

Aus der Klinik für Nephrologie und Rheumatologie  
(Prof. Dr. med. G. A. Müller)  
der Medizinischen Fakultät der Universität Göttingen

---

**Immunadsorption und Plasmapherese in der Behandlung von  
Multipler Sklerose und Neuromyelitis Optica**

INAUGURAL – DISSERTATION

zur Erlangung des Doktorgrades  
der Medizinischen Fakultät der  
Georg-August-Universität zu Göttingen

vorgelegt von

**Johannes Mühlhausen**

aus

Witzenhausen

Göttingen 2016

**Dekan: Prof. Dr. rer. nat. H. K. Kroemer**

**Referent: Prof. Dr. med. M. Koziolk**

**Ko-Referent/in: Prof. Dr. med. P. Huppke**

**Tag der mündlichen Prüfung: 07. März 2017**

Hiermit erkläre ich, die Dissertation mit dem Titel "Immunadsorption und Plasmapherese in der Behandlung von Multipler Sklerose und Neuromyelitis Optica" eigenständig angefertigt und keine anderen als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel verwendet zu haben.

Göttingen, den .....

.....

(Unterschrift)

# Inhaltsverzeichnis

<b>1</b>	<b>Einleitung</b>	<b>1</b>
1.1	Multiple Sklerose	1
1.1.1	Epidemiologie	1
1.1.2	Ätiologie und Pathogenese	1
1.1.3	Klinisches Erscheinungsbild und Subtypen	3
1.1.4	Therapie	5
1.1.5	Neuromyelitis Optica	7
1.2	Apherese	8
1.2.1	Prinzipien	8
1.2.2	Plasmapherese	9
1.2.3	Immunadsorption	12
1.2.4	Nebenwirkungen	15
1.2.5	Aktuelle Datenlage bei MS und NMO	15
1.2.5.1	PE	15
1.2.5.2	IA	16
1.3	Ziele der Studie	17
<b>2</b>	<b>Patienten und Methoden</b>	<b>18</b>
2.1	Studiendesign und Patientenauswahl	18
2.2	Ethikvotum	18
2.3	Klinische Daten	19
2.4	Einteilung von Nebenwirkungen	22
2.5	Apherese-Modalitäten	22
2.6	Statistische Auswertung	23
<b>3</b>	<b>Ergebnisse</b>	<b>24</b>
3.1	Allgemeines	24
3.2	Therapieansprechen	26
3.3	Effekte auf Visus und EDSS	32
3.4	Vergleich von PE- und IA-Kohorte	37
3.5	Nebenwirkungen	39
<b>4</b>	<b>Diskussion</b>	<b>41</b>
4.1	Vergleich der Therapieverfahren	41

4.2	Mögliche Prädiktoren für Therapieansprechen .....	43
4.3	Therapieansprechen in den verschiedenen Diagnose-Subgruppen .....	46
4.4	Zeitlicher Verlauf des therapeutischen Effektes .....	47
4.5	Therapiesicherheit.....	48
<b>5</b>	<b>Zusammenfassung.....</b>	<b>49</b>
<b>6</b>	<b>Literaturverzeichnis .....</b>	<b>51</b>
<b>7</b>	<b>Anhang .....</b>	<b>59</b>
7.1	Abkürzungen .....	59
7.2	Tabellenverzeichnis.....	60
7.3	Abbildungsverzeichnis.....	61
7.4	Patienteneinwilligung und Informationsschreiben.....	62

# 1 Einleitung

## 1.1 Multiple Sklerose

### 1.1.1 Epidemiologie

Die Multiple Sklerose (MS) ist eine entzündliche, demyelinisierende Erkrankung des zentralen Nervensystems (ZNS). Mit einer Prävalenz von etwa 83:100.000 in Europa gilt sie als die häufigste chronische ZNS-Erkrankung bei jungen Menschen. Weltweit sind etwa 2,5 Millionen Menschen betroffen. Der Altersgipfel liegt bei etwa 35 Jahren. Frauen erkranken dabei doppelt so häufig wie Männer. Die geographische Verteilung der Prävalenz zeigt dabei einen Nord-Süd-Gradienten mit höherer Erkrankungszahl im Norden Europas (Pugliatti et al. 2006). Weiterhin wird in den letzten Dekaden eine Zunahme von Inzidenz und Prävalenz beschrieben (Koch-Henriksen und Sorensen 2010).

Die ethnische Zugehörigkeit scheint eine wichtige Rolle zu spielen. Für Kaukasier wurde beispielsweise im Vergleich zu afrikanischen oder orientalischen Ethnien eine höhere Inzidenz beschrieben (Hogancamp et al. 1997).

### 1.1.2 Ätiologie und Pathogenese

Man geht nach heutigem Forschungsstand von einer multifaktoriellen Genese der MS aus. Zunächst gelten genetische prädisponierende Faktoren als gesichert. Dies gründet sich auf eine nachweisbar erhöhte Inzidenz von MS bei Geschwistern bzw. Kindern von erkrankten Patienten (Ebers et al. 2000). Weiterhin wird für monozygote Zwillinge eine sechs- bis zehnfach höhere Konkordanz beschrieben als für dizygote Zwillinge (Hogancamp et al. 1997). Als genetische Prädispositionen wurden u.a. bestimmte Gen-Loci des Humanen Leukozyten-Antigens (HLA) identifiziert, welche bei Krankheitsträgern häufiger sind (Kalman und Lublin 1999; Willer et al. 2007). Trotz dieser nachgewiesenen genetischen Komponenten kann die MS nicht als rein genetische Erkrankung betrachtet werden.

