

## Aktuelle wissenschaftliche und gesundheitspolitische Themen zur therapeutischen Apherese in Berlin

Das Apherese-Therapie-Seminar bietet der therapeutischen Apherese seit nunmehr 20 Jahren ein Informations- und Diskussionsforum für aktuelle wissenschaftliche Ergebnisse, gesundheitspolitische Entwicklungen und Fragen der Kostenerstattung. Das jüngste Seminar am 2. Dezember 2022 stieß erneut auf großes Interesse, in diesem Jahr nach pandemiebedingter 2-jähriger Unterbrechung endlich wieder mit der Möglichkeit zum persönlichen Austausch im Berliner Grand-Hotel Esplanade. Mehr als 150 Teilnehmer und Teilnehmerinnen aus ganz Deutschland waren in diesem Jahr unter zum Teil durch den Bahnunfall bei Hannover erschwerten Anreisebedingungen der Einladung nach Berlin gefolgt und diskutierten den aktuellen Stand und die Entwicklung der klinischen Forschung und Praxis der Apherese. Den Vorsitz hatten Prof. Julia Weinmann-Menke, Universitätsmedizin Mainz, und Prof. Reinhard Klingel, Apherese Forschungsinstitut Köln.

### Lipoproteinapherese bei pädiatrischen Patienten

Den Auftakt machte Dr. Christina Taylan, Uniklinik Köln, mit einem Beitrag zur Lipoproteinapherese bei pädiatrischen Patienten, die unverändert eine besondere praktische und psychosoziale Herausforderung im klinischen Alltag ist. Für Kinder und Jugendliche mit der homozygoten Form der familiären Hypercholesterinämie (FH) ist sie trotz neuer Medikamente weiterhin essenziell. Dr. Taylan stellte die Langzeitergebnisse einer bundesweiten multizentrischen Datenerhebung vor, welche dies eindrucksvoll untermauern. In der retrospektiv-prospektiven Studie an 24 Kindern und Jugendlichen mit genetisch bestätigter homozygoter FH wurden die Patienten mit einer lipoproteinsenkenden Therapie, zunächst nur medikamentös, dann in Kombination mit der Lipoproteinapherese behandelt. Bei der Hälfte der Patienten waren PCSK9-Antikörper nicht wirksam, da

aufgrund der zugrundeliegenden Mutationen des LDL-Rezeptors dessen Aktivität bei unter 2 % lag. Die kombinierte lipoproteinsenkende Therapie einschließlich Lipoproteinapherese senkte das LDL-Cholesterin um im Mittel 76 %, auch durch individuelle Optimierung der Behandlungsfrequenz auf zuletzt 1,4-mal pro Woche. Aufgrund des hohen Rebounds kann eine individuelle Intensivierung erforderlich sein. Die Beurteilung der Aortenklappe sowie aller durch Ultraschall zugänglichen Arterien sollte durchgeführt werden, um die Intensität der Behandlung anzupassen. 16 von 24 Patienten dieser Untersuchung blieben im Langzeitverlauf klinisch völlig stabil. Als Resümee erwies sich die Lipoproteinapherese als nach wie vor die einzige und unverzichtbare Therapie, um bei homozygoter FH und schwerer Hypercholesterinämie eine maximale Reduktion des LDL-Cholesterins zu erreichen.

### AB0-inkompatible Nierentransplantation

In Deutschland beträgt die mittlere Wartezeit auf eine Spenderniere derzeit im Durchschnitt etwa 8 Jahre. Die Immunadsorption bei AB0-inkompatibler Nierentransplantation trägt seit vielen Jahren zur erfolgreicherer Nutzung der knappen Organressourcen bei. Den „State of the Art“ in der klinischen Routine und die medizinische Herausforderung zeigte Prof. Bernhard Schmidt, Medizinische Hochschule Hannover, auf. Zu den eingesetzten Aphereseverfahren zählen die spezifische Adsorption der Blutgruppenantikörper mit nicht-regenerierbaren Adsorbentien, die selektive Breitband-Adsorption von Immunglobulinen mit regenerierbaren, mehrfach verwendbaren Adsorbentien und der unspezifische Plasmaaustausch.

Der entscheidende Vorteil der antigenspezifischen Adsorption besteht darin, das Antikörperrepertoire des Empfängers unmittelbar vor der Transplantation gezielt nur um die Blutgruppenantikörper zu reduzieren. Die Breite des individuellen Antikörper-

repertoires der Immunabwehr wird nicht verändert. Die AB0-inkompatible Nierentransplantation ist nach wie vor nur nach Lebendspende möglich, da die Absenkung der Blutgruppenantikörper durch Immunadsorption logistisch vorbereitet werden muss. Hinsichtlich der Sicherheit und dem Transplantatüberleben erwies sich der Plasmaaustausch, als Alternative zur Immunadsorption, unterlegen, auch weil FFPs als Substitutionslösung beim Plasmaaustausch mit einem höheren Allergie- und Infektionsrisiko sowie der möglichen Infusion von HLA-Antikörpern assoziiert sind. Die optimale Lösung ist somit sicher die spezifische AB0-Adsorption.

