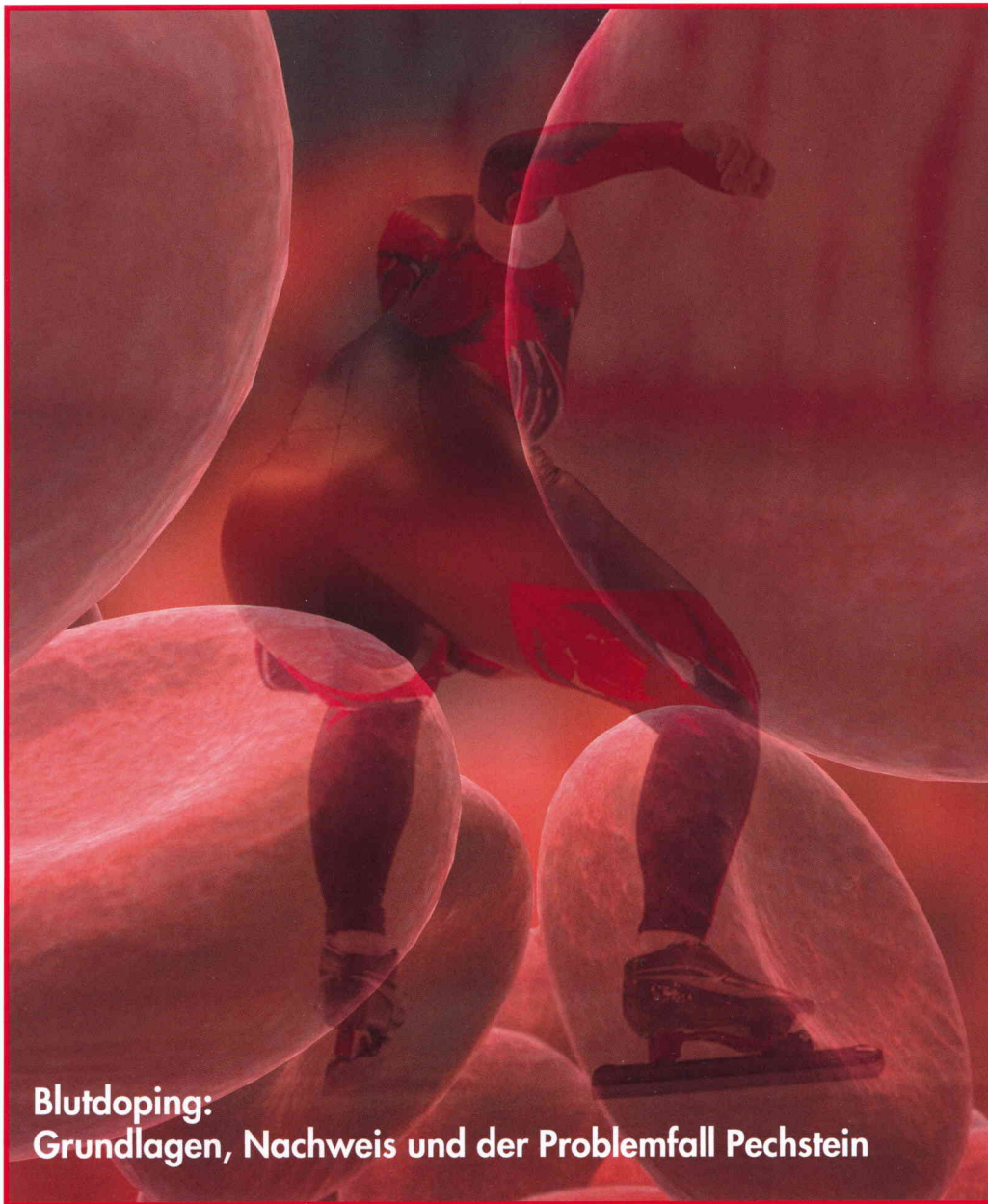


ISSN 0935-400X

Spektrum der Nephrologie

Nr. 2/2011
24. Jahrgang

Erscheint
sechsmal jährlich



**Blutdoping:
Grundlagen, Nachweis und der Problemfall Pechstein**

Therapeutische Apherese in der Neurologie – Plädoyer für die Immunadsorption

Dialyse bei älteren Patienten

Anforderungen an den Gesellschaftsvertrag in Gemeinschaftspraxen – Die freiberufliche Tätigkeit des Vertragsarztes

35. Nephrologisches Seminar Heidelberg, 24.–26. März 2011



Therapeutische Apherese in der Neurologie – Plädoyer für die Immunadsorption

R. Klingel
C. Fassbender
A. Heibges
Köln

Die Identifizierung pathophysiologisch relevanter Autoantikörper und Daten klinischer Studien haben in der Neurologie zum breiten Einsatz der therapeutischen Apherese geführt (Tab. 1). Ein weites Feld der interdisziplinären Kooperation mit der Nephrologie ist entstanden. Die in 2008 grundlegend revidierten und seither mehrfach aktualisierten Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie spiegeln diese Entwicklung wider [5]. Der klassische Plasmaaustausch (PA) ist Bestandteil der initialen und eskalierenden Therapie autoimmuner neurologischer Erkrankungen und wird zunehmend durch die selektive Immunadsorption (IA) ersetzt. PA und IA sind fester Bestandteil des therapeutischen Arsenal zur raschen Bekämpfung akuter neurologischer Symptome wie auch eine Option der langfristigen Therapie bei ungenügendem Ansprechen auf die medikamentöse Therapie oder deren Nebenwirkungen. PA und IA werden in diesem Zusammenhang sowohl ergänzend als auch konkurrierend zur Gabe von Immunglobulinen, Steroiden, dem gesamten Spektrum der medikamentösen Immunsuppressiva und der biotechnologisch entwickelten Antikörper wie Rituximab und Natalizumab eingesetzt, um eine dem einzelnen Patienten optimal angepasste Therapie anzubieten. Der gezielte Einsatz der therapeutischen Apherese, insbesondere in der neurologischen Intensivtherapie, hat mit dazu beigetragen, Morbidität und Mortalität bei den Autoimmun-Neuropathien zu reduzieren. Das Guillain-Barré-Syndrom (GBS) und die Myasthenia gravis (MG) repräsentieren die beiden neurologischen Erkrankungen, die aufgrund krisenhafter Zuspitzung mit unvorhersehbarer Symptomdynamik am häufigsten einer Intensivtherapie bedürfen [23]. Mit der IA können die in Registern dokumentierten Nebenwirkungen und Risiken der beim PA notwendigen Allo-Protein-Substitution vermieden werden [33]. Diese Beobachtung ist als Trend übereinstimmend festzustellen, obwohl kontrollierte Studien zu diesem Sicherheitsaspekt fehlen. Die Nebenwirkungsrate der therapeutischen Apherese wird un-

abhängig von der Methode wesentlich durch die Schwere der Grunderkrankung, der verbundenen supportiven intensivmedizinischen Therapie und der Art des venösen Gefäßzugangs bestimmt.