Als weitere ätiologische Säule werden Umweltfaktoren diskutiert, allen voran ein Kontakt zu infektiösen Erkrankungen. Dabei wird der Kontakt zu verschiedensten

Erregern als von Belang angesehen, unter anderem Chlamydia pneumoniae (Stratton und Sriram 2003), Humanes Herpes-Virus Typ 6 (Soldan et al. 1997) oder das Epstein-Barr-Virus (Ascherio et al. 2001). Andererseits gibt es Hinweise für ein signifikant erniedrigtes Risiko, an MS zu erkranken, wenn Patienten im Alter unter sechs Jahren mit einem Geschwister-Kind zusammenlebten. Dies wird ursächlich auf eine frühe Exposition gegenüber Krankheitserregern zurückgeführt (Ponsonby et al. 2005). Als weiterer Umweltfaktor wird eine inverse Korrelation zwischen Erkrankungsrisiko und Vitamin-D-Spiegel diskutiert, was die fallende Inzidenz zum Äquator hin erklären könnte (Munger et al. 2006).

Pathogenetisch ist die MS durch eine inflammatorische Entmarkung der von Oligodendrozyten gebildeten Myelinscheiden zentraler Nervenleitungsbahnen charakterisiert. Anatomische Prädilektionsstellen sind vor allem die Sehnerven, das periventrikuläre Marklager, Hirnstamm, Kleinhirn sowie Rückenmark (Hafler 2004).

Histologisch weisen die MS-Läsionen neben Demyelinisierung, Axondegeneration sowie einer Gliose vor allem ein hohes Maß an Inflammation auf. Letztere ist charakterisiert durch massive Infiltration von Entzündungszellen, allen voran T-Lymphozyten, Makrophagen, B-Zellen sowie Mikroglia. Dazu finden sich zahlreiche humorale inflammatorische Botenstoffe wie Zytokine, Antikörper und Komplementfaktoren. Immunhistochemisch werden die Läsionen nach Art der Myelindestruktion in vier verschiedene Typen unterteilt, aus denen sich klinische sowie therapeutische Unterschiede ergeben. Bei den Typen I und II sind vor allem T-Lymphozyten und aktivierte Makrophagen am Demyelinisierungsprozess beteiligt. Der Typ II gilt dabei zusätzlich als Antikörper- sowie Komplementvermittelt. Typ III ist geprägt von einer distalen Oligodendrogliopathie mit Oligodendrozytenapoptose, und Typ IV beschreibt eine primäre oligodendrozytäre Degeneration. Ein wichtiges Ziel dieser Einteilung ist die Korrelation mit klinischem Verlauf sowie den verschiedenen therapeutischen Konzepten (siehe Tabelle 1) (Brück 2005; Lucchinetti et al. 2000).

Ein bedeutendes histologisches Phänomen ist die Remyelinisierung der Nervenfasern, welche vor allem in den Typen I und II nachweisbar ist. Sie kommt insbesondere in der frühen Phase der Demyelinisierung vor und kann sich auf ganze Entmarkungsherde ausbreiten. Dadurch kann eine klinische Restitution nach akutem Schub sowie eine fehlende Erholung im Falle inkompletter

Remyelinisierung erklärt werden. Ein weiterer wichtiger Parameter für die persistierende Beeinträchtigung ist das Maß an axonaler Degeneration innerhalb der Läsionen (Brück et al. 2003).

**Tabelle 1: Übersicht der histologischen Subtypen der MS. Modifiziert nach Brück (2005, Seite V/5)**

Subtyp	Phänotyp	Mechanismus
I	Autoimmune Demyelinisierung	T-Zell- und Makrophagen-vermittelt
II	Autoimmune Demyelinisierung	Antikörper- und Komplement-vermittelt
III	Oligodendrozyten-Dystrophie	Distale Oligodendropathie und Apoptose
IV	Oligodendrozyten-Dystrophie	Primäre Oligodendrozytendegeneration