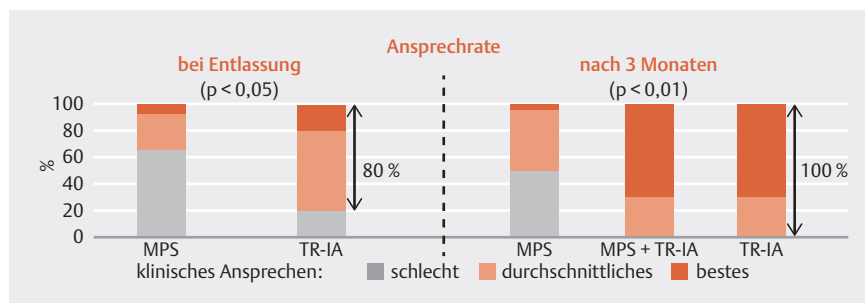
### Immunadsorption bei Multipler Sklerose

Die Immunadsorption wurde in der im Mai 2021 publizierten neuen Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN) als Standard der Therapie-Eskalation bei Schüben der Multiplen Sklerose (MS) bestätigt. Prof. Sven Meuth, Universitätsklinikum Düsseldorf, stelle Ergebnisse einer kürzlich publizierten kontrollierten Studie an MS-Patienten mit akutem, steroidrefraktärem Schub vor, in der sich bei Versagen des ersten Steroidstoßes die direkt anschließende Immunadsorption, ohne eine zweite Steroidgabe abzuwarten, als die überlegene Option erwies (► **Abb. 1**). Im Rahmen der Studie wurden 42 Patienten mit akutem, steroidrefraktärem Schub entweder mit einem zweiten Zyklus Methylprednisolon an 5 aufeinanderfolgenden Tagen behandelt (2000 mg/Tag) oder mit Tryptophan-Immunadsorption (TR-IA) an 6 Tagen. Als Fazit zeigte sich unter der TR-IA eine signifikant bessere Response als bei der Steroidbehandlung ( $p=0,005$ ). Auch 3 Monate später gab es noch einen Benefit bezüglich klinischer Funktionswerte und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität ( $p=0,001$ ). Ein Einfließen der Studienergebnisse in die Leitlinien zur Eskalationstherapie des akuten MS-Schubes wäre also zu begrüßen.

## Kognitive Einschränkungen, Demenz und Aphereseverfahren

Neuigkeiten zum Thema Demenz elektrisieren Patienten, Ärzte und Medien angesichts der unverändert fehlenden Therapieerfolge. Die Pathogenese kognitiver Einschränkungen ist vielfältig und bei Weitem nicht vollständig geklärt, wie Prof. Harald Prüss, Charité Universitätsmedizin Berlin, erläuterte. Inflammatorisch ausgelöste neurokognitive Symptome treten bei verschiedenen autoantikörperassoziierten Enzephalitiden (AE) auf und bieten einen Therapieansatz für die Immunadsorption. In den Leitlinien der DGN im Kapitel der immunvermittelten Erkrankungen der grauen ZNS-Substanz gehören die Immunadsorption und der Plasmaaustausch zusammen mit einer hochdosierten Steroidgabe zur Therapie der ersten Wahl bei autoimmunen Enzephalitiden. Die Immunadsorption wird sogar als eine oft wirksamere und verträglichere Alternative zum Plasmaaustausch angesehen. Prof. Prüss stellte Ergebnisse einer Studie vor, in der Patienten mit einer kognitiven Störung und nachgewiesenen antineuronalen Autoantikörpern in Serum und Liquor mit der Immunadsorption behandelt wurden. Bei einem Teil der Patienten konnte eine deutliche Verbesserung der Demenzsymptome beobachtet werden, was angesichts dessen, dass bei vielen medikamentösen Therapien eine Verlangsamung der Progression bereits als Erfolg angesehen wird, beachtlich ist. Generell sind eine möglichst frühe Diagnose und ein möglichst früher Therapiebeginn für den Erfolg der Behandlung essenziell. Erste Symptome in Form von Bewegungsstörungen treten oft lange vor dem Gedächtnisverlust auf. Ein Eingreifen dazwischen hat die höchste Aussicht auf Erfolg.