Methoden

Beim Plasmaaustausch, im Sprachgebrauch häufig synonym als Plasmaseparation oder Plasmapherese bezeichnet, dem ältesten Verfahren der therapeutischen Apherese, wird das Plasma von den Blutzellen getrennt, verworfen und unter Verwendung von Fremd-Plasmaprodukten substituiert. Angesichts der ca. 3.000 bekannten menschlichen Plasmaproteine, des Nebenwirkungspotentials und der minderen funktionellen Qualität von Plasmaprodukten ist dieser Ansatz prinzipiell unbefriedigend. Die selektiven Verfahren der therapeutischen Apherese sind methodisch ausgereift, in der Praxis etabliert und werden zunehmend bevorzugt. Immunadsorber verwenden für die Immunadsorption von Immunglobulinen und Immunkomplexen verschiedene gruppenspezifische Liganden, die sich auf einer Sepharose- oder Polyvinylalkohol-Matrix befinden. Tryptophan zur Breitband-Antikörper-Adsorption und spezifische Carbohydratepitope zur Blutgruppen-Antikörper-Adsorption kommen bei nicht-regenerierbaren Einmaladsorbern zum Einsatz, Staphylokokken-Protein-A, polyklonale Schaf-anti-human-Ig-Antikörper und synthetische Peptide bei wiederverwendbaren Breitband-Antikörper-Adsorbern in regenerierbaren Doppelsäulensystemen.

Wirkmechanismus

Der Therapieeffekt von PA und IA bei Autoantikörper-vermittelten Erkrankungen hat drei wesentliche Wirkmechanismen: die unmittelbare intravasale Absenkung der (Auto-)Antikörper- und Immunkomplex-Konzentration (Abb. 1a), die hierdurch gepulste An-

Tabelle 1: Antikörper-assoziierte Autoimmun-Neuropathien, korrespondierende Antigene und Bedeutung der therapeutischen Apherese für die Therapie.

	Zielstrukturen pathophysiologisch relevanter Autoantikörper	Leitlinienempfehlungen zum Einsatz von Plasmaaustausch (PA) und/oder Immunadsorption (IA) als Bestandteil oder Option der Therapie	Über Leitlinien hinausgehende bestverfügbare Evidenz zum Einsatz von Plasmaaustausch (PA) und/oder Immunadsorption (IA)
Immunvermittelte neuromuskuläre Erkrankungen			
Myasthenia gravis	AChR, MuSK	DGN, EFNS, DMG empfehlen PA und IA als gleichwertig	IA in Studien/Fallserien wirksam
Lambert-Eaton-Syndrom	VGCC, Hu, Amphiphysin (z. T. paraneoplastisch)	DGN nennt PA als Option	IA kasuistisch wirksam
Neuromyotonie/Isaacs-Syndrom	VGKC (z. T. paraneoplastisch) GM1	DGN nennt PA als Option	IA kasuistisch wirksam
Stiff-Person-Syndrom	GAD-Amphiphysin, (z. T. paraneoplastisch)	DGN nennt PA als Option	IA kasuistisch wirksam
Akute und chronische immunvermittelte Erkrankungen peripherer Nerven			
Guillain-Barré-Syndrom	Ganglioside, insbes. GD1a, GD1b, GT1b (schweres GBS); GQ1b, GT1a (mit Ophthalmoplegie)	DGN empfiehlt PA und IA als wahrscheinlich gleichwertig	IA in Studien/Fallserien wirksam
Miller-Fisher-Syndrom	Ganglioside, insbes. GQ1b		PA und IA kasuistisch wirksam
CIDP	Ganglioside, insbes. GM1	DGN empfiehlt PA	IA kasuistisch und in Fallserien gleichwertig
Immunvermittelte Erkrankungen des ZNS			
Multiple Sklerose	Histologischer Subtyp II, Autoantigene nicht charakterisiert	DGN und MSTCG empfehlen PA beim steroid-refraktären Schub	IA kasuistisch und in Fallserien gleichwertig
Neuromyelitis optica (Devic-Syndrom)	Aquaporin-4	DGN empfiehlt PA bei schlechtem Ansprechen des akuten Krankheitsschubs auf Steroide	IA kasuistisch wirksam
Rasmussen-Enzephalitis	Glutamat-Rezeptor-Untereinheiten (GluR3, NR2B)	DGN nennt PA oder IA als Option der autoimmunol. Therapie	PA/IA kasuistisch wirksam
Antikörper-assoziierte limbische Enzephalitis	Neuronale Oberflächenantigene: – nicht-paraneoplastisch: VGKC, GAD, NMDAR – paraneoplastisch: NMDAR Intrazell. neuronale Antigene: – paraneoplastisch: Hu, Ma1-3, CRMP-5, Amphiphysin, Neuropil	DGN nennt PA oder IA als Option der autoimmunol. Therapie	PA/IA kasuistisch wirksam
Bickerstaff-Hirnstamm-enzephalitis	Gangliosid GQ1b		PA kasuistisch wirksam

AChR = Acetylcholin-Rezeptor; CRMP-5 = collapsin-response-mediator-protein-5; GAD = glutamic acid decarboxylase; Hu = neuronal nuclear antibody type 1 (RNA-binding protein); Ma1-3 = mRNA biogenesis proteins; MuSK = muskelspezifische Kinase; NMDAR = N-methyl-D-aspartat Glutamat-Rezeptor; VGCC = voltage-gated Ca⁺ channel; VGKC = voltage-gated K⁺ channel
DGN = Deutsche Gesellschaft für Neurologie; EFNS = European Federation of Neurological Societies; DMG = Deutsche Myasthenie-Gesellschaft; MSTCG = europäische Multiple Sclerosis Therapy Consensus Group

tikörperumverteilung und nachfolgende immunmodulatorische Veränderungen auf zellulärer Ebene [3]. Der rasche Wiederanstieg der Antikörperkonzentration nach Apherese ist nicht Ausdruck einer gesteigerten Synthese, sondern im Wesentlichen Ausdruck von Umverteilungsprozessen [9]. Obwohl Autoantikörper bei den Autoimmun-Neuropathien direkt pathophysiologische Prozesse wie z. B. die Blockierung der neuromuskulären Übertragung bei myasthenen Erkrankungen oder der Demyelinisierung

unterhalten, ist der enge Zusammenhang zwischen plasmatischem Autoantikörperspiegel und klinischer Symptomatik nicht die Regel. Der erfolgreiche Einsatz von PA und IA bei fehlendem bzw. negativem Antikörperbefund, z. B. bei Myasthenia gravis, kann mit dem Fehlen definierter Marker-Antikörper oder etablierter Testsysteme erklärt werden, obwohl pathophysiologisch die Antikörperassoziation evident ist.

Bei den Wirkmechanismen von PA und IA

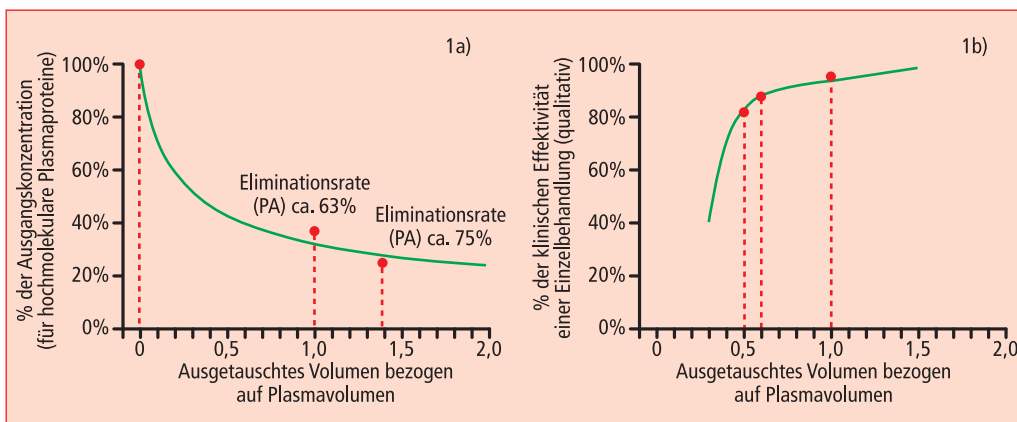


Abb. 1: a) Reduktion der Ausgangskonzentration hochmolekularer Plasmaproteine in Abhängigkeit vom Behandlungsvolumen beim Plasmaaustausch (nach [18]). b) Klinische Effektivität in Abhängigkeit vom Behandlungsvolumen des Plasmaaustauschs bei schwerer Myasthenie (qualitativ extrapoliert nach [2, 11, 20, 36]). (Behandlungsvolumen angegeben als Vielfaches des Plasmavolumens [1,5 PV \approx 20 ml/kg \approx 1,5 l; 1 PV \approx 40 ml/kg \approx 2–3 l; 1,5 PV \approx 60 ml/kg \approx 3,5–4,5 l])