### 1.1.3 Klinisches Erscheinungsbild und Subtypen

Die klinische Symptomatik der MS bietet je nach anatomischer Lokalisation der Läsionen eine große Variationsbreite. Häufige Symptome sind Ataxien, spastische Paresen, Parästhesien, Koordinationsstörungen sowie auch vegetative Funktionsstörung wie Blasen- oder Sexualdysfunktionen. Hinzukommend findet man häufig Allgemeinsymptome wie Müdigkeit, Aufmerksamkeits- und Gedächtnisverlust. Eine besondere klinische Bedeutung hat die Optikusneuritis, welche mit Verschwommensehen, Visusverlust und passageren Augenschmerzen einhergeht. Ca. 30% aller erstmalig bestätigten MS-Diagnosen weisen eine Optikusneuritis auf (Wikstrom et al. 1980). Weiterhin tritt die Optikusneuritis als häufigstes Erstsymptom auf. Eine solche erstmalige klinische Manifestation ohne Erfüllung diagnostischer Kriterien der MS wird als klinisch isoliertes Syndrom (engl.: *clinically isolated syndrom*, CIS) bezeichnet. Die Progressionsraten aus einer klinisch isolierten Optikusneuritis in eine definitive MS werden mit 10-85% angegeben. Ca. ein Drittel aller CIS-Patienten weisen nach 15-20 Jahren wenig bis gar keine klinische Beeinträchtigung auf, etwa bei der Hälfte der Patienten entwickelt sich eine sekundär progrediente MS (Definition der Subtypen s.u.) mit signifikanten neurologischen Einschränkungen. Die Prognose eines einzelnen Verlaufs gilt als nicht zuverlässig vorhersehbar (Miller et al. 2012).

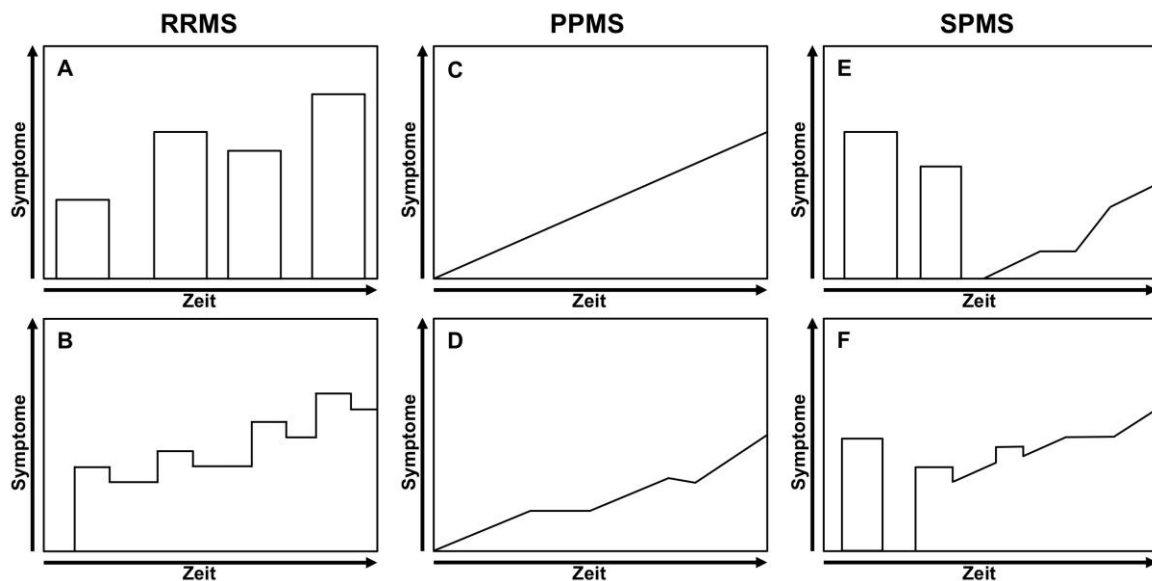
Für die definitive Diagnosestellung einer MS ist der Nachweis einer zeitlichen wie örtlichen Dissemination der Schübe essenziell. Dies erfolgt mittels



Magnetresonanztomographie (MRT) nach den sogenannten McDonald-Kriterien (Polman et al. 2011). Die einzelnen Läsionen können mittels einer einzigen MRT-Aufnahme zeitlich differenziert werden, da Herde, die älter als wenige Wochen sind, kein Kontrastmittel mehr aufnehmen. Zur Abgrenzung der MS von anderen entzündlichen ZNS-Erkrankungen wird die Liquordiagnostik mit Nachweis von oligoklonalen Banden in der Gelelektrophorese als Hinweis für eine intrathekale Antikörpersynthese hinzugezogen (Polman et al. 2011).

Die klinischen Verlaufsformen der MS werden neben dem CIS in drei Subtypen unterteilt (siehe Abbildung 1) (Lublin und Reingold 1996):

- I. Schubförmig-remittierende MS (engl.: *relapsing remitting MS*, RRMS): Hierfür ist die klare Abgrenzung von Krankheitsschüben mit darauf folgender vollständiger oder unvollständiger Remission charakteristisch. Zwischen den Schüben lässt sich keine Krankheitsaktivität nachweisen.
- II. Primär chronisch progrediente MS (engl.: *primary progressive MS*, PPMS): Hierbei besteht von Krankheitsbeginn an ein kontinuierlicher Progress, zwischenzeitliche Plateaus oder leichtgradige Verbesserungen sind dabei möglich.
- III. Sekundär chronisch progrediente MS (engl.: *secondary progressive MS*, SPMS): Dieser Subtyp weist initial einen schubförmigen Verlauf auf, geht jedoch in eine Phase des kontinuierlichen Progresses mitsamt einzelnen Schüben, Plateaus und geringfügigen Verbesserungen über.