Die Suche nach weiteren Autoantikörpern bei dieser Patientengruppe kann somit den Nachweis von potenziell behandelbaren Demenzformen ermöglichen und birgt das Potenzial, einen weiteren kognitiven Abbau in ausgewählten Fällen zu verhindern. Weitere Studien sind notwendig. Die therapeutische Apherese ist damit nicht nur bei Patienten mit AE eine wichtige Erstlinientherapie, sondern kann auch bei weiteren Patienten mit einem entsprechenden positiven Autoantikörper-Nachweis gegen neuronale Strukturen zunehmend in Erwägung gezogen werden.



► **Abb. 1** Schnelles und langanhaltend besseres Ansprechen auf die TR-IA als auf den zweiten Steroidpuls, bei Entlassung und beim Follow-up nach 3 Monaten (nach Daten aus [1]). MPS = Methylprednisolon; TR-IA = Tryptophan-Immunadsorption

## Post-COVID und Apherese

Symptome bei Post-COVID sind zahlreich, heterogen und unspezifisch, die Pathogenese ist bisher nur in Hypothesen zu formulieren. Spezielle, in ihrer Wirksamkeit durch klinische Studien bestätigte Therapieangebote fehlen bislang. Patienten mit anhaltenden Beschwerden nach COVID-19 erleben häufig eine regelrechte Odyssee, beginnend bei der Diagnose und im Weiteren bei der Therapie. Der hohe Leidensdruck betroffener Patienten führt zu zahlreichen individuellen Therapieversuchen. Dabei ist es höchst wahrscheinlich, dass es bei Post-COVID verschiedene Gruppen von Patienten gibt, die sich im Hinblick auf die Krankheitswege unterscheiden oder eine multifaktorielle Pathogenese aufweisen. Im Kontext von Inflammation, Mikrozirkulationsstörungen, Gerinnungsaktivierung und antikörperassoziierten Autoimmunität wird seit mehr als einem Jahr insbesondere in Deutschland der Einsatz verschiedener Aphereseverfahren, beispielsweise der HELP-Apherese, Doppelfiltrations-Plasmapherese (DFPP) oder der Immunadsorption, diskutiert und kasuistisch über Therapieerfolge berichtet.

Prof. Bernd Hohenstein, Nephrologisches Zentrum Villingen-Schwenningen, formulierte hypothetische Einflussfaktoren der Apherese auf Post-COVID. Von den genannten möglichen pathogenetischen Faktoren, Gewebeschäden, genetische Disposition, Viruspersistenz, Hyperinflammation und Autoimmunität können vor allem die letzten beiden stark durch die Entfernung von Plasmaproteinen, Immunmodulation und postulierte pleiotrope Effekte beeinflusst werden. Es besteht ein allgemeiner Konsens, dass kontrollierte Studien zur Klärung der Wirksamkeit der Apherese bei Post-COVID dringend benötigt werden. Bezogen auf die Apherese wäre dabei eine Kernfrage, ob es Unterschiede in der Wirksamkeit

unterschiedlicher Verfahren bei sich hinsichtlich der Pathogenese unterscheidenden Patientengruppen gibt. Prof. Hohenstein stellte heraus, dass Patienten- und Therapieauswahl, die Definition des Therapieregimes und der richtigen Endpunkte bei einer klinischen Studie zur Wirksamkeit der Apherese bei Post-COVID eine Herausforderung darstellen. Verschiedene Varianten sind denkbar und werden in naher Zukunft in klinischen Studien geprüft, wobei erste Ergebnisse nicht vor Ende 2023 zu erwarten sind. Ein erster Schritt zur Erhebung valider Daten zur Effektivität der Apherese bei Post-COVID ist mit dem seit 1. Oktober 2022 online verfügbaren Post-COVID-Apherese-Register der International Society for Apheresis – European Group (E-ISFA) getan. In dem Register sollen Behandlungsfälle erfasst werden, um mögliche Therapieeffekte systematisch zu dokumentieren. Erste Ergebnisse werden in den nächsten Monaten mit Spannung erwartet.

Das 20. Apherese-Therapie-Seminar zeigte erneut die vielfältigen Einsatzmöglichkeiten und möglichen neuen Indikationen der therapeutischen Apherese auf. Diese Diskussion möchten wir mit Ihnen beim 21. Apherese-Therapie-Seminar am 1. Dezember 2023 in Berlin fortsetzen. Aktuelle Informationen hierzu erhalten Sie auf der Webseite des Apherese Forschungsinstituts [www.apheresis-research.org](http://www.apheresis-research.org).

Dr. rer. nat. Andreas Heibges, Prof. Dr. med. Reinhard Klingel; Apherese Forschungsinstitut, Köln

## Literatur

- [1] Pfeuffer S, Rolles L, Wirth T et al. Immunadsorption versus double-dose methylprednisolone in refractory multiple sclerosis relapses. *J Neuroinflammation* 2022; 19: 220. DOI: 10.1186/s12974-022-02583-y