wird häufig die Antikörperabsenkung in den Vordergrund gestellt und bei der IA Behandlungsvolumina von 2,5–3 Plasmavolumen, d. h. von 7–9 l Plasma empfohlen. Am Beispiel der schweren Myasthenia gravis zeigten Untersuchungen, dass die akute klinische Symptomatik bereits mit 2–3 Behandlungen deutlich unterhalb eines Plasmavolumens effektiv beherrscht werden kann, bei entsprechend verringerten Nebenwirkungen [2, 20, 31, 36] (Abb. 1a und b). Für die klinische Praxis ist daher die Vorgabe der Behandlung bis zu einem Plasmavolumen, d. h. von 2,0–2,5 l Plasma ein sinnvolles Vorgehen für die Akuttherapie von Autoimmun-Neuropathien [11]. Diese allgemeine Überlegung muss beim praktischen Einsatz an Produkteigenschaften der einzelnen Adsorbentypen angepasst werden. Höhere Behandlungsvolumina bis zum 2,5–3-fachen des Plasmavolumens und insgesamt mehr Therapien werden erforderlich, wenn der plasmatische Titer mit der pathologischen Symptomatik eng korreliert. Das Unterschreiten der geforderten Titer Schwelle bei der Nierentransplantation HLA-sensibilisierter Empfänger oder die Titerhöhe der Desmoglein-Antikörper im chronischen Verlauf von Pemphigus-erkrankungen sind Beispiele [12, 46].

Kostenaspekte

Zusatzentgelte innerhalb des OPS-Kode bilden die formale Grundlage für den stationären Einsatz des PA und der IA innerhalb des G-DRG-Systems. Der PA hat ein bundeseinheitliches Zusatzentgelt, für die IA ist es krankenhausspezifisch zu verhandeln. Der wirtschaftliche Einsatz der Verfahren im sta-

tionären Bereich erfordert eine fachübergreifende Abstimmung der Indikationen in enger Kooperation der medizinischen Fachabteilungen mit dem Controlling des Krankenhauses. Die IA kann gegenüber dem PA nicht generell als das kostengünstigere Verfahren bezeichnet werden. Die Wahl des Verfahrens ist daher eine Abwägung von Plausibilität, bestverfügbarer Evidenz, Sicherheit und Verträglichkeit der Therapie einerseits, und Wirtschaftlichkeit andererseits. Seit dem Jahr 2007 wird die Immunadsorption mit nicht-regenerierbaren und regenerierbaren Adsorbentypen im OPS differenziert. Bei den regenerierbaren Adsorbentypen wird zwischen dem Ersteinsatz und Folgebehandlungen mit jeweils eigenem OPS-Kode unterschieden. Kalkulatorisch ist der Einsatz der Einmaladsorber ab der ersten Behandlung kostendeckend. Die Investition für den wiederverwendbaren Adsorber erfordert die Verhandlung einer hohen Vergütung für den Ersteinsatz. Für den Akuteinsatz in der Neurologie mit 4–6 Behandlungen muss auch der absolute Aspekt des Wirtschaftlichkeitsgebotes beachtet werden. Der Einsatz der Immunadsorption ambulant als Bestandteil langfristiger Strategien erfordert in der Regel eine mühsame Antragsstellung bei den Kostenträgern, unter Umständen mit juristischem Beistand.

Neuromuskuläre Erkrankungen – Myasthenia gravis, Lambert-Eaton-Syndrom und Stiff-Person-Syndrom

Die Myasthenia gravis (MG) ist das klassische Beispiel einer Autoantikörper-vermit-

telten Erkrankung und durch rein motorische Beeinträchtigungen gekennzeichnet. Unter einer myasthenen Krise versteht man die krisenhafte Verschlechterung einer generalisierten MG mit vitaler Gefährdung durch Ateminsuffizienz und/oder Aspiration [23]. Die Prävalenz der MG beträgt ca. 2–10/100.000 mit einer Mortalitätsrate der myasthenen Krise, die in den letzten 30 Jahren von 70 % auf unter 5 % gesunken ist [23]. Die MG ist bei ca. 90 % der Fälle charakterisiert durch Antikörper gegen den Acetylcholin-Rezeptor (AChR) oder, in etwa 5 %, die muskelspezifische Kinase (MuSK), die prä- bzw. postsynaptisch die neuromuskuläre Übertragung blockieren. Bei den restlichen Antikörper-negativen Fällen wird ebenfalls eine Autoantikörper-assoziierte Pathogenese angenommen. Die Titerhöhe korreliert interindividuell nicht mit der Schwere der Erkrankung, kann aber beim einzelnen Patienten als Verlaufparameter zur Therapiesteuerung verwendet werden [23] (Abb. 2). Es gibt 2 seltene Differentialdiagnosen der MG: das Lambert-Eaton-Syndrom (LEMS) und Stiff-Person-Syndrom, die gleichfalls mögliche Indikationen für PA und IA darstellen [14, 27]. LEMS gilt als paraneoplastisches Syndrom und ist assoziiert mit Antikörpern gegen präsynaptische, spannungsabhängige Calcium-Kanäle (VGCC). Das Stiff-Person-Syndrom ist primär eine Erkrankung des ZNS, deren typische Symptome Rigidität und Krämpfe der Stamm- und proximalen Extremitätenmuskulatur sind. Es treten Antikörper gegen die Glutamat-Decarboxylase (GAD) auf, die den Neurotransmitter Gamma-Aminobuttersäure (GABA) inhibieren.