**Abbildung 1: Klinische Subtypen der MS**

Verläufe von *relapsing remitting* MS (RRMS) ohne (A) und mit (B) Residuen nach den Schüben, *primary progressive* MS (PPMS) mit konstanter Verschlechterung (C) und intermittierenden Plateaus (D) sowie *secondary progressive* MS (SPMS) ohne (E) und mit (F) aufgepfropften Schüben im Verlauf. Modifiziert nach Lublin und Reingold (1996, Seiten 908-909)

Schätzungsweise 85% aller erwachsenen MS-Patienten weisen bei Diagnosestellung einen schubförmigen Krankheitscharakter auf. Die restlichen 15% zeigen von Beginn an einen progredienten Verlauf (Miller et al. 2012).

#### 1.1.4 Therapie

Bislang existiert weder eine kausale Therapie noch eine Heilungsmöglichkeit. Die vorhandenen Therapieansätze lassen sich in Schubtherapie und die verlaufsmodifizierende Basistherapie unterscheiden. Hinzu kommen supportive sowie physiotherapeutische Maßnahmen. Die Auswahl der Therapiemaßnahmen muss auf den individuellen Fall abgestimmt werden.

Die Therapie des akuten MS-Schubes besteht in erster Linie aus der Gabe von hochdosiertem, intravenösem Methylprednisolon in einer Dosierung von einem Gramm pro Tag an drei bis fünf aufeinanderfolgenden Tagen. Bei ausbleibendem Erfolg kann eine Eskalation der Dosis bzw. Therapiedauer erwogen werden (Burton et al. 2009). Im Falle einer Steroidresistenz ist eine Plasmapherese (PE) indiziert und als wirksam erwiesen (Cortese und Cornblath 2013). Zur Langzeittherapie, deren Ziel die Schubprophylaxe ist, werden immunmodulatorische

sowie immunsuppressive Substanzen eingesetzt. Erste Wahl sind hierbei die immunmodulatorischen Medikamente  $\beta$ -Interferon und Glatirameracetat (Comi et al. 2001; Jacobs et al. 1996), zur Therapieeskalation werden der monoklonale Antikörper Natalizumab oder Fingolimod eingesetzt (Coyle 2010; Kappos et al. 2010). Als immunsuppressive Alternativen finden Mitoxantron, Azathioprin oder Cyclophosphamid Verwendung (Rieckmann 2009). Inzwischen steht mit Dimethylfumarat bereits eine orale Therapiemöglichkeit zur Verfügung (Fox et al. 2012; Gold et al. 2012). Eine Übersicht über die aktuellen Therapieempfehlungen bietet Abbildung 2.

Indikation	CIS <sup>1</sup>		RRMS <sup>1</sup>			SPMS <sup>1</sup>	
Verlaufsmodifizierende Therapie	(Hoch-) aktive Verlaufsform		<b>1. Wahl</b> - Alemtuzumab - Fingolimod - Natalizumab	<b>2. Wahl</b> - Mitoxantron (- Cyclophosphamid) <sup>4</sup>	<b>3. Wahl</b> - Experimentelle Verfahren	mit aufgesetzten Schüben	ohne aufgesetzte Schübe
	Milde/moderate Verlaufsform	- Glatirameracetat - Interferon- $\beta$ 1a im - Interferon- $\beta$ 1a sc - Interferon- $\beta$ 1b sc	- Dimethylfumarat - Glatirameracetat - Interferon- $\beta$ 1a im - Interferon- $\beta$ 1a sc - Interferon- $\beta$ 1b sc - PEG-IFN- $\beta$ 1a sc - Teriflunomid (- Azathioprin) <sup>2</sup> (- IVIg) <sup>3</sup>				- Interferon- $\beta$ 1a sc - Interferon- $\beta$ 1b sc - Mitoxantron (- Cyclophosphamid) <sup>4</sup>
Schubtherapie			<b>2. Wahl</b> - Plasmaseparation				
			<b>1. Wahl</b> - Methylprednisolonpuls				

**Abbildung 2: Stufentherapie der MS. Aus den S2e-Leitlinien für Diagnostik und Therapie der Multiplen Sklerose der deutschen Gesellschaft für Neurologie, AWMF-Registernummer 030/050 (2012).**

- <sup>1</sup> Substanzen in alphabetischer Reihenfolge. Die hier gewählte Darstellung impliziert keine Überlegenheit einer Substanz gegenüber einer anderen innerhalb der Indikationsgruppe.
- <sup>2</sup> zugelassen, wenn Interferon- $\beta$  nicht möglich oder unter Azathioprin-Therapie stabiler Verlauf erreicht
- <sup>3</sup> Einsatz nur postpartal im Einzelfall gerechtfertigt, insbesondere vor dem Hintergrund fehlender Behandlungsalternativen
- <sup>4</sup> zugelassen für bedrohlich verlaufende Autoimmunkrankheiten, somit nur für fulminante Fälle als Ausweichtherapie vorzusehen

Mit freundlicher Genehmigung durch Prof. Dr. Ralf Gold, Federführender der Leitlinien.

### 1.1.5 Neuromyelitis Optica

Die Neuromyelitis Optica (NMO; synonym: Devic-Syndrom) wurde lange Zeit als Unterform der MS angesehen. Neuere Erkenntnisse sorgten allerdings dafür, dass die NMO als eigene Krankheitsentität angesehen wird. Analog zur MS handelt es sich um eine entzündliche, demyelinisierende ZNS-Erkrankung mit autoimmuner Genese (Trebst et al. 2014).

