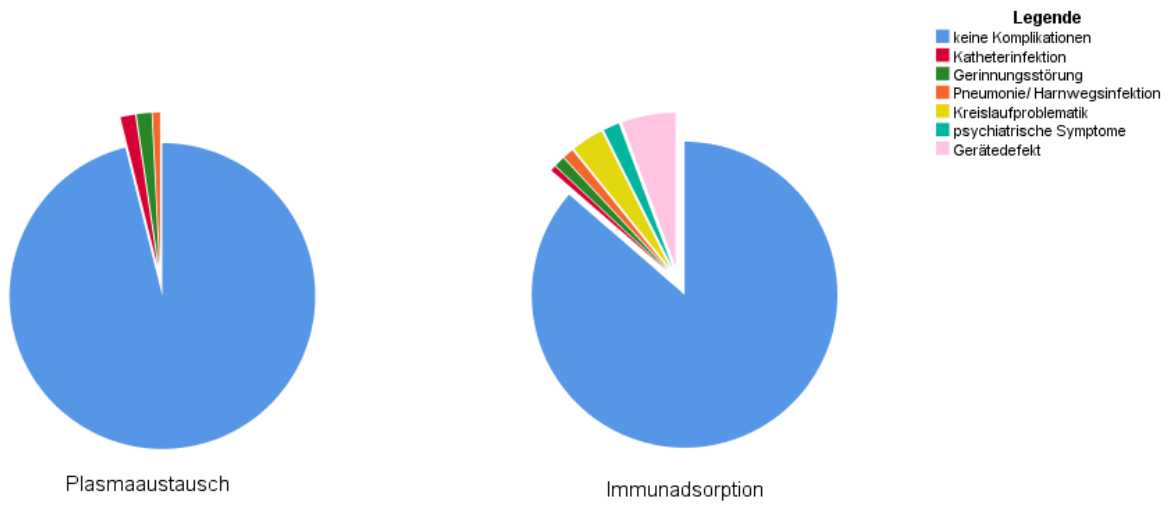


Abbildung 4-22: Nebenwirkungen nach Plasmabehandlungsverfahren

5 Diskussion

5.1 Vergleich beider Therapiegruppen unter Berücksichtigung aktueller Literatur

Hinsichtlich beider Therapiegruppen PA und IA konnte von ähnlichen Patientenkollektiven ausgegangen werden, da es in den Parametern, Geschlecht, Alter, Symptombauer vor Behandlungsbeginn, Krankenhausaufenthalt keine signifikanten Unterschiede gab. Die Apherese-Modalitäten waren innerhalb dieser Studie in den Therapiegruppen standardisiert. Es gibt aber in Bezug zu bisherigen Studien kein standardisiertes Vorgehen in der Apheresetherapie, sodass diese sich in ihren Modalitäten wie Verfahren, verwendete Liganden, Substitut, Behandlungsanzahl, Behandlungsdauer, Abstände zwischen den Behandlungen, Plasmavolumen, zum Teil deutlich unterscheiden (61). Dies dürfte die Vergleichbarkeit der Effizienz der Immunglobulinreduktion mit anderen Studien einschränken. In der Behandlungsanzahl und dem ausgetauschten beziehungsweise behandeltem Plasmavolumen fielen in der vorliegenden Studie signifikante Unterschiede auf: bei der IA bestand der Behandlungszyklus im Median aus vier Behandlungseinheiten, in denen das 2,5-fache Plasmavolumen filtriert wurde. Bei dem PA setzte sich ein Behandlungszyklus im Median aus fünf Behandlungseinheiten zusammen, in denen das einfache Plasmavolumen ausgetauscht wurde. Bei der IA dauert die einzelne Behandlungseinheit im Vergleich zu dem PA bei langsamerer Flussrate und größerer Menge an zu filtrierendem Plasmavolumen fast doppelt so lange. Unter Abwägung des zeitlichen Aspektes bleibt es eine individuelle Entscheidung, ob der Vorteil einer kürzeren täglichen Behandlungseinheit mit einem 5-tägigen Zyklus bei dem PA oder die längere Behandlungseinheit mit einem 4-tägigen Zyklus bei der IA überwiegt. Daher bleibt weiterhin die Aufgabe bestehen, in zukünftigen wissenschaftlichen Arbeiten genaue technische Durchführungsanweisungen und die Entwicklung von Standards zu erarbeiten.

In der vorliegenden Studie wurden beiden Plasmabehandlungsverfahren PA und IA, mittels einer ANCOVA in Abhängigkeit zur Immunglobulinreduktion analysiert. Um eine

Vergleichbarkeit des PA und der IA zu gewährleisten, wurde zusätzlich zu der absoluten Menge an entfernten Immunglobulinen die Reduktion der Serumkonzentration der entsprechenden Immunglobuline untersucht. Zur Abbildung der Behandlungseffektivität anhand des entfernten Immunglobulins wurde diese nach der ersten Behandlung sowie nach einem gesamten Zyklus miteinander verglichen.

Bei der IgG-Reduktion zeigten sich bezüglich der absoluten eliminierten Menge ein signifikanter Unterschied zwischen der PA und IA sowohl nach der ersten Behandlung als auch nach Abschluss des gesamten Behandlungszyklus. Absolut wurde bei der IA 1,6-mal mehr IgG nach der ersten Behandlungseinheit und 1,4-mal mehr IgG nach dem gesamten Behandlungszyklus eliminiert. Die IA reduzierte die IgG Serumkonzentrationen um 12,7% mehr als der PA nach der ersten Behandlungseinheit. Nach einem abgeschlossenen Behandlungszyklus unterschieden sich die Reduktionen der Serumkonzentrationen mit 80,6% bei der IA und 78,4% bei dem PA statistisch nicht signifikant. Dies verdeutlicht, dass die Immunadsorption in der ersten Behandlungseinheit effizienter als der PA die Immunglobuline G eliminierte. Diese Überlegenheit der IA egalisierte sich nach Ablauf eines Behandlungszyklus. Obwohl größere absolute IgG Mengen bei der IA nach einem vollständigen Behandlungszyklus entfernt wurden, ließen sich hinsichtlich der IgG Konzentrationen keine Unterschiede feststellen.

Ursächlich für dieses Phänomen könnten das Verteilungsverhalten der IgG zwischen den Kompartimenten sein. Für Immunglobulin G liegt die extravaskuläre Verteilung bei 60% und die Halbwertszeit beträgt 21 Tage. Mit 1-3%/h erfolgt die Rückverteilung des Immunglobulin G aus dem Interstitium in den intravasalen Raum (62–64). Durch den Entzug des IgG wird ein Konzentrationsabfall im Serum bewirkt. Dieser hält nicht langfristig an. Es kommt durch den induzierten Konzentrationsgradienten zu einer Umverteilung der Plasmaproteine in den intravasalen Raum. Der Anstieg der IgG-Serumkonzentrationen beginnt sich nach 24 bis 48h zu nivellieren (64). Roberts et al. untersuchte die Kinetik der Immunglobuline bei dem PA in Kaninchen mit prognostiziertem Rückgang der Gesamtimmunglobulinlast im Körper von 74%. Seine Ergebnisse zeigten einer Reduktion der Immunglobulinserumkonzentrationen von 69% nach drei aufeinanderfolgenden Behandlungen (65). Kaplan konnte nach drei durchgeführten PA eine

Rückgang des Gesamtimmunglobulins G im Körper von 70% im Serum erreichen (64, 66).