Die extrakorporale Elimination der Autoantikörper besitzt bei diesen myasthenen Erkrankungen hohe Plausibilität. Die aktuellen Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie, der ärztliche Beirat der Deutschen Myasthenie-Gesellschaft und etwas eingeschränkter auch der europäischen Föderation neurologischer Gesellschaften bewerten ivIg, PE und IA zur Behandlung der myasthenen Krise als gleichwertig [5, 15, 32]. Die Akutbehandlung der schweren generalisierten Myasthenia gravis mittels IA wurde grundlegend 1995 beschrieben [11] (Abb. 2). Bei 14 Patienten wurden mittels 4 IA (Tryptophan-Adsorber) innerhalb von 8 Tagen mit einem Behandlungsvolumen von 2,5 l Plasma die AChR-Antikörper auf 23 % des Ausgangswertes gesenkt. Bei allen Patienten kam es zu einer raschen und

klinisch relevanten Verbesserung der myasthenen Symptomatik. Die Behandlung der myasthenen Krise scheint sowohl mit PA als auch IA bereits mit Behandlungsvolumina unterhalb eines Plasmavolumens effektiv möglich zu sein. In einer randomisiert, kontrollierten Studie wurden 19 Patienten, die ergänzend zur medikamentösen Therapie entweder mit PA (n = 10) oder IA (n = 9) behandelt [20]. Die Patienten erhielten im Mittel 3,5 PE oder IA in einem Zeitraum von 7 Tagen mit einem Behandlungsvolumen von 1,5 l Plasma pro Behandlung, entsprechend 20–25 ml/kg, bzw. 0,5–0,6 Plasmavolumen. Mit IA und PA verbesserte sich die Myasthenie-Symptomatik bis zum Tag 14 nach der Apheresebehandlung bis zu allenfalls einer leichten Behinderung und Symptomen nur nach Anstrengung. Während der Behandlungsphase ereigneten sich 16 AE (7 SAE) in der PE-Gruppe und 10 (1 SAE) in der IA Gruppe. Der Vorteil der IA bzgl. der Verträglichkeit und der Hospitalisierungsdauer war auch das Ergebnis einer vergleichenden Kohortenstudie an 72 Patienten mit myasthener Krise [8]. Die Patienten hatten entweder 5 PA (n = 19), 5 IA (n = 24) oder zweimalig eine sequentielle Behandlung von einem PA gefolgt von 2 IA (n = 29) erhalten. Das Behandlungsvolumen betrug einheitlich 2,5 l bei PA wie IA. IA allein oder in Kombination erzielte eine raschere Symptombesserung, eine kürzere Hospitalisierung und war besser verträglich.

Die IA ist auch eine Option für die langfristige Behandlung der MG. In einer deutschlandweiten Dokumentation wurden 13 Patienten erfasst, deren Verlauf durch wiederholte myasthene Krisen gekennzeichnet war, und bei denen die IA chronisch zum Einsatz kam [38]. Im Mittel wurden 1,1 IA Behandlungen pro Woche während der Beobachtungszeit von 6,4 Jahren durchgeführt. Die mittlere Rate myasthener Krisen konnte hierdurch von 3,7/Jahr auf 0,4/Jahr gesenkt werden. Die behandelten Plasmavolumina betragen 2,0–2,5 l bei 10 Patienten (Tryptophan-Adsorber) und 6–7 l bei 3 Patienten (2 x Peptid-Adsorber, 1 x IgG-Adsorber). Eine weitere Analyse der IA als Bestandteil der langfristigen Therapie der MG von 13 Patienten liegt vor [13]. Der Einsatz der IA erfolgte mittelfristig um die medikamentöse Therapie mit minimaler Immunsuppression zu stabilisieren. Die Behandlungsvolumina betragen 7 l (Protein-A- und IgG-Adsorber). Die monatlichen IA wurden

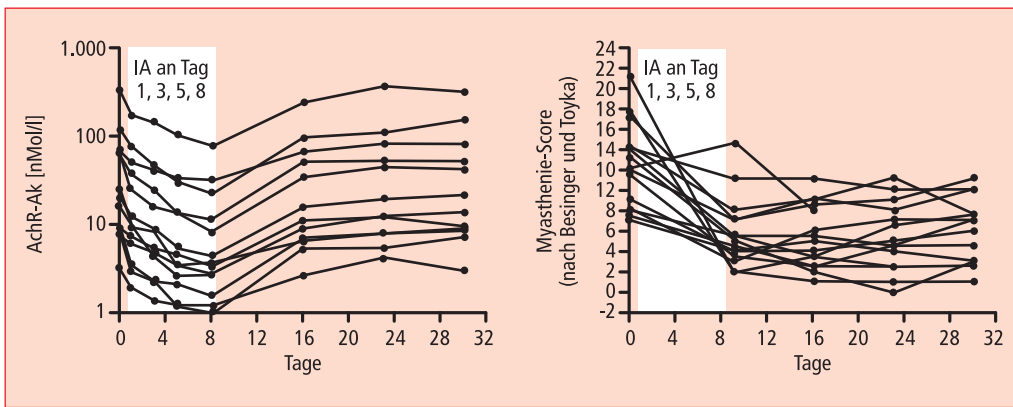


Abb. 2: Akutbehandlung der schweren generalisierten Myasthenia gravis mittels Immunadsorption (modifiziert nach [11]). Effekte von 4 IA mit einem Behandlungsvolumen von 2,5 l Plasma (Tage 1, 3, 5, 8) auf den Spiegel der AChR-Antikörper (n = 13, 1 Pat. seroneg.). Gemessen nach IA fielen die Spiegel im Mittel auf 23 % des Ausgangswertes. Parallel verbesserte sich die muskuläre Schwäche der Patienten, gemessen mit dem Myasthenie-Score nach Besinger und Toyka (n = 14). Absolute Höhe des AChR-Antikörper-Spiegels und Klinik korrelieren nicht.

schrittweise von 4,8 im ersten Jahr auf 2,6 im vierten Jahr reduziert. Bei 6 von 13 Patienten konnte nach median 33 Monaten ganz auf die IA verzichtet werden. Innerhalb eines Monats war eine relevant bessere, nach median 36 Monaten eine wesentlich gebesserte neurologischen Rehabilitation zu verzeichnen.

Akute und chronische immunvermittelte Erkrankungen peripherer Nerven

Die akute entzündliche demyelinisierende Polyradikuloneuropathie (Guillain-Barré-Syndrom, GBS), das Miller-Fisher-Syndrom (MFS), eine seltene lokalisierte Variante des GBS, und die chronisch entzündliche demyelinisierende Polyneuropathie (CIDP) sind Beispiele dieser Gruppe von Autoimmun-Neuropathien.

GBS und MFS

Das GBS ist gekennzeichnet durch einen akuten Beginn und Verlauf. Innerhalb weniger Tage können massive motorische Ausfälle entstehen, die das weitere Krankheitsgeschehen bestimmen. Der monophasische Verlauf hat nach 2–4 Wochen seinen Höhepunkt. Fast die Hälfte der schwerer erkrankten GBS-Patienten weisen darüber hinaus Störungen der autonomen sympathischen und parasympathischen Innervation auf [23]. Die Inzidenz des GBS liegt stabil bei ca. 1–2/100.000 mit einer Mortalitätsrate, die in den letzten 30 Jahren von 30 % auf unter 3 % gesunken ist [23]. Die Not-

wendigkeit der stationären Behandlung ist durch den frühzeitigen Einsatz der ivIg um etwa 20 % zurückgegangen. Prognostisch ungünstig sind rasche Progredienz mit Ateminsuffizienz, Alter über 60 Jahre und Komorbiditäten [30]. Der rasche Wirkungseintritt mit Vermeidung und Verkürzung der Beatmungsdauer geben der Apherese im Einzelfall den Vorzug. Bei 70 % kommt es zur Restitutio ad integrum, weniger als 10 % behalten schwere Residuen [23]. Die autoimmune Pathogenese beinhaltet das Zusammenspiel autoreaktiver T-Zellen, Makophagen und Autoantikörper gegen Ganglioside der Myelinscheiden und Axone. Die Ganglioside GD1a/GD1b oder GD1b/GT1b sind bevorzugt die korrespondierenden Antigene bei schweren generalisierten Verläufen, GQ1b or GT1a eher bei der ophthalmoplegischen Form des MFS. Es treten sowohl IgG als auch IgM-Gangliosid-Antikörper auf, die gut an Tryptophan-Liganden adsorbieren [10, 45].