Mit einer Prävalenz von 1-4/100.000 ist die Erkrankung deutlich seltener als die MS. Frauen sind im Vergleich zu Männern deutlich häufiger betroffen (Ratio ca. 9:1), das mediane Alter bei Erstdiagnose ist mit 39 Jahren ca. fünf Jahre später im Vergleich zur MS, wobei Einzelfälle bei Kindern sowie auch bei älteren Patienten beschrieben werden. Die NMO zeigt eine Assoziation mit anderen Autoimmunerkrankungen, u.a. Myasthenia gravis, Systemischer Lupus Erythematoses, Sjögren-Syndrom und Sarkoidose (Trebst et al. 2014).

Histopathologisch können in den Läsionen Astrozytenschaden, Demyelinisierung, Neuronenverlust sowie Nekrosen nachgewiesen werden. Ferner zeigen sich perivaskulär Ablagerungen von Komplement-C9 und Antikörpern (Lucchinetti et al. 2002).

Diagnostisches Charakteristikum der NMO ist der Nachweis von Antikörper gegen Aquaporin-4 (AQP4-AK, NMO-IgG) im Serum der betroffenen Patienten. Diese sind bei ca. 60-90% der Patienten nachweisbar und können als klinischer Aktivitätsmarker dienen. Letzteres geht sogar so weit, dass unter effektiver Therapie ein Patient einen negativen Antikörperstatus erreichen kann (Weinstock-Guttman et al. 2008). Die Diagnose NMO kann als wahrscheinlich angesehen werden, wenn zwei der folgenden drei Kriterien erfüllt sind (Wingerchuk et al. 2006):

- I. Spinale MRT-Läsionen über mehr als drei Wirbelkörpersegmente hinweg
- II. Nicht-Erreichen der diagnostischen Kriterien für MS im zerebralen MRT bei Krankheitsbeginn
- III. Nachweis von Aquaporin-4-Antikörpern im Serum

Klinisch präsentieren die Patienten die Symptome einer Optikusneuritis (ON) sowie einer Myelitis. Die Erkrankung weist in ca. 80% der Fälle einen schubförmigen Verlauf auf, die restlichen 20% verlaufen kontinuierlich. In bis zu

20-30% der Fälle geht dem Erkrankungsbeginn eine Infektion oder Impfung voraus (Trebst et al. 2014).

Bislang existiert keine kausale Therapie, die vorhandenen Therapiekonzepte verfolgen immunsuppressive, immunmodulatorische sowie symptomatische Ziele. Aufgrund der niedrigen Prävalenz basieren die Therapieempfehlungen auf Fallserien mit niedrigem Evidenzgrad.

Analog zur MS erfolgt die Therapie des akuten Schubes mittels einem Gramm intravenösem Methylprednisolon pro Tag über fünf Tage. Parallel hierzu werden eine Ulcusprophylaxe in Form von Protonenpumpeninhibitoren sowie eine Thromboseprophylaxe empfohlen. Im Falle einer Steroidresistenz werden fünf bis sieben Zyklen PE empfohlen, alternativ kann im Falle von Kontraindikationen gegen PE ein erneuter Steroid-Zyklus oder eine Immunadsorption erwogen werden (Trebst et al. 2014). Für die weitere Eskalation gibt es Daten, die einen positiven Effekt von intravenösem Immunglobulin andeuten (Elsone et al. 2014). Als immunsuppressive Dauertherapie zum Zweck der Schubprophylaxe werden in erster Linie Azathioprin und Rituximab empfohlen. Mycophenolat-Mofetil, Mitoxantron sowie Methotrexat gelten als Alternativen (Trebst et al. 2014). Auch hier sei auf den geringen Evidenzgrad aufgrund des Mangels an prospektiven, kontrollierten Studien hingewiesen.

Die Prognose der NMO gilt insgesamt als ungünstig. Retrospektive Daten aus Großbritannien und Japan zeigten nach einer medianen Erkrankungsdauer von 75 Monaten bei 52% der Patienten permanente visuelle oder motorische Beeinträchtigung, bei 23% eine Rollstuhlpflichtigkeit sowie ein Versterben von 9% der Patienten (Kitley et al. 2012).

## **1.2 Apherese**

### **1.2.1 Prinzipien**

Unter Apherese versteht man verschiedene extrakorporale Therapieverfahren, deren Ziel die Elimination pathogener Proteine, proteingebundener pathogener Substanzen oder pathogener Zellen aus dem Blut ist. Dabei unterscheidet man den unselektiven Plasmaaustausch (Plasmapherese, engl. *plasma exchange*, PE) von verschiedenen selektiven Verfahren. Zu diesen selektiven Apherese-