Daraus resultiert die Frage, ob – wie in vielen Studien angegeben – der Konzentrationsabfall, wirklich der geeignete Indikator ist, um die Effizienz des Therapieverfahrens abzubilden. Der Wert der gefallenen IgG-Serumkonzentrationen erscheint in dieser Studie am Ende des Zyklus als nicht aussagekräftig. Beide Verfahren konnten die Serumkonzentrationen in gleichem Maße am Ende eines Behandlungszyklus senken und erscheinen somit gleich effizient in ihrer Reduktion der IgG Spiegel. Unter Betrachtung der absoluten Zahlen der reduzierten IgG-Menge arbeitet die IA tatsächlich effizienter. Deshalb ist fraglich ob, dass wie in Behandlungsprotokollen und Studien angegebene Ziel der Reduktion der Immunglobulinspiegel um eine bestimmte Prozentzahl (67), wirklich der geeignete Indikator für die Effizienz des Verfahrens ist. In Wirksamkeitsstudien des PA und der IA wurde meist der Therapieerfolg im Zusammenhang mit den gefallenen Serumkonzentrationen und weniger mit den absoluten Werten der Immunglobulinreduktion betrachtet. Daher wäre es interessant in zukünftigen Studien zu untersuchen, inwieweit sich die Reduktion der absoluten Mengen an IgG klinisch auf den Patienten auswirkt.

Signifikante Unterschiede fanden sich bei der IgA-Reduktion für die absolute Menge als auch für die Konzentrationen nach der ersten Behandlung sowie nach dem gesamten Zyklus. Der PA eliminiert IgA absolut um 2,7-fach mehr nach einer Behandlungseinheit und 2,8-fach mehr nach einem Zyklus als die IA. In den Serumkonzentrationen zeigte sich bei dem PA eine höhere Reduktion um 26,7% nach der ersten Behandlungseinheit und eine höhere Reduktion um 31,5% nach einem Zyklus als bei der IA. Diese Ergebnisse entsprachen dem Erwarteten, da der PA die Immunglobuline G, A und M in gleichem Verhältnis austauscht. Die IA mit der Immunosorba®-Säule weist eine Selektivität für Immunglobuline der Klasse G, insbesondere der Subklassen 1, 2 und 4, auf. In kleinerem Maße werden die Immunglobuline der Subklasse G3 sowie Immunglobuline A und M gebunden (26, 28, 34). Daher werden durch die IA die IgA deutlich weniger reduziert als durch den PA. Bei Krankheitsbildern wie beispielsweise IgA-MGUS, bei denen eine Elimination von IgA vorteilhaft erscheint, ist der PA das geeignetere Verfahren (68).

Die absoluten Mengen der IgM-Elimination zeigten nach der ersten Behandlung sowie nach dem Behandlungszyklus keine signifikanten Unterschiede in Bezug auf die Reduktion der IgM-Konzentration. Nach der ersten Behandlungseinheit wurde eine um 12% höhere Reduktion und nach dem Zyklus eine um 17,1% höhere Reduktion bei dem PA erreicht. Die höhere Reduktion der IgM-Serumspiegel bei dem PA trat erwartungsgemäß ein, da der PA die verschiedenen Immunglobulinklassen in gleichem Verhältnis eliminiert. Im Gegensatz dazu weist die IA eine Selektivität für IgG auf und bindet IgM daher schwächer (26, 28, 34). Dass sich dieser in den Konzentrationen aufgezeigte eindeutige Unterschied zwischen den Behandlungsverfahren nicht in den absoluten Mengen widerspiegelt, ist interessant. Für Immunglobulin M liegt die intravasculäre Verteilung bei 80% und die Halbwertszeit beträgt 5 Tage. Mit 1-3%/h erfolgt die Rückverteilung des Immunglobulin M aus dem Interstitium in den intravasalen Raum (54–56). Kaplan konnte nach drei durchgeführten PA einen Rückgang des Gesamtimmunglobulins M im Körper von 80% im Serum erreichen (64, 66). Wieso sich in dieser Studie ein signifikanter Unterschied in der Reduktion der Konzentrationen, nicht aber in der Reduktion der absoluten Mengen zeigt, bleibt unklar. Möglicherweise könnte bei größeren Fallzahlen ein statistisch signifikanter Unterschied in der Reduktion der absoluten Mengen der IgM nachgewiesen werden.

Anschließend erfolgte nach dem Vergleich der Behandlungseffektivität eine Untersuchung eben dieser in den Subgruppen geteilt nach den Diagnosen Myasthenia gravis und Multiple Sklerose. Bezüglich des Immunglobulin IgG zeigte sich sowohl in der absoluten Menge als auch in der Konzentration nach der ersten Behandlungseinheit und nach dem gesamten Zyklus keine signifikanten Unterschiede. Es erwies sich kein Verfahren unter Berücksichtigung der Diagnose als eindeutig effizienter in der Reduktion der IgG. Dieses Ergebnis bestätigt die in Leitlinien angegebenen Therapieempfehlungen der Myasthenia gravis und der Multiple Sklerose (69, 70). Trotz der unzureichend kontrollierten Studiendaten hat sich die IA oder der PA in der Behandlung der Multiplen Sklerose zur Therapieintensivierung bei progredienter Schubsymptomatik etabliert. Bis jetzt konnte für kein Verfahren eine Überlegenheit bewiesen werden. Jedoch liegen mehr Studien zur Plasmaaustauschbehandlung vor (70). In den vorliegenden Studien handelt es sich meist um retrospektive Kohortenstudien, in denen die Wirksamkeit

ohne Berücksichtigung der Reduktion der Immunglobuline oder anderer Plasmaproteine analysiert wird (71–74). Die Studienlage zu der PA oder IA-Behandlung bei der Myasthenie verhält sich ähnlich zu der Studienlage der MS. Es liegen mehr Studien zu dem PA vor, da es sich um das ältere Verfahren handelt. In Wirksamkeitsstudien konnte aber gezeigt werden, dass sich IA und PA in Ihrer Effektivität nicht wesentlich unterscheiden (69, 75). In der Studie von Yeh und Chiu zur Behandlung der Myasthenie zeigten sich bei der IA und dem PA ähnliche Reduktionswerte der Immunglobuline. IgG wurde bei der IA um 66% und bei dem PA um 54% reduziert. Bei IgA und IgM reduzierte der PA im Vergleich zu der IA mit 72% zu 21% und 89% zu 57% effizienter (76).