Beim GBS sind PA und ivIg als Resultat randomisierter Multicenter-Studien als äquivalente Therapien der ersten Wahl in den Leitlinien empfohlen, in Fallserien stellt sich die IA gleichwertig dar [5, 6, 25, 30]. Im Vergleich von PA, IA und ivIG ergab sich in einer retrospektiv vergleichenden Studie bezüglich des Outcomes bei GBS kein Unterschied [30]. 63 GBS-Patienten mit schwerer Behinderung wurden retrospektiv untersucht, die entweder mit IA (Tryptophan-Adsorber; n = 39), PA (n = 14) oder ivIg (n = 10) behandelt worden waren. Das behandelte Plasmavolumen lag zwischen 2–2,5 l. Die Anzahl der IA betrug im Mittel $7,2 \pm 2,4$ (Spanne 3–14), beim PA mit gleichem Behandlungsvolumen und Substitution von 5 %-

Humanalbumin-Lösung $6,7 \pm 4,2$ (Spanne 2–14). Die ivIg-Gabe erfolgte an 5 aufeinanderfolgenden Tagen mit einer Dosis von $0,4 \text{ g/kg/Tag}$. Bei etwa 20 % der Patienten wurde die Gabe wiederholt. Alle Patienten wurden im Mittel etwa 1 Woche nach Symptombeginn behandelt. Die klinische Besserung verlief für alle drei Therapieansätze ohne signifikanten Unterschied.

Bei 30 GBS-Patienten mit schwerer Symptomatik, die intensivmedizinisch behandelt werden mussten, wurde der Einsatz der IA retrospektiv verglichen [6]. 30 % der Patienten waren maximal behindert und beatmungspflichtig. 10 Patienten wurden ausschließlich mit IA behandelt, bei 20 Patienten wurde an 3 Tagen zusätzlich ivIg ($0,4 \text{ g/kg}$) gegeben. Im Mittel wurde $3,2 \pm 0,8$ mal mit IA (Tryptophan-Adsorber; $2,5 \text{ l Plasmavolumen}$) behandelt. Eine signifikante und klinisch relevante Verbesserung des mittleren Behinderungsgrades erfolgte innerhalb von im Mittel 2 Wochen. Die Gabe der ivIg erbrachte keinen zusätzlichen Effekt. Schwere IA-bedingte Nebenwirkungen traten nicht auf. In einer retrospektiven Untersuchung an 19 Patienten mit schwerem GBS, von denen alle tetraparetisch und 16 beatmet wurden, wiesen der PA mit Behandlung von $1–1,5 \text{ Plasmavolumen}$ und die Protein-A-IA mit Behandlung von $2,5–3 \text{ Plasmavolumen}$ keine wesentlichen Unterschiede in der Wirksamkeit auf [25].

CIDP

Die CIDP ist eine progredient und/oder schubweise sehr unterschiedlich verlaufende autoimmune Erkrankung und führt in mehr als der Hälfte der Patienten zu schweren Behinderungen. Die leitliniengerechte Therapie sieht die Gabe von Steroiden, ivIg oder den PA vor [5, 16]. Das Ansprechen von etwa 50 % der Patienten auf ivIg verdeutlicht, dass unverändert weitere Therapieoptionen erforderlich sind.

Zur Wirksamkeit der IA liegen 3 Untersuchungen mit kongruenten Ergebnissen vor [7, 17, 47]. 13 CIDP Patienten mit, seit länger als 2 Monaten, persistierenden Symptomen wurden randomisiert über einen Zeitraum von 6 Monaten 3 x/Monat mit IA (Protein A-Adsorber; 3 Plasmavolumen) oder 2 Tage/Monat mit ivIg behandelt [47]. Zwei Monate nach Behandlungsbeginn sprachen

80 % in der IA-Gruppe gegenüber nur 50 % in der ivIg-Gruppe an. Der Unterschied war statistisch nicht signifikant, aber das Ergebnis zeigt, dass die IA eine effektive Option zur Akutbehandlung von CIDP-Patienten darstellt. Zehn Patienten mit gesicherter CIDP, bei denen wegen akuter Symptomverschlechterung eine Behandlung mit IA erfolgte, wurden retrospektiv analysiert [7]. Das Akut-Protokoll sah initial ein Behandlungsvolumen von 4 l Plasma vor, das mit dem sequentiellen Einsatz von 2 Tryptophan-Adsorbentien realisiert wurde. Anzahl und Therapieintervalle der IA wurden nach Klinik bestimmt. Das vom Tryptophan-Adsorber zusätzlich abgesenkte Fibrinogen erforderte nach mehreren täglichen Therapien eine Verlängerung des Therapieintervalls, eine Substitution war in keinem Fall erforderlich [7]. Fünf Patienten erhielten einen Behandlungszyklus von im Mittel 4 IA. Die übrigen fünf Patienten erhielten im Mittel 5 Behandlungszyklen (Spanne 2–8) bestehend im Mittel aus 3 IA. Durch die IA sank das Ausmaß der Behinderung signifikant und klinisch relevant. Die Besserung hielt bei Patienten mit mehrfachen Behandlungszyklen mindestens vier Wochen an. Bei 4 weiteren Patienten, deren Krankheitsaktivität nicht befriedigend zu stabilisieren war, wurde die IA Bestandteil der langfristigen Therapiestrategie. Der Beobachtungszeitraum betrug 1 bis 13 Jahre, die Behandlungsfrequenz in der Regel 1 x/Woche mit einem Behandlungsvolumen von $2–2,5 \text{ l Plasma}$. Hierdurch konnte eine gute Rehabilitation dauerhaft stabilisiert werden [7]. Eine weitere Untersuchung an 5 Patienten bestätigte, dass nur sehr wenige Patienten den langfristigen Einsatz der IA benötigen, falls erforderlich aber über Zeiträume von 2–21 Jahren mit dem Einsatz der regelmäßigen IA (Tryptophan-Adsorber) eine sehr gute dauerhafte Rehabilitation erreicht werden kann [17]. Nach symptomorientierter Anpassung war in diesen Fällen ein monatliches Therapieintervall ausreichend.

Immunvermittelte Erkrankungen des ZNS

Dieser Abschnitt behandelt neben den etablierten Krankheitsentitäten der multiplen Sklerose und Neuromyelitis optica, seltene und zum Teil erst in den letzten Jahren definierte enzephalitische Erkrankungen, die durch eine pathologische Autoantikörper-

assoziierte Interaktion des Immunsystems mit dem ZNS verursacht werden. Die Therapieempfehlungen basieren auf begrenzten Erfahrungen [5].