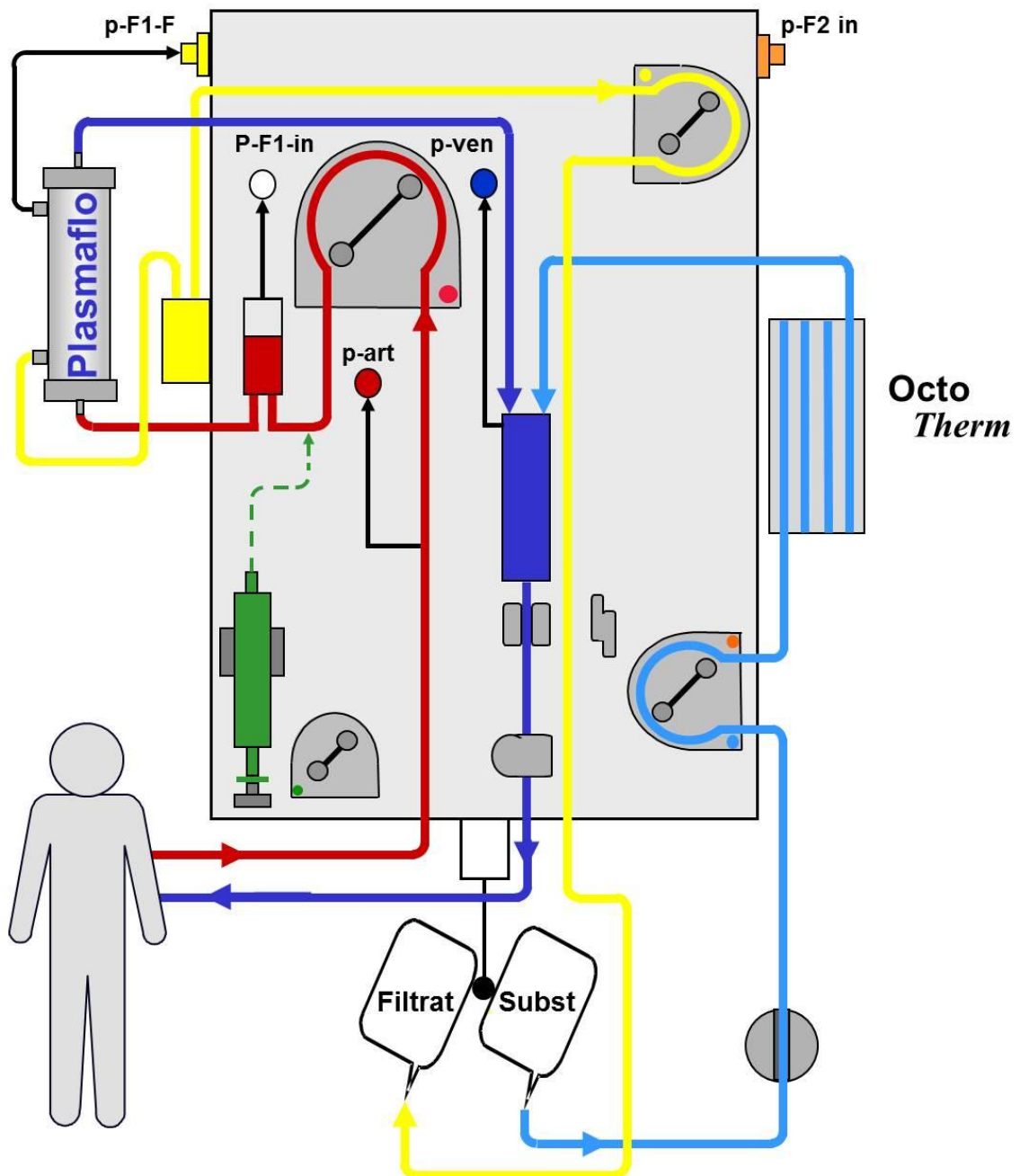
Verfahren zählt man die low-density-lipoprotein(LDL)-Apherese, die Immunadsorption, die Zytapherese sowie die Rheopherese (Apheresestandard 2003). Bei der LDL-Apherese existieren fünf verschiedene Varianten: Die Heparin-induzierte extrakorporale LDL-Präzipitation (H.E.L.P.), die Immunadsorption, die direkte Adsorption von Lipiden (DALI), die Dextransulfatadsorption (DSA) sowie die Membrandifferentialfiltration (MDF) (Bhoj und Sachais 2015). Die Rheopherese hat die Reduktion der Blutviskosität zum Ziel, welche durch Filtration und Separation verschiedenster Plasmaproteine erfolgt (Klingel et al. 2000). Mittels Zytapherese können verschiedene Zelltypen (z.B. Erythrozyten, Thrombozyten, Leukozyten, hämatopoetische Stammzellen) extrakorporal aus dem Blut eliminiert werden. Dies findet u.a. bei diversen hämatologischen Erkrankungen (z.B. Akute Leukämie mit Leukostase, Sichelzell-Erkrankung, Thrombozytämie) oder auch zur Erstellung bestimmter Transfusionspräparate (z.B. Erythrozytenkonzentrate, Stammzelltransplantate) Verwendung (Okafor et al. 2010). Auf die Immunadsorption wird im Kapitel 1.2.3 näher eingegangen.