Die aufgezeigten Resultate dieser Studie bestätigen die Erkenntnisse zurückliegender Studien. In dem Review von Gjørstrup et al. aus dem Jahr 1990 wurde ebenfalls die Immunadsorption mit einer Protein-A-Säule untersucht. Hier zeigten sich IgG-Reduktionen der Subklasse 1,2 und 4 um 70% und der Subklasse 3, sowie IgA und IgM von ca. 30% (67). Im Jahre 1994 untersuchte Belak et al. ebenfalls die Effektivität der Reduktion der Immunosorba-Protein-A-Säule. Es konnte eine Reduktion des IgG von 87%, des IgA von 55% und des IgM von 56% nach einer Behandlungseinheit mit einem behandeltem Plasmavolumen von 2,5l beobachtet werden. In dieser Studie wurde nochmals die stärkere Bindungsaffinität der Protein-A-Säule für die Subklassen 1, 2 und 4 des IgG nachgewiesen (77). Zudem beschrieb auch Kramer et al. bei Anwendung von Anti-human-IgG-Säulen eine durchschnittliche Reduktion von 80-90% des IgG. Bei der Plasmapherese erreichte er mit einer Behandlung eine IgG-Reduktion von 37%. Kramer dokumentierte nach IA eine schnellere Rückverteilung und Neusynthese von Immunglobulinen. Daher beschreibt Kramer die Immunadsorption als das effizientere Verfahren (55). 2001 konnte Schmaldienst et al. in einer prospektiven randomisierten Studie mit 35 Patienten folgende Reduktionswerte nach einer Behandlungseinheit mit einer Protein-A-Säule aufzeigen. Die IgG-Spiegel wurden durchschnittlich um 82,6%, die IgA um 74,1% und die IgM um 52,4% gesenkt. Nach zwei aufeinanderfolgenden Behandlungen konnten sogar bei den IgG eine Reduktion von 95,3%, bei den IgA von 92,6% und bei den IgM von 82,6% verzeichnet werden (33). In der Dissertation von Burgers werden die Reduktionen der Immunglobuline nach einer Behandlungseinheit zwischen des PA und der IA verglichen. Bei dem PA wurden im Median die IgG

mit 57%, die IgA mit 54% und die IgM mit 56% reduziert. Bei der IA zeigten sich für die IgG im Median eine Reduktion von 82%, für IgA von 29% und für IgM von 45% (78).

In der gegenwärtigen Literatur lagen noch keine Daten zur Immunglobulinreduktion zwischen dem PA und der IA vor, in denen die absoluten entfernten Mengen und die gesunkenen Immunglobulinkonzentrationen verglichen worden sind.

Insbesondere verdeutlichte die vorliegende Studie, dass sich die Überlegenheit der Immunadsorption in der effizienteren Reduktion der absoluten entfernten Menge an Immunglobulin G, dem bei autoimmunvermittelten Erkrankungen eine große Bedeutung in der Pathogenese zugesprochen wird, widerspiegeln lässt. In der Reduktion der Serumkonzentrationen nach einem Behandlungszyklus konnte dies aber nicht nachgewiesen werden. PA und IA unterschieden sich also am Ende eines Behandlungszyklus nicht signifikant in ihren gefallenen Serumspiegeln des IgG. Auch in den Subgruppen, geteilt nach den Diagnosen Myasthenie und Multiple Sklerose, konnte ebenfalls kein Unterschied zwischen den Plasmabehandlungsverfahren gezeigt werden. Dies stützt die Vermutung, dass der Therapieerfolg nicht nur anhand der entfernten Menge des für pathogen erklärten Immunglobulins gemessen werden kann. Vielmehr sind möglicherweise durch die Therapie angestoßene immunologische Prozesse als ursächlich für den Erfolg der Apherese bei neurologischen Erkrankungen anzusehen. Es wird deutlich, dass sowohl die absolute entfernte Menge als auch die gesunkenen Serumspiegel keine alleinigen geeigneten Indikatoren für den Therapieerfolg sind. Auch sind Effekte der Apheresen auf andere Mediatoren und Zellen des Immunsystems weitgehend unbekannt. Deshalb ist ein genaueres Verständnis der immunologischen Prozesse der einzelnen Erkrankungen notwendig, um die PA oder IA gezielt einsetzen zu können. Die Erarbeitung eines Indikationsbereiches für IA und PA bleibt weiterhin ein wichtiger Untersuchungsgegenstand zukünftiger Forschung.

5.2 Kritische Beurteilung der Plasmabehandlungsverfahren im klinischen Kontext

Mittlerweile gibt es sehr viele Publikationen über den Plasmaaustausch und die Immunadsorption (43, 49, 52, 54, 56, 64, 72, 74, 75, 78). Die meisten Studien sind retrospektive Kohortenstudien, wie die vorliegende Studie, oder Fallserien. Zudem wird die vergleichende Auswertung der Studien erschwert, da von unterschiedlichen Behandlungsmodalitäten ausgegangen werden muss. Zahlreiche Faktoren, wie beispielsweise Bindungskapazität und Spezifität der Liganden, Adsorptionstechniken, Austauschvolumina, Wahl des Substituts, Häufigkeit der Anwendung, Krankheitsstadium und Begleitmedikation, sind von Studie zu Studie variabel gewählt worden (26, 52). Für die wissenschaftliche Klärung der Frage, welches Verfahren für welche Erkrankung bzw. welchen Patienten zu bevorzugen ist, wären randomisierte und verblindete kontrollierte Studien nötig. Allerdings wird dies durch hohe Kosten und geringe Inzidenz Antikörper-vermittelter neurologischer Erkrankungen wie Myasthenia gravis oder Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen erschwert (2, 79). Bei beispielsweise der häufigeren Multiplen Sklerose ist zwar die Fallzahl höher, aber die Schubbehandlung mit Plasmaverfahren nur notwendig, wenn sich die Schubsymptomatik unter einer hochdosierten Glukokortikosteroid-Pulstherapie nicht ausreichend zurückbildet (70). Oft ist der Wirksamkeitsnachweis einer Plasmabehandlung durch unterschiedliche spontane Krankheitsverläufe oder eine weitere immunsuppressive Therapie zusätzlich erschwert. Daher fehlt trotz der Erfolge der Plasmabehandlungsverfahren bei vielen Indikationen der wissenschaftliche Nachweis, welches Verfahren die bessere Wirksamkeit aufweist (49). Bei den neurologischen Indikationen für eine Plasmabehandlung ist nicht einmal mit hoher Evidenz die Wirksamkeit eines Plasmaverfahrens nachgewiesen. Zusätzlich handelt es sich oft bei der Apherese, um „Rescue-Therapie“, sodass aus ethischen Überlegungen eine Placebo- bzw. für Scheinbehandlung im Rahmen einer kontrollierten Studie äußerst kritisch ist (22, 80). Plasmaaustausch und Immunadsorption stellen einen wichtigen Teil des Behandlungskonzepts bei immunologischen Erkrankungen dar, sodass bei jedem Patienten das potenzielle Risiko der Behandlung mit dem möglichen Nutzen abgewogen werden muss (27, 81).