Multiple Sklerose

Die multiple Sklerose (MS) ist eine chronisch entzündliche demyelinisierende Erkrankung des ZNS, deren Verlauf durch immunologische Pathomechanismen bestimmt wird. An MS sind gegenwärtig in Deutschland ca. 120.000 Personen erkrankt. Die MS wird als die häufigste Ursache schwerer Behinderungen bei jungen Erwachsenen angesehen. MS-Läsionen im ZNS sind charakterisiert durch Entzündung, Demyelinisierung, Axon-Schädigung und Gliose. Histopathologische Untersuchungen konnten verschiedene Läsionstypen charakterisieren: Demyelinisierungen mit T-Zellen und Makrophagen, Antikörper- und Komplementreiche Bilder, und Oligodendrozytendystrophie [4]. Diese komplexe Pathogenese macht deutlich, dass auch die Therapie differenziert werden muss. Die medikamentöse Behandlung der MS hat in den vergangenen Jahren bedeutsame Fortschritte erzielt mit der Einführung von Beta-Interferon, Glatiramer acetate und Mitoxantron. Allerdings ist der Anteil der Patienten, die hierauf ansprechen, begrenzt, möglicherweise als Ausdruck der Heterogenität der Erkrankung. Der Einsatz der therapeutischen Apherese erscheint plausibel für den Antikörper- und Komplement-assoziierten histologischen Subtyp II [4, 40]. An kleinen Zahlen bioptisch klassifizierter Patienten wurde dies bestätigt [19]. Plasmatische Marker sind nicht charakterisiert. Bei der Mehrzahl dieser Patienten hat die Erkrankung einen schubweise remittierenden bis progredienten Verlauf. Paresen, Sensibilitätsstörungen und Ataxien führen zu schweren allgemeinen Behinderungen. Eine Beteiligung der Sehrinde mit entzündlicher Affektion des Sehnerven führt zu schwerer Visusbeeinträchtigung.

Die Standardbehandlung des MS-Schubes sieht die intravenöse Gabe von hochdosierten Steroiden für 3–5 Tage vor, die bei persistierenden Symptomen einmal wiederholt wird. Der PA kommt als Therapie-Eskalation bei Nichtansprechen zum Einsatz übereinstimmend nach den deutschen wie internationalen Leitlinien [5, 24]. Seit 1980 wurde der PA als Therapieoption diskutiert,

aber es dauerte bis 1999, bis eine randomisierte, Schein-Apherese-kontrollierte, doppelt verblindete Studie die Wirksamkeit des PA (1 Plasmavolumen; 7 Behandlungen über 14 Tage) bei steroidrefraktären MS-Schüben mit schwerer neurologischer Behinderung nachweisen konnte [41]. Das Ergebnis war nicht nur statistisch signifikant, sondern begleitet von einer raschen und beeindruckenden klinischen Besserung. Nachfolgende Untersuchungen bei 55 Patienten bestätigten die Wirksamkeit des PA beim steroidrefraktären Schub der MS, nach 6 und 12 Monaten waren mehr als 70 % der Patienten funktionell relevant gebessert [29, 35]. Im Mittel wird der Erfolg des PA nach der dritten Behandlung sichtbar. Ein früher Behandlungsbeginn innerhalb von 6 Wochen nach Auftreten des Schubes begünstigt das Ansprechen. Kasuistisch und in Fallserien wird der gleichfalls erfolgreiche Einsatz der IA berichtet, wobei insbesondere Patienten mit Beteiligung des Sehnerven in mehr als 70 % der Fälle gut anzusprechen scheinen [22, 29, 37] (Abb. 3). 5–6 Behandlungen mit 2–2,5 l Behandlungsvolumen in einem Zeitraum von 2 Wochen scheint in dieser Akutsituation ein wirksames Behandlungsschema zu sein.

Im Rahmen der modernen MS-Therapie hat die Apherese eine weitere Einsatzmöglichkeit erlangt. Der gegen $\alpha 4$ -Integrin gerichtete monoklonale Antikörper Natalizumab wird zur krankheitsmodifizierenden Monotherapie von hochaktiver, schubförmig remittierend verlaufender MS wieder zugelassen. Die Anwendung von Natalizumab besitzt das Risiko der Entwicklung einer pro-

R. Klingel
C. Fassbender
A. Heibges
Köln

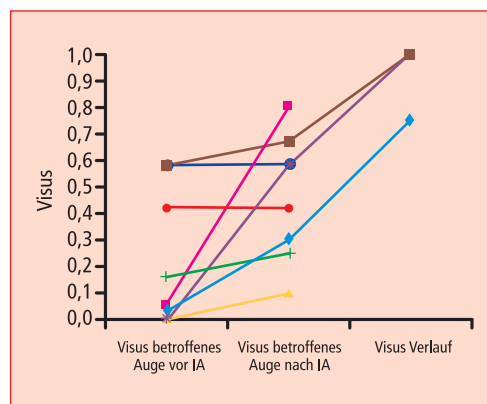


Abb. 3: Entwicklung des Sehvermögens der von einer Optikus-Neuritis betroffenen Augen von acht MS Patienten mit steroidrefraktärem Schub vor und nach einer Serie von 6 IA (Tryptophan-Adsorber; 2 l Behandlungsvolumen) [22]. 6 von 8 Augen verbesserten sich signifikant im Sehvermögen. Von 3 Patienten lagen Visuswerte nach einem mittleren Verlauf von 2,3 Monaten vor. Dezimale Visusstufen.

gressiven, multifokalen Leukoenzephalopathie (PML), die tödlich verlaufen oder zu einer schweren Behinderung führen kann. Das Risiko einer PML steigt mit zunehmender Behandlungsdauer an. PML ist eine seltene, durch das JC-Polyoma-Virus verursachte, demyelinisierende Erkrankung des ZNS, die bevorzugt immunsupprimierte Patienten betrifft. PA und IA können bei Diagnose einer Natalizumab assoziierten PML als Rescue-Therapie eingesetzt werden. Die effektive Elimination von Natalizumab, das einen menschlichen IgG4 Fc-Teil beinhaltet, wurde mit 4 Behandlungen in der Kombination von 1 PA mit 3 nachfolgenden IA mit Behandlungsvolumen 2,5 l erzielt [42]. Der Patient überstand die PML. Mittlerweile sind weltweit knapp 100 Fälle bekannt, die Häufigkeit wird mit 1:1.000 bei einer Behandlungsdauer von 18 Monaten angenommen.

Neuromyelitis optica

Die Neuromyelitis optica (NMO) ist eine immunvermittelte, chronisch entzündliche Erkrankung des ZNS, die in der älteren Literatur der MS zugerechnet wurde [5]. Aufgrund der systematischen Beschreibung der Assoziation einer Optikusneuritis mit einer Myelitis durch Eugène Devic 1894 wird die NMO auch Devic-Syndrom genannt. Das klinische Bild ist durch Optikusneuritiden und Myelitiden gekennzeichnet, die sich häufig durch eine schlechte bzw. fehlende Rückbildungstendenz auszeichnen und letal enden können. Die NMO verläuft überwiegend schubförmig [43, 44]. Die Entdeckung spezifischer Aquaporin-4-Autoantikörper im Plasma von NMO-Patienten stützt die Annahme einer Beteiligung des humoralen Immunsystems bei der Erkrankung und grenzt die NMO von der MS als eigenständige Krankheitsentität ab. Die Eskalationstherapie des Schubes entspricht im Wesentlichen der der MS, wobei der PA frühzeitig zum Einsatz kommen sollte und für die IA kasuistisch eine gleichwertige Wirksamkeit zu bestehen scheint [5, 39, 44].

Autoantikörper-assoziierte Enzephalitiden

Die Verdachtsdiagnose einer Enzephalitis wird im klinischen Alltag häufig gestellt und resultiert unter anderem aus Veränderungen

des Bewusstseins, Störungen des Kurzzeit-Gedächtnisses, psychotischen Symptomen oder neu auftretenden epileptischen Anfällen. Bei ansonsten gesunden Menschen wird in der Regel zunächst eine virale Ätiologie angenommen. Differentialdiagnostisch muss auch die ZNS-Beteiligung des systemischen Lupus erythematodes bedacht werden. Therapeutisch stand bisher die antiepileptische oder antipsychotische Medikation im Vordergrund. Der Nachweis Autoantikörper-assoziiierter Entitäten begründete den kombinierten immunologischen Therapieansatz unter Einbeziehung der extrakorporalen Elimination, wodurch die Therapierfolge deutlich verbessert wurden [5].