### **1.2.2 Plasmapherese**

Das Prinzip der PE wurde erstmalig 1917 beschrieben (Abel et al. 1914). Durch einen Plasmaseparator werden die korpuskulären Bestandteile des Blutes vom Plasma getrennt. Das Plasma wird daraufhin verworfen und dem Patienten ein isoosmotisches Substitut (z.B. Humanalbumin-Kristalloidgemisch oder Frischplasma) nach Aufwärmung gemeinsam mit den zuvor separierten Zellen zurück infundiert (siehe Abbildung 3). Dabei werden Substanzen mit großem Molekulargewicht (u.a. Immunglobuline, Immunkomplexe) aus dem Körper entfernt. Dies hat die Elimination derjenigen Eiweiße zum Ziel, die an den entsprechenden pathologischen Krankheitsprozessen beteiligt sind (Shumak und Rock 1984). Je nach zu Grunde liegender Erkrankung besteht in der Zufuhr gesunder Eiweiße durch das Substrat ein weiterer therapeutischer Nutzen. Weiterhin gilt nicht nur ein eliminierender sondern auch ein immunmodulatorischer Effekt der PE als belegt. Dieser äußert sich unter anderem in einer Beeinflussung der T-Lymphozyten-Subpopulationen und deren Verteilung (Goto et al. 2001; Yoshii und Shinohara 2000).

PE ist bei einer Vielzahl von Erkrankungen aus multiplen Fachdisziplinen bereits eine etablierte Therapieoption. Als Beispiele für Indikationen seien an dieser Stelle

aus der Inneren Medizin die Thrombotischen Mikroangiopathien (hämolytisch-urämisches Syndrom / thrombotisch-thrombozytopenische Purpura), die antineutrophile zytoplasmatische Antikörper (ANCA)-assoziierten Vaskulitiden und das Goodpasture-Syndrom, sowie von Seiten der Neurologie die Myasthenia gravis, das Guillain-Barré-Syndrom oder die MS genannt (Szczepiorkowski et al. 2010).



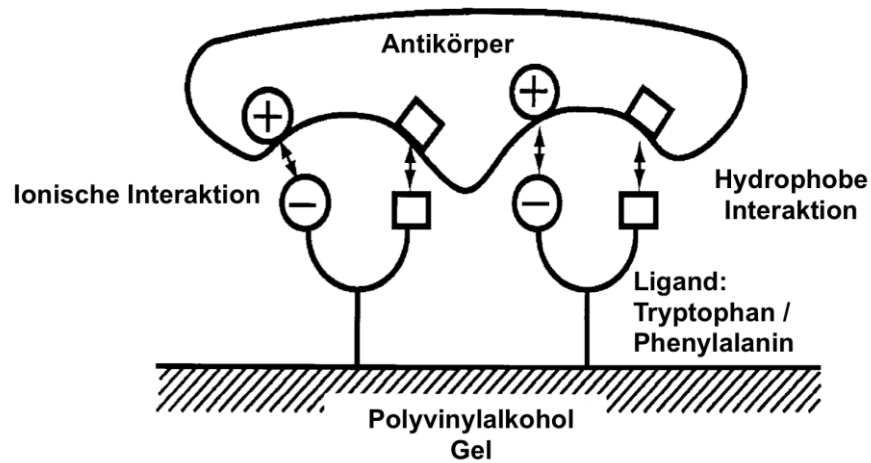
**Abbildung 3: Schematische Darstellung der PE**

Bezeichnungen: p-F1-F = Filtratdruckabnehmer des Plasmaseparators „Plasmaflo“; p-F1-in = Eingangsdrukabnehmer des Plasmaseparators; p-art = arterieller Druckabnehmer; p-ven venöser Druckabnehmer; p-F2-in = Eingangsdrukabnehmer des Tryptophanadsorbers (bei PE nicht verwendet); OctoTherm = Wärmepumpe; Subst = Substitut. „Arteriell“ bedeutet nicht arterielles Blut, sondern lediglich den vom Körper wegführenden Schenkel des Systems. Grüne Spritze = Antikoagulanzen. Abbildung freundlicherweise zur Verfügung gestellt durch die Firma Diamed (Köln).



### 1.2.3 Immunadsorption

Die Immunadsorption (IA) stellt ein spezifischeres Verfahren dar. Hier durchläuft das Plasma nach der initialen Separation noch einen Sekundärkreislauf mitsamt zweitem Filtersystem. In diesem Filter durchläuft das zuvor separierte Plasma eine Matrix mit speziellen Liganden, an denen spezifisch bestimmte Eiweiße (z.B. Antikörper) gebunden und so aus dem Plasma entfernt werden. Das restliche, „gereinigte“ Plasma wird anschließend dem Patienten wieder verabreicht, ohne dass Substitution von Fremdeiweiß notwendig ist (siehe Abbildung 5) (Klingel et al. 2009). Es stehen dabei verschiedene Filtersysteme zur Verfügung. Als Beispiele seien zum einen eine Zellulose-Matrix mit Dextransulfat als Ligand (Selesorb®-System, Kaneka Pharma Europe, Eschborn, Deutschland) oder zum anderen eine Sepharose-Matrix mit Staphylokokken-Protein-A als Ligand (Immunosorba®, Fresenius Medical Care GmbH, Bad Homburg) genannt. Bei beiden Systemen kann der Filter beim gleichen Patienten mehrfach verwendet werden. Die im Rahmen dieser Dissertation untersuchten IA-Behandlungen erfolgten mit Polyvinylalkohol-Matrix und Tryptophan als Ligand (TR-350®, Firma Asahi Kasei Kuraray Tokyo, Japan) (Hirata et al. 2003). Das Filtersystem nutzt hierbei hydrophobische sowie ionische Interaktionen, um eine Bindung zwischen Ligand und den Autoantikörpern als Zielmolekül zu erstellen (siehe Abbildung 4). Durch den nicht-biologischen Charakter ergeben sich Vorteile in Haltbarkeit, Stabilität und Herstellungskosten gegenüber biologischen Systemen. Es handelt sich in diesem Falle um ein Einwegprodukt (siehe Kapitel 2.5).