5.3 Ausblick

Plasmaaustausch und Immunadsorption können effektiv die Immunglobuline im Serum reduzieren. Jedoch unterscheiden sich diese in ihrer Affinität zu den einzelnen Immunglobulinklassen und damit in ihrer immunologischen Wirksamkeit. Daher ist ein besseres Verständnis für die Pathomechanismen von Autoimmunerkrankungen notwendig, um mögliche Ziele für Plasmabehandlungsverfahren identifizieren zu können. Selektive Immunadsorption mit Protein-A-Säulen bietet sich daher bei Erkrankungen an, bei denen IgG als maßgeblich pathogen bekannt ist, wie beispielsweise das Krankheitsbild der Myasthenia Gravis, den Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen oder den eindeutig Antikörper-vermittelten Autoimmunenzephalitiden (49, 69). Jedoch ist bei vielen Autoimmunerkrankungen die Pathophysiologie viel komplexer; als Beispiel sei hier die Multiple Sklerose genannt. In diesem Fall wird von zellulären und Antigen/Antikörper-vermittelten Mechanismen ausgegangen (68, 70), sodass hier möglicherweise die weniger selektive Plasmapherese überlegen sein könnte. Daher ist es wichtig, weiter an der Technologie der Apheresesysteme zu forschen, um diese zukünftig als "künstliches retikuloendotheliales System" einsetzen zu können (28).

6 Zusammenfassung

Plasmapherese und Immunadsorption werden bei unterschiedlichsten Indikationen angewandt, insbesondere bei Erkrankungen, bei denen eine antikörpervermittelte Pathogenese angenommen wird. Ziel der vorliegenden methodischen Studie war es, die absolute Menge der entfernten Immunglobuline (IgG, IgA und IgM) für die Plasmapherese und Immunadsorption retrospektiv zu ermitteln und zu vergleichen. Um eine Vergleichbarkeit der Immunadsorption und Plasmapherese zu gewährleisten, wurde zusätzlich zu der absoluten Menge die prozentuale Immunglobulinreduktion bezogen auf die Serumkonzentration analysiert. Grundvoraussetzung war dafür eine in der Neurologischen Klinik der Universität Regensburg über den Beobachtungszeitraum bestehende verwendete methodische Standardisierung beider Plasmabehandlungsverfahren, um die Behandlungseffektivität anhand des entfernten Immunglobulins abzubilden. In der aktuellen Literatur liegen nur wenige Studien vor, die die Behandlungseffektivität anhand der Immunglobulinreduktion abbilden. Eine Betrachtung der absoluten Menge an entfernten Immunglobulinen und der entsprechenden Reduktion der Serumspiegel fand bislang noch nicht statt. Diese wurden jeweils nach der ersten Behandlungseinheit und nach einem abgeschlossenen Behandlungszyklus verglichen.

Die vorliegende Studie analysierte 78 Patienten retrospektiv, die im Zeitraum von 2014 bis 2017 in der neurologischen Klinik der Universität Regensburg, am Bezirksklinikum Regensburg, behandelt wurden. Ein Großteil der behandelten Patienten befand sich entweder in gegenüber einer konservativen Therapie refraktären Situation oder in einem akuten Krankheitsschub. Viele Patienten erhielten auch abhängig von ihrer Grunderkrankung eine begleitende Therapie mit Kortikosteroiden und/oder Immunsuppressiva.

Die Immunadsorption reduzierte im Vergleich zu dem Plasmaaustausch die Immunglobulinspiegel im Serum nach der ersten Behandlungseinheit für IgG mit 65,3% zu 52,6% für IgG mit 26,6% zu 53,3% und für IgM mit 45,4% zu 57,4%. In absoluten Werten eliminierte die IA nach der ersten Behandlungseinheit 21,7g IgG, 1,0g IgA und 1,5g IgM. Der PA entzog 14g IgG, 2,7g IgA und 1,9g IgM. Nach einem abgeschlossenen Zyklus verzeichnete die IA für IgG eine 80,6%, für IgM 43,5% und für IgM 67,1%

Absenkung. Der PA reduzierte IgG um 78,4%, IgA um 75% und IgM um 84,2%. Die IA entzog im Vergleich zu dem PA 40,8g IgG zu 29,4g, 2,2g IgA zu 6,2g und 2,4g IgM zu 4,1g. Die Immunadsorption verzeichnete die größte Reduktion der absoluten Menge an entferntem Immunglobulin G nach erster Behandlung und nach vollendetem Behandlungszyklus. Dieser Unterschied spiegelte sich nicht in den Serumkonzentrationen nach dem gesamten Behandlungszyklus wider. Der Plasmaaustausch bewies eine Überlegenheit in der Effektivität der IgA-Reduktion gegenüber der IA, sowohl bei Reduktion der absoluten Mengen als auch in der Reduzierung der Serumspiegel. Bei der IgM-Reduktion ließ sich nur bezüglich der Konzentrationen, nicht aber bei den absoluten Mengen, eine effizientere Reduktion bei Durchführung des PA aufzeigen. In dem anschließenden Vergleich der Behandlungseffektivität in den Subgruppen, geteilt nach den Diagnosen Myasthenia Gravis und Multiple Sklerose, zeigte sich bezüglich des Immunglobulin G in der absoluten Menge und in der Konzentration nach der ersten Behandlungseinheit wie nach dem gesamten Zyklus keine signifikanten Unterschiede. Hinsichtlich des Outcomes beziehungsweise des Therapieansprechens ergab sich (allerdings bei relativ kleinen Fallzahlen) zwischen den Verfahren kein sicherer Unterschied. Andererseits war die Dauer der Therapie bei IA mit 4 Tagen gegenüber 5 Tagen bei PA kürzer.

Zusammengefasst konnte ein Unterschied in der Effizienz der Reduktion der unterschiedlichen Immunglobulinklassen zwischen den Plasmabehandlungsverfahren belegt werden. Insbesondere verdeutlichte diese Studie, dass sich die Überlegenheit der Immunadsorption nach einem Behandlungszyklus in der effizienteren und rascheren Reduktion der absoluten entfernten Menge an Immunglobulin G begründet, dem bei neurologisch autoimmunvermittelten Erkrankungen eine große Bedeutung in der Pathogenese zugesprochen wird. Dieser Unterschied ließ sich nicht in der Reduktion der Serumkonzentrationen nach einem Behandlungszyklus abbilden. Konzentrationsangaben zur Abbildung der Effizienz des Therapieverfahrens erscheinen weniger geeignet als die Angabe der Reduktion in absoluten Zahlen. Dies stützt die Vermutung, dass der Therapieerfolg nicht nur anhand der entfernten Menge des für pathogenen erklärten Immunglobulins gemessen werden kann. Vielmehr sind möglicherweise durch die Therapie angestoßene immunologische Prozesse als ursächlich für den Erfolg der Apherese bei neurologischen Erkrankungen anzusehen.

7 Anhang

7.1 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 2-1: Schematische Darstellung des Plasmaaustausches	12
Abbildung 2-2: Schematische Darstellung der Immunadsorption	14
Abbildung 2-3: Gruppenspezifische Bindung von Antikörpern an der Adsorbersäule Immunosorba®	16
Abbildung 2-4: Schematische Darstellung der Immunadsorption mit Doppelsäulen	18
Abbildung 2-5: Prinzip der Umverteilung von Antikörpern zwischen intravasalem und extravasalem Raum	20
Abbildung 2-6: Schematische Darstellung des Einflusses der IA auf das zelluläre Immunsystem	21
Abbildung 3-1: Plasmavolumenrechner nach Sprenger et al.	36
Abbildung 3-2: Behandlungsprotokoll der Immunadsorption	37
Abbildung 4-1: Geschätztes Randmittel der Reduktion IgG (absolute Menge) nach erster Behandlungseinheit	43
Abbildung 4-2: Geschätztes Randmittel der Reduktion IgG (Konzentration) nach erster Behandlungseinheit	44
Abbildung 4-3: Geschätztes Randmittel der Reduktion IgG (absolute Menge) nach einem Zyklus	45
Abbildung 4-4: Geschätztes Randmittel der Reduktion IgG (Konzentration) nach einem Zyklus	45

Abbildung 4-5: Geschätztes Randmittel der Reduktion IgA (absolute Menge) nach erster Behandlungseinheit	46
Abbildung 4-6: Geschätztes Randmittel der Reduktion IgA (Konzentration) nach erster Behandlungseinheit	47
Abbildung 4-7: Geschätztes Randmittel der Reduktion IgA (absolute Menge) nach einem Zyklus	48
Abbildung 4-8: Geschätztes Randmittel der Reduktion IgA (Konzentration) nach einem Zyklus	48
Abbildung 4-9: Geschätztes Randmittel der Reduktion IgM (absolute Menge) nach erster Behandlungseinheit	49
Abbildung 4-10: Geschätztes Randmittel der Reduktion IgM (Konzentration) nach erster Behandlungseinheit	50
Abbildung 4-11: Geschätztes Randmittel der Reduktion IgM (absolute Menge) nach einem Zyklus	51
Abbildung 4-12: Geschätztes Randmittel der Reduktion IgM (Konzentration) nach einem Zyklus	51
Abbildung 4-13: Geschätztes Randmittel der Reduktion IgG (absolute Menge) in Diagnosesubgruppen nach erster Behandlungseinheit	52
Abbildung 4-14: Geschätztes Randmittel der Reduktion IgG (Konzentration) in Diagnosesubgruppen nach erster Behandlungseinheit	53
Abbildung 4-15: Geschätztes Randmittel der Reduktion IgG (absolute Menge) in Diagnosesubgruppen nach einem Zyklus	54
Abbildung 4-16: Geschätztes Randmittel der Reduktion IgG (Konzentration) in Diagnosesubgruppen nach einem Zyklus	55

Abbildung 4-17: Immunglobulinreduktion (absolute Menge) nach erster Behandlungseinheit	56
Abbildung 4-18: Immunglobulinreduktion (Konzentration in %) nach erster Behandlungseinheit	57
Abbildung 4-19: Immunglobulinreduktion (absolute Menge) nach einem Zyklus	57
Abbildung 4-20: Immunglobulinreduktion (Konzentration in %) nach einem Zyklus	58
Abbildung 4-21: Ansprechen auf Therapie nach Plasmabehandlungsverfahren	60
Abbildung 4-22: Nebenwirkungen nach Plasmabehandlungsverfahren	62

7.2 Tabellenverzeichnis

Tabelle 2-I: Immunadsorber	15
Tabelle 2-II: Übersicht über Wirkungsmechanismen der Plasmabehandlungsverfahren	23
Tabelle 2-III: ASFA-Kategorien	24
Tabelle 2-IV: neurologische Indikationen	25
Tabelle 2-V: Komplikationen der Apherese	29
Tabelle 3-I: Übersicht über Ein- und Ausschlusskriterien der Apheresetherapie	32
Tabelle 3-II: Prüfplan	33
Tabelle 4-I: Übersicht über das Patientenkollektiv unter Berücksichtigung der Interventionsgruppen	41
Tabelle 4-II: Übersicht der Nebenwirkungen	61

8 Literaturverzeichnis

1. Brunkhorst R. Klinische Immunadsorption: Eine aktuelle Standortbestimmung. Stuttgart: Wiss. Verl.-Ges; 2000.
2. Bambauer R. Therapeutischer Plasmaaustausch und verwandte Plasmaseparationsverfahren: Technische Grundlagen Pathophysiologie und klinische Ergebnisse; mit 95 Tabellen. 2., überarb. Aufl. Lengerich [u.a.]: Pabst; 1997.
3. Hörl WH, Altmeyer P, Hrsg. Dialyseverfahren in Klinik und Praxis: Technik und Klinik; 225 Tabellen. 6., vollst. neu bearb. Aufl. Stuttgart [u.a.]: Thieme; 2004.
4. Lüdeke FS. Plasmapherese-Behandlung bei Kindern: Indikationen und Outcome [Dissertation]. Hamburg: Universität Hamburg; 2011.
5. Hedon E. On the transfusion of pure red corpuscles in suspension in an artificial serum, after hemorrhages. Arch Med 1902; (14):297.
6. Fleig C. [Autotransfusion of washed corpuscles as a blood washing procedure in toxemia: heterotransfusion of washed corpuscles in anemia]. Bull Mem Acad Sci Let Montpellier 1909; (1):4–9.
7. Abel JJ, Rowntree LG, Turner BB. Plasma removal with return of corpuscles (plasmapheresis). The Journal of Pharmacology and experimental therapeutics 1914; 5(6):625–41.
8. Gilbert A, Tzanck A, Negroni T. Emission sanguine avec restitution globulaire. Paris Méd; 1926(21):217.
9. Bambauer R, Schiel R, Lehmann B, Bambauer C. Therapeutic Aphaeresis, Technical Overview. ARPN Journal of Science and Technology 2012; 2(5):399–421.
10. Grifols-Lukas JA. Use of plasmapheresis in blood donors. Br Med J 1952; 1(4763):854. doi: 10.1136/bmj.1.4763.854.
11. Renders L, Wen M, Küchle C. Plasmapherese und Immunadsorption. Der Nephrologe 2014; 9(4):284–92. doi: 10.1007/s11560-013-0843-z.

12. Speiser P. Plasmapherese. Wien Klin Wochenschr 1967; 79(38):689–92.
13. Glöckner WM, Sieberth HG, Mann H. Membrane plasmapheresis. Biomed Tech (Berl) 1984; 29(6):146–50. doi: 10.1515/bmte.1984.29.6.146.
14. Glöckner WM, Sieberth HG. Plasmafiltration, a new method of plasma exchange. Proc. Eur. Soc. Artif. Organs 1978; (4):214–5.
15. Schwab S, Schellinger P, Werner C, Unterberg A, Hacke W. NeuroIntensiv. Heidelberg: Springer; 2008. Verfügbar unter: <http://site.ebrary.com/lib/alltitles/docDetail.action?docID=10253617>.
16. Zusammenfassender Bericht des Arbeitsausschusses "Ärztliche Behandlung" des Bundesausschusses der Ärzte und Krankenkassen über die Beratungen gemäß §135 Abs.1 SGB V. Therapeutische Hämapheresen: selektive Verfahren mit Plasmadifferentialtrennung; 2003 [Stand: 10.09.2020]. Verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/downloads/40-268-240/HTA-Apheresen.pdf>.
17. Köhler W, Bien CG, Ehrlich S, Faiss J, Finke C, Gold R et al. Konsensuspapier zum Einsatz der therapeutischen Apherese in der Neurologie. DGNeurologie 2019; 2(1):15–33. doi: 10.1007/s42451-018-0051-1.
18. Deutschen Gesellschaft für Nephrologie e. V. in Zusammenarbeit mit der Gesellschaft für pädiatrische Nephrologie e. V. Standard Therapeutische Apherese 2019; 2019 [Stand: 10.09.2020]. Verfügbar unter: https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=&ved=2ahUKEwj1-7G6gt_rAhVLsaQKHYYrOC84QFjABegQIAhAB&url=https%3A%2F%2Fwww.dgfn.eu%2Fapherese-standard.html%3Ffile%3Dfiles%2Fcontent%2Fkommissionen%2Fapherese%2F20190402_Standard_Therapeutische_Apherese.pdf&usg=AOvVaw3AG-fUNOnVhTSX_cB-JxK6t.
19. Nowack R, Birck R, Weinreich T. Dialyse und Nephrologie für Fachpersonal: Empfohlen von der DGF. 3., vollst. überarb. Aufl. Heidelberg: Springer; 2009.

20. Sektion "Präparative und Therapeutische Hämapherese" der Deutschen Gesellschaft für Transfusionsmedizin und Immunhämatologie e.V. (DGTI). Empfehlungen für Therapeutische Hämapheresen; 2017 [Stand: 10.09.2020]. Verfügbar unter: https://www.dgti.de/fileadmin/pdf/sektionen/Praeparative_und_therapeutische_Haemapherese/Empfehlungen_fuer_Therapeutische_Haemapherese_V_30.06.2017.pdf.
21. Koessler J, Kobsar A, Kuhn S, Koessler A, Yilmaz P, Weinig E et al. The effect of immunoabsorption with the Immusorba TR-350 column on coagulation compared to plasma exchange. *Vox Sang* 2015; 108(1):46–51. doi: 10.1111/vox.12191.
22. Dittrich E, Schmaldienst S, Derfler K. Plasmaaustausch und Immunadsorption. *Wien Klin Wochenschr* 2007; 119(5-6 Suppl 1):39-53; quiz 54.
23. Winters JL, Crookston KP. Therapeutic apheresis: A physician's handbook. 2. ed. Bethesda, Md.: AABB; 2008.
24. Wetzels E, Colombi A, Dittrich P, Gurland HJ, Kessel M, Klinkmann H. Hämodialyse, Peritonealdialyse, Membranplasmapherese: und verwandte Verfahren. 3. Auflage. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 1986.
25. Gold R, Toyka KV, Wilhelm M, Tony H, Taleghani BM, Weilbach FX. Immuntherapie neurologischer Erkrankungen. 2. Aufl. Bremen: UNI-MED Verl.; 2007.
26. Toepfer M, Sitter T, Burchardi C, Held E, Schiffel H. Klinische Immunadsorption. *Dtsch Med Wochenschr* 1999; 124(15):461–5. doi: 10.1055/s-2007-1024335.
27. Tölle M. Immunadsorption und therapeutischer Plasmaaustausch. *Dialyse aktuell* 2019; 23(08):365–76. doi: 10.1055/a-1011-5257.
28. Braun N, Bosch T. Immunoabsorption, current status and future developments. *Expert Opin Investig Drugs* 2000; 9(9):2017–38. doi: 10.1517/13543784.9.9.2017.
29. Hafer C, Golla P, Gericke M, Eden G, Beutel G, Schmidt JJ et al. Membrane versus centrifuge-based therapeutic plasma exchange: a randomized prospective

- crossover study. *Int Urol Nephrol* 2016; 48(1):133–8. doi: 10.1007/s11255-015-1137-3.
30. Kes P, Janssens ME, Bašić-Jukić N, Kljak M. A randomized crossover study comparing membrane and centrifugal therapeutic plasma exchange procedures. *Transfusion* 2016; 56(12):3065–72. doi: 10.1111/trf.13850.
 31. Noiri E, Hanafusa N. *The Concise Manual of Apheresis Therapy*. Tokyo: Springer Japan; 2014.
 32. Kihm LP, Schwenger V. Plasmapherese und Immunadsorption auf der Intensivstation. *Der Nephrologe* 2011; 6(2):149–54. Verfügbar unter: <https://doi.org/10.1007/s11560-010-0457-7>.
 33. Schmaldienst S, Müllner M, Goldammer A, Spitzauer S, Banyai S, Hörl WH et al. Intravenous immunoglobulin application following immunoadsorption: benefit or risk in patients with autoimmune diseases? *Rheumatology* 2001; 40(5):513–21. doi: 10.1093/rheumatology/40.5.513.
 34. Braun N. *Fundamentals and Applications of Immunoadsorption*. Bremen: UNI-MED-Verl.; 2009. (UNI-MED science).
 35. Fresenius Medical Care. Immunadsorption®: Autoimmunerkrankungen gezielt behandeln [Stand: 10.09.2020]. Verfügbar unter: https://www.freseniusmedical-care.com/fileadmin/data/de/pdf/Healthcare_Professionals/IA/IA_Therapiebrochure_Immunadsorption_03_14_D.pdf.
 36. Hamilton P, Harris R, Mitra S. Immunoadsorption Techniques and Its Current Role in the Intensive Care Unit. In: Karkar A, Hrsg. *Aspects in Continuous Renal Replacement Therapy*. London: IntechOpen; 2019.
 37. Kiltz U. *Zelluläre Wirkmechanismen der Immunadsorption [Dissertation]*. Bochum: Ruhr-Universität; 1999.

38. Deisenhofer J. Crystallographic refinement and atomic models of a human Fc fragment and its complex with fragment B of protein A from *Staphylococcus aureus* at 2.9- and 2.8-Å resolution. *Biochemistry* 1981; 20(9):2361–70. doi: 10.1021/bi00512a001.
39. Hirata N, Kuriyama T, Yamawaki N. Immusorba TR and PH. *Ther Apher Dial* 2003; 7(1):85–90. doi: 10.1046/j.1526-0968.2003.00010.x.
40. Nakanishi T, Suzuki N, Kuragano T, Nagasawa Y, Hasuike Y. Current topics in therapeutic plasmapheresis. *Clin Exp Nephrol* 2014; 18(1):41–9. doi: 10.1007/s10157-013-0838-0.
41. Fresenius Medical Care. GLOBAFFIN®: Der erste synthetische Breitband-Immunadsorber [Stand: 10.09.2020]. Verfügbar unter: https://www.freseniusmedicalcare.com/fileadmin/data/de/pdf/Healthcare_Professionals/IA/Fly_Globalfin_Produkt_03_14_D.pdf.
42. Bosch T. Therapeutic apheresis--state of the art in the year 2005. *Ther Apher Dial* 2005; 9(6):459–68. doi: 10.1111/j.1744-9987.2005.00306.x.
43. Klingel R, Heibges A, Fassbender C. Plasma exchange and immunoadsorption for autoimmune neurologic diseases – current guidelines and future perspectives. *Atherosclerosis Supplements* 2009; 10(5):129–32. doi: 10.1016/S1567-5688(09)71827-6.
44. Goldammer A, Derfler K, Herkner K, Bradwell AR, Hörl WH, Haas M. Influence of plasma immunoglobulin level on antibody synthesis. *Blood* 2002; 100(1):353–5. doi: 10.1182/blood-2002-01-0128.
45. Löw A, Hotze A, Krapf F, Schranz W, Manger BJ, Mahlstedt J et al. The nonspecific clearance function of the reticuloendothelial system in patients with immune complex mediated diseases before and after therapeutic plasmapheresis. *Rheumatol Int* 1985; 5(2):69–72. doi: 10.1007/BF00270299.
46. Lockwood CM, Worlledge S, Nicholas A, Cotton C, Peters DK. Reversal of impaired splenic function in patients with nephritis or vasculitis (or both) by plasma

- exchange. *N Engl J Med* 1979; 300(10):524–30. doi: 10.1056/NEJM197903083001003.
47. Frank MM, Hamburger MI, Lawley TJ, Kimberly RP, Plotz PH. Defective reticulo-endothelial system Fc-receptor function in systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med* 1979; 300(10):518–23. doi: 10.1056/NEJM197903083001002.
48. Kiproff DD. Intermittent heterochronic plasma exchange as a modality for delaying cellular senescence—a hypothesis. *J Clin Apher* 2013; 28(6):387–9. doi: 10.1002/jca.21286.
49. Padmanabhan A, Connelly-Smith L, Aqui N, Balogun RA, Klingel R, Meyer E et al. Guidelines on the Use of Therapeutic Apheresis in Clinical Practice - Evidence-Based Approach from the Writing Committee of the American Society for Apheresis: The Eighth Special Issue. *J Clin Apher* 2019; 34(3):171–354. doi: 10.1002/jca.21705.
50. Bucka C, Köhler W, Hertel G, Voigt W, Bennhold I, Schimrigk S et al. Immunadsorption bei Myasthenia gravis. *Akt Neurol* 1993; 20(06):207–13. doi: 10.1055/s-2007-1018024.
51. Shelat SG. Practical considerations for planning a therapeutic apheresis procedure. *Am J Med* 2010; 123(9):777–84. doi: 10.1016/j.amjmed.2010.01.022.
52. Lehmann HC, Hartung H, Hetzel GR, Kieseier BC. Plasmaaustausch als Therapieoption bei neurologischen Erkrankungen. *Nervenarzt* 2007; 78(2):166–76. Verfügbar unter: <https://doi.org/10.1007/s00115-006-2229-1>.
53. McLeod BC. *Apheresis: Principles and practice*. 3. ed. Bethesda, Md.: AABB Press; 2010.
54. Kaplan A. Complications of apheresis. *Semin Dial* 2012; 25(2):152–8. doi: 10.1111/j.1525-139X.2011.01026.x.

55. Kramer L. Indikationen und Komplikationen der Plasmapherese im Rahmen der Intensivmedizin. *Intensivmedizin und Notfallmedizin* 1998; 35(5):349–55. doi: 10.1007/s003900050159.
56. Ara F, Hassan MS, Yusuf MA, Nasreen Z, Islam A, Alam MB et al. Complications of Therapeutic Plasma Exchange in Patient with Neurological Disorders. *J. Natl Inst. Neurosci Bangladesh* 2018; 3(2):69. doi: 10.3329/jninb.v3i2.36766.
57. Fresenius Kabi. COM.TEC®: Multiprozedurale Apherese-Plattform [Stand: 10.09.2020]. Verfügbar unter: [https://www.fresenius-kabi.com/de/documents/COM.TEC_Folder_\(iPad\)_\(03.2018\).pdf](https://www.fresenius-kabi.com/de/documents/COM.TEC_Folder_(iPad)_(03.2018).pdf).
58. Medicap clinic GmbH. Prospekt ADAorb - Therapeutische Apherese [Stand: 12.07.2020]. Verfügbar unter: <https://www.medicap.de/deutsch/clinic/ada-sorb/>.
59. Sprenger KBG, Huber K, Kratz W, Henze E. Nomograms for the prediction of patient's plasma volume in plasma exchange therapy from height, weight, and hematocrit. *J Clin Apher* 1987; 3(3):185–90. doi: 10.1002/jca.2920030313.
60. Buffaloe GW, Heineken FG, Sprenger KB, Huber K, Kratz W, Henze E. Plasma volume nomograms for use in therapeutic plasma exchange. *Transfusion* 1983; 23(4):355–7. doi: 10.1046/j.1537-2995.1983.23483276879.x.
61. Mühlhausen J. Immunadsorption und Plasmapherese in der Behandlung von Multipler Sklerose und Neuromyelitis Optica [Dissertation]. Göttingen: Georg-August-Universität; 2016.
62. Freeman T., Cohen S. Metabolic heterogeneity of human gamma-globulin. *Biochem J* 1960; 76:475–87. doi: 10.1042/bj0760475.
63. Morgenthaler JJ, Nydegger UE. Synthesis, Distribution and Catabolism of Human Plasma Proteins in Plasma Exchange. *Int J Artif Organs* 1984; 7(1):27–34. doi: 10.1177/039139888400700105.
64. Kaplan AA. Therapeutic plasma exchange: a technical and operational review. *J Clin Apher* 2013; 28(1):3–10. doi: 10.1002/jca.21257.

65. Roberts CG, Schindhelm K, Smeby LC, Farrell PC. Kinetic Analysis of Plasma Separation: Use of an Animal Model. In: Lysaght MJ, Gurland HJ, Hrsg. Plasma separation and plasma fractionation: Current status and future directions ; international workshop of the University of Munich and the International Society for Artificial Organs, Rottach-Egern (FRG), March 17-19, 1983 ; [International Workshop on Plasmapheresis. Basel: Karger; 1983. S. 25–37.
66. Kaplan AA. Toward the Rational Prescription of Therapeutic Plasma Exchange: The Kinetics of Immunoglobulin Removal. *Semin Dial* 1992; 5(3):227–9. doi: 10.1111/j.1525-139X.1992.tb00482.x.
67. Gjørstrup P, Watt RM. Therapeutic protein A immunoabsorption. A review. *Transfus Sci* 1990; 11(3-4):281–302. doi: 10.1016/0955-3886(90)90028-H.
68. Hacke W. Neurologie. 14. Aufl. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2016.
69. Miltner F. Diagnostik und Therapie der Myasthenia gravis und des Lambert-Eaton Syndroms: Entwicklungsstufe: S2k-Leitlinie [AWMF-Registernummer: 030/087] [Stand: 10.09.2020]. Verfügbar unter: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/030-087I_S2k_Myasthenia_gravis_Lambert-Eaton-Syndrom_2017-03-abge-laufen.pdf.
70. Borsanyi C. Diagnose und Therapie der Multiplen Sklerose, Neuromyelitis Optica Spektrum und MOG-IgG- assoziierte Erkrankungen: S2k-Leitlinie [AWMF-Regis-ter-Nr. 030-050]; Konsultationsfassung, Stand: 2020 [Stand: 10.09.2020]. Verfüg-bar unter: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/030-050I_KF_S2k_Diag-nose-Therapie-Multiple-Sklerose-Neuromyelitis-Optica-Spektrum_2020-09.pdf.
71. Ehler J, Koball S, Sauer M, Mitzner S, Hickstein H, Benecke R et al. Response to Therapeutic Plasma Exchange as a Rescue Treatment in Clinically Isolated Syn-dromes and Acute Worsening of Multiple Sclerosis: A Retrospective Analysis of 90 Patients. *PLoS ONE* 2015; 10(8):1-12. doi: 10.1371/journal.pone.0134583.

72. Lehmann HC, Hartung H, Hetzel GR, Stüve O, Kieseier BC. Plasma exchange in neuroimmunological disorders: Part 1: Rationale and treatment of inflammatory central nervous system disorders. *Arch Neurol* 2006; 63(7):930–5. doi: 10.1001/archneur.63.7.930.
73. Trebst C, Bronzlik P, Kielstein JT, Schmidt BMW, Stangel M. Immunoabsorption therapy for steroid-unresponsive relapses in patients with multiple sclerosis. *Blood Purif* 2012; 33(1-3):1–6. doi: 10.1159/000332397.
74. Faissner S, Nikolayczik J, Chan A, Hellwig K, Gold R, Yoon M et al. Plasmapheresis and immunoabsorption in patients with steroid refractory multiple sclerosis relapses. *J Neurol* 2016; 263(6):1092–8. doi: 10.1007/s00415-016-8105-4.
75. Kohler W, Bucka C, Klingel R. A randomized and controlled study comparing immunoabsorption and plasma exchange in myasthenic crisis. *J Clin Apher* 2011; 26(6):347–55. doi: 10.1002/jca.20317.
76. Yeh JH, Chiu HC. Comparison between double-filtration plasmapheresis and immunoabsorption plasmapheresis in the treatment of patients with myasthenia gravis. *J Neurol* 2000; 247(7):510–3.
77. Belàk M, Borberg H, Jimenez C, Oette K. Technical and clinical experience with Protein A Immunoabsorption columns. *Transfus Sci* 1994; 15(4):419–22. doi: 10.1016/0955-3886(94)90174-0.
78. Burgers AA. Der Vergleich von Immunadsorption und Plasmaseparation bezogen auf die Immunglobulinreduktion [Dissertation]. Düsseldorf: Heinrich-Heine-Universität; 2018.
79. Fassbender C, Heibges A. Therapeutische Apherese – Kostenerstattung in Deutschland. *Dialyse aktuell*, 2015, Vol.19(8), pp.424-436 2013; 17(10). doi: 10.1055/s-0034-1367704.
80. Boser M, Kielstein JT. Rolle von Plasmapherese und Immunadsorption in der Rescue-Therapie rheumatologischer Erkrankungen. *Z Rheumatol* 2016; 75(10):964–72. doi: 10.1007/s00393-016-0219-7.

81. Gwathmey K, Balogun RA, Burns T. Neurologic indications for therapeutic plasma exchange: 2011 update. *J Clin Apher* 2012; 27(3):138–45. doi: 10.1002/jca.21219.

9 Danksagung

Bei meinem Doktorvater PD. Dr. med. Klemens Angstwurm möchte ich mich herzlich für die Vergabe der Doktorarbeit sowie seine engagierte Unterstützung bedanken. Während der gesamten Bearbeitungsphase wurde ich hervorragend betreut. Gemeinsame wissenschaftliche Diskussionen und Korrekturen trugen maßgeblich zum schnellen Voranschreiten und Erfolg der Arbeit bei. Weiterhin gilt mein Dank dem Zweitprüfer.

Besonderer Dank gebührt Herrn Dr. med. Kornelius Fuchs, der mir von Anfang an bei der Umsetzung der Arbeit zur Seite stand. Durch seine spannende Einführung in die klinische Anwendung der Immunadsorption wurde meine Begeisterung für Plasmabehandlungsverfahren geweckt.

Des Weiteren bedanke ich mich besonders bei Frau Karolina Müller aus dem Zentrum für klinische Studien Regensburg für ihre Ratschläge und Hilfestellungen in Bezug auf die statistische Auswertung. Außerdem danke ich herzlich meinem Kommilitonen Stefan Hansch für seine Unterstützung bei der Erstellung der SPSS-Datenbank.

Ebenfalls möchte ich mich bei meinen Eltern, Großeltern und meinem Bruder für ihre Unterstützung und ihr fleißiges Korrekturlesen bedanken.

10 Eidesstattliche Versicherung

Hiermit erkläre ich, die Dissertation mit dem Titel „Methodenvergleich von Immunadsorption und Plasmapherese bei autoimmunvermittelten neurologischen Erkrankungen: Effizienz der Elimination von Immunglobulinen“ eigenständig angefertigt und keine anderen als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel verwendet zu haben. Die aus anderen Quellen direkt oder indirekt übernommenen Daten und Konzepte sind unter Angabe der Quelle gekennzeichnet. Insbesondere habe ich nicht die entgeltliche Hilfe von Vermittlungs- bzw. Beratungsdiensten (Promotionsberater oder andere Personen) in Anspruch genommen. Niemand hat von mir unmittelbar oder mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeit erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen. Die Arbeit wurde bisher weder im In- noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

Regensburg, den

.....
(Jelena Svantje Störk)