Bei der Rasmussen-Enzephalitis treten Autoantikörper gegen Glutamatrezeptoren auf. Pharmakoresistente Krampfanfälle sind typisch. 85 % der Betroffenen erkranken, bevor sie 10 Jahre alt sind. Kasuistisch wurde der Einsatz der IA als Teil der kombinierten antiepileptischen und immunsuppressiven Therapie beschrieben [34]. Bei der Bickerstaff-Hirnstammenzephalitis wurden Gangliosid GQ1b-Antikörper und Overlap-Syndrome mit dem MFS beschrieben.

Die limbische Enzephalitis (LE) tritt meist im Erwachsenenalter auf und verläuft häufig chronisch. Ohne strenge ätiologische Trennung werden typische paraneoplastische und nicht-paraneoplastische Subtypen unterschieden. Für die Prognose der enzephalitischen Symptomatik scheint die Art der assoziierten Antikörper relevant zu sein: Sie ist günstig bei Vorliegen von Antikörpern gegen neuronale Oberflächen-Antigene (VGKC oder NMDA-Rezeptor-Heteromere). Die Anti-NMDA (N-Methyl-D-Aspartat)-Rezeptor-Enzephalitis ist eine seit kurzem bekannte Form einer schweren limbischen Enzephalitis mit einem charakteristischen, in Phasen verlaufenden, Krankheitsbild [26]. Die Patienten werden meist durch ein schizophreses Syndrom auffällig, entwickeln aber zusätzlich Fieber, eine Bewusstseinsstörung, Hypoventilation, epileptische Anfälle, autonome Störungen und Dyskinesien. Die Anti-NMDA-Rezeptor-Enzephalitis wurde initial bei jungen Frauen mit Ovarialalterationen beschrieben, kommt aber auch ohne Tumor vor. Die Diagnosestellung der Erkrankung basiert auf der Kombination aus charakteristischem klinischem Bild, stützenden Befunden von Hirn-MRT, EEG und Liquoruntersuchung, sowie dem Nachweis

spezifischer Autoantikörper im Plasma oder Liquor. Die Prognose der Erkrankung ist auch nach einer langen intensivmedizinischen Behandlung gut. Der Therapieerfolg korreliert allerdings eng mit einer raschen Diagnosestellung, frühen immunmodulatorischen Therapie und – im Falle einer Neoplasie – mit einer vollständigen Tumorentfernung. Positive Verläufe unter Einsatz von PA und jüngst auch IA bestätigen den pathophysiologisch orientierten Einsatz der extrakorporalen Elimination [1, 21, 28].

Fazit

Plasmaaustausch und Immunadsorption sind unverzichtbar für die maximale leitlinien- und patientengerechte Therapie von Autoimmun-Neuropathien. Die Immunadsorption als moderne Alternative zum Plasma-Austausch stellt mit geringerem Nebenwirkungsspektrum eine sichere und wirksame Therapiemöglichkeit dar. Die therapeutische Apherese ist in den meisten Situationen nicht die Therapie der ersten Wahl, aber eine wertvolle Option oder Bestandteil der kombinierten Therapie. 4–6 Behandlungen in einem Zeitraum von 8–12 Tagen mit einem Behandlungsvolumen von etwa 1 Plasmavolumen ist eine allgemeine Orientierung zur rasch wirksamen Therapie akuter neurologischer Defizite. Die chronische IA als Bestandteil der Langzeittherapie kann im Einzelfall wesentlich zur neurologischen Rehabilitation beitragen. Die Plausibilität der Autoantikörper-Elimination muss durch wissenschaftliche Evidenz untermauert werden. Der Einsatz des PA beim GBS ist die einzige Indikation unter den Autoimmun-Neuropathien mit einer Datenlage höchsten Evidenzlevels. Für die Indikationen bei primär seltenen Erkrankungen oder kleinen Subgruppen sind klinische Studien langwierig, aufwändig und finanzielle Ressourcen fehlen. Die bestverfügbare Evidenz muss daher patientengerecht bewertet werden. Weitere Anstrengungen in der klinischen Forschung sind erforderlich, um die Datenlage zur Wirksamkeit der IA zu verbessern. Register als praxisnahe Instrumente der klinischen Forschung bieten sich an. Aufgrund der hohen Zulassungshürden in den USA, ist die IA dort in der Neurologie praktisch unbekannt. In Deutschland bestehen international die größten Erfahrungen, diese sollten auch wissenschaftlich ausgewertet werden.

Literatur

1. Agrawal S, Vincent A, Jacobsen L, et al.: Successful treatment of antiN-methyl-d-aspartate receptor limbic encephalitis in a 22-month-old child with plasmapheresis and pharmacological immunomodulation. *Arch Dis Child* 2010;95:312.
2. Antozzi C, Gemma M, Regi B, et al.: A short plasma exchange protocol is effective in severe myasthenia gravis. *J Neurol* 1991;238:103–107.
3. Braun N, Risler T: Immunoabsorption as a tool for the immunomodulation of the humoral and cellular immune system in autoimmune disease. *Ther Apher* 1999;3:240–245.
4. Brueck W: Clinical implications of neuropathological findings in multiple sclerosis. *J Neurol* 2005; 252, suppl 3:III10–14.
5. Deutsche Gesellschaft für Neurologie: Leitlinien online für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. www.dgn.org/-leitlinien-online.html. Stand April 2011.
6. Galldiks N, Dohmen C, Neveling M, Fink GR, Haupt WF: Selective immune adsorption treatment of severe Guillain-Barré-syndrome in the intensive care unit. *Neurocrit Care* 2009;11:317–321.
7. Galldiks N, Teschner S, Burghaus L, et al.: Behandlung therapierefraktärer Patienten mit chronisch inflammatorischer demyelinisierender Polyneuropathie mittels Immunadsorption. Abstracts Freier Vorträge und Poster der Jahrestagung der DGN 2010; Aktuelle Neurologie 2010;37:Supplement im Druck.
8. Gold R, Krenzer M, Klinker E, et al.: Efficacy and safety of immunoabsorption vs plasmapheresis vs combination for treatment of myasthenic crisis: comparative retrospective study on 72 Patients. American Academy of neurology, 2008 annual meeting abstracts <http://www.abstracts2view.com/aan2008chicago>.
9. Goldammer A, Derfler K, Herkner K, et al.: Influence of plasma immunoglobulin level on antibody synthesis. *Blood* 2002;100:353–355.
10. Goto H, Tujino A, Fujishita S, Shibuya N: Tryptophan-PVA gel effectively removes antibodies against gangliosides. *Jap J Apheresis* 1994;13: 164–165.
11. Grob D, Simpson D, Mitsumoto H, et al.: Treatment of myasthenia gravis by immunoabsorption of plasma. *Neurology* 1995;45:338–344.
12. Haas M, Böhmig GA, Leko-Mohr Z, et al.: Perioperative immunoabsorption in sensitized renal transplant recipients. *Nephrol Dial Transplant* 2002;17:1503–1508.
13. Haas M, Mayr N, Zeitlhofer J, Goldammer A, Derfler K: Long-term treatment of myasthenia gravis with immunoabsorption. *J Clin Apheresis* 2002;17:84–87.
14. Hayashi A, Nakamagoe K, Ohkoshi N, Hoshino S, Shoji S: Immunoabsorption therapy and double filtration plasma exchange in a case of Stiff-Man-syndrome with negative anti-GAD antibody. *J Med* 1999;30:321–327.
15. Henze T, Janzen RWC, Schumm F, et al. für den ärztlichen Beirat der Deutschen Myasthenie-Gesellschaft: Immuntherapie bei Myasthenia gravis und Lambert Eaton-Syndrom. *Akt Neurol* 2010; 37:518–523.
16. Hughes RAC, Donofrio P, Brill V, et al.: Intravenous immune globulin (10% caprylate-chromatography purified) for the treatment of chronic inflammatory demyelinating polyradiculopathy (ICE-study): a randomized placebo-controlled trial. *Lancet Neurol* 2008;7:136–144.
17. Ise S, Mori M, Misawa S, Shibuya K, Kuwabara S: Long-term regular plasmapheresis as a maintenance treatment for chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *J Peripher Nerv Syst* 2010;15:147–149.