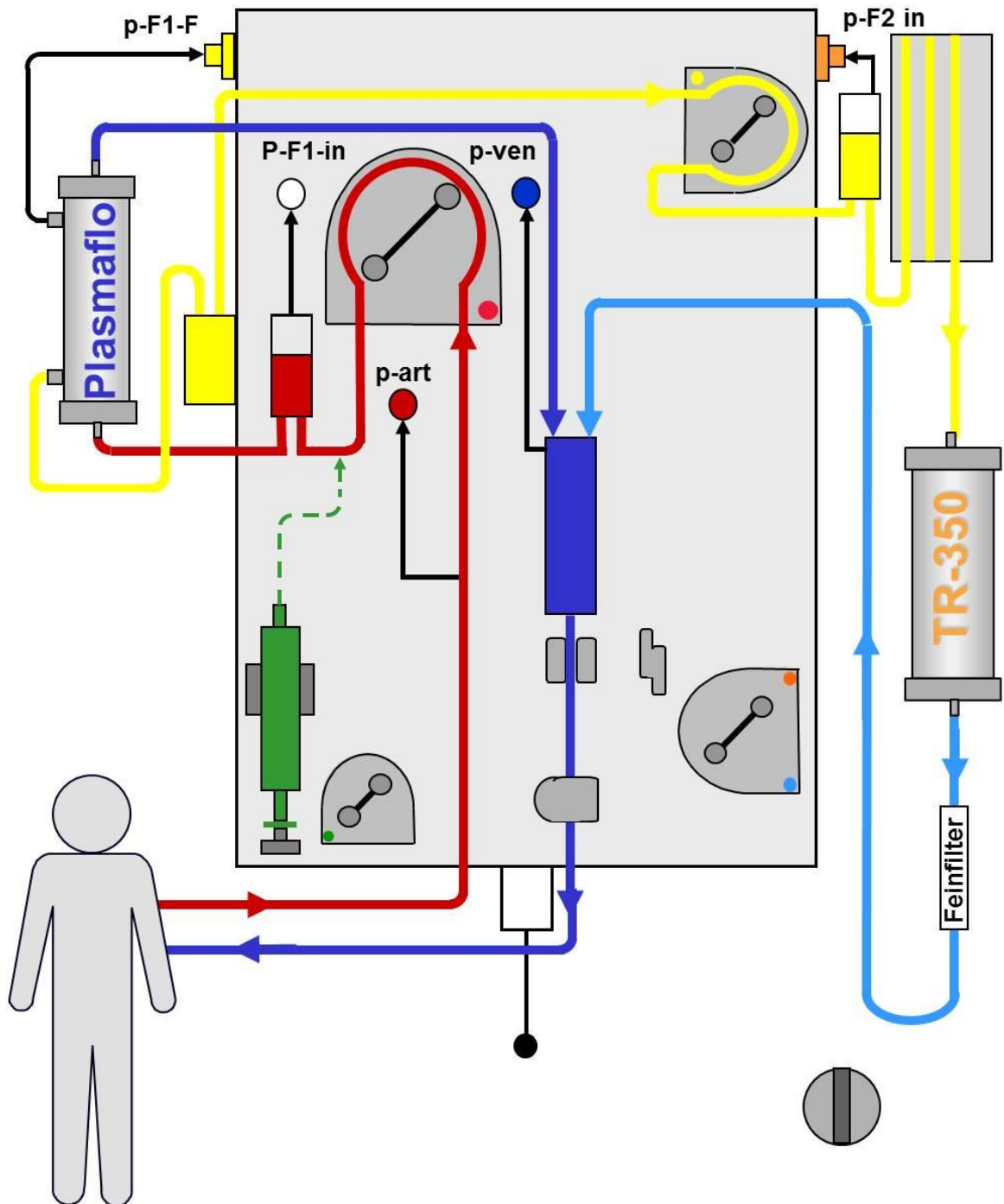


**Abbildung 4: Interaktion von Ligand und Zielmolekül im TR-350-Filtersystem. Modifiziert nach Hirata et al. (2003, Seite 88).**

Mit freundlicher Genehmigung durch den *John Wiley and Sons*-Verlag

Analog zur PE wurden auch für die IA immunmodulatorische Effekte auf Ebene der Zytokine (Oda et al. 2004) sowie der T-Lymphozyten-Subpopulationen (Schneidewind-Muller et al. 2002) beschrieben.

Ein vermuteter Vorteil bei diesem Verfahren ist die Reduktion von potentiellen Nebenwirkungen, die durch die Infusion von Fremdeiweißen ausgelöst werden könnten. Diese