R. Klingel
C. Fassbender
A. Heibges
Köln

18. Kaplan AA: A practical guide to therapeutic plasma exchange. Blackwell Science, Malden MA, USA, 1999.
19. Keegan M, König F, McClelland R, et al.: Relation between humoral pathological changes in multiple sclerosis and response to therapeutic plasma exchange. *Lancet* 2005;366:579–582.
20. Koehler W, Bucka C, Klingel R: A randomized and controlled study comparing immunoadsorption and plasma exchange in myasthenic crisis. Submitted for publication.
21. Kraft A, Jahner K, Brock S, Hoffmann F: Anti-NMDA-Rezeptor-Enzephalitis: ein Kolibri mit Mimikry? ANIM2011, Abstractband S.77/P389.
22. Mauch E, Heigl F: Immunadsorption zur Therapie des steroidrefraktären Schubes bei Multipler Sklerose. Vortrag und Abstract des 9. Apherese-Therapie-Seminars 2009; Publikation in Vorbereitung.
23. Müllges W, Stoll G: Akuttherapie des Guillain-Barré-Syndroms und der myasthenen Krise. *Aktuelle Neurologie* 2010;37:474–484.
24. Multiple Sclerosis Therapy Consensus Group (MSTCG): Basic and escalating immunomodulatory treatments in multiple sclerosis: Current therapeutic recommendations. *J Neurol* 2008;255:1449–1463.
25. Pernat AM, Buturovic-Ponikvar J, Svirgelj V, Ponikvar R: Guillain-Barré-syndrome treated by membrane plasma exchange and/or immunoadsorption. *Ther Apher Dial* 2009;13:310–313.
26. Prüß H, Dalmau J, Arolt V, Wandinger KP: Anti-NMDA-Rezeptor-Enzephalitis. *Nervenarzt* 2010;81:396–408.
27. Sauter M, Bender A, Heller F, Sitter T: A case report of the efficient reduction of calcium channel antibodies by tryptophan ligand immunoadsorption in a patient with Lambert-Eaton syndrome. *Ther Apher Dial* 2010;14:364–367.
28. Schimmel M, Bien CG, Vincent A, Schenk W, Penzien J: Successful treatment of anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis presenting with catatonía. *Arch Dis Child* 2009;94:314–316.
29. Schroeder A, Fischer M, Meyer C, et al.: Therapeutic plasma exchange for steroid unresponsive multiple sclerosis relapses – a long-term follow-up observation including 35 patients. *Akt Neurol* 2009;36:105–110.
30. Seta T, Nagayama H, Katsura KI, et al.: Factors influencing outcome in Guillain-Barré-syndrome: comparison of plasma adsorption against other treatments. *Clin Neurol Neurosurg* 2005;107:491–496.
31. Shibuya N, Sato T, Osame M, et al.: Immunoadsorption therapy for myasthenia gravis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1994;57:578–581.
32. Skeie GO, Apostolski S, Evoli A, et al.: Guidelines for treatment of autoimmune neuromuscular transmission disorders. *Eur J Neurol* 2010;17:893–902.
33. Stegmayr B, Ptak J, Wikstroem B, et al.: World apheresis registry 2003–2007 data. *Trans Apher Sci* 2008;39:247–254.
34. Thilo B, Stingele R, Knudsen K, et al.: A case of Rasmussen encephalitis treated with rituximab. *Nat Rev Neurol* 2009;5:458–462.
35. Trebst C, Reising A, Kielstein JT, Hafer C, Stangel M: Plasma exchange therapy in steroid-unresponsive relapses in patients with multiple sclerosis. *Blood Purif* 2009;28:108–115.
36. Trikha I, Singh S, Goyal V, et al.: Comparative efficacy of low dose, daily versus alternate day plasma exchange in severe myasthenia gravis. *J Neurol* 2007;254:989–995.
37. Wagner D, Kitzte B, Klingel R, et al.: Immunoadsorption in 8 multiple sclerosis patients with optic neuritis refractory to corticosteroids. Abstracts of the Annual Meeting of the German Society for Nephrology 2009;abstracts:P130.
38. Wagner S, Janzen RWC, Mohs C, et al.: Long-term treatment of refractory myasthenia gravis with immunoadsorption. *Dtsch Med Wschr* 2008;133:2377–2382.
39. Wang KC, Wang SJ, Lee CL, Chen SY, Tsai CP: The rescue effect of plasma exchange for neuromyelitis optica. *J Clin Neurosci* 2011;18:43–46.
40. Weber MS, Hemmer B, Cepok S: The role of antibodies in multiple sclerosis. *Biochim Biophys Acta* 2011;1812:239–245.
41. Weinschenker BG, O’brian PC, Petterson TM, et al.: A randomized trial of plasma exchange in acute central nervous system inflammatory demyelinating disease. *Ann Neurol* 1999;46:878–886.
42. Wenning W, Haghikia A, Laubenberger J, et al.: Treatment of Progressive Multifocal Leukoencephalopathy Associated with Natalizumab. *New Engl J Med* 2009;361:1075–1080.
43. Wingerchuk DM, Lennon VA, Lucchinetti CF, Pittock SJ, Weinschenker BG: The spectrum of neuromyelitis optica. *Lancet Neurol* 2007;6:805–815.
44. Wingerchuk DM, Weinschenker BG: Neuromyelitis optica. *Curr Treat Options Neurol* 2008;10:55–66.
45. Yamada H, Itoh A, Hatanaka Y, Tsukiji M, Takamori K: Screening and analysis of adsorbents for pemphigus autoantibodies. *Ther Apher Dial* 2010;14:292–297.
46. Zillikens D, Derfler K, Eming R, et al.: Empfehlungen für die Anwendung der Immunapherese bei der Therapie bullöser Autoimmundermatosen. *JDDG* 2007;5:881–888.
47. Zinman LH, Sutton D, Ng E, et al.: A pilot study to compare the use of the Excorim staphylococcal protein immunoadsorption system and IVIG in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Transfus Apher Sci* 2005;33:317–324.

Verfasser

Prof. Dr. Reinhard Klingel
Dr. Cordula Fassbender
Dr. Andreas Heibges
Apherese Forschungsinstitut
Stadtwaldgürtel 77
50935 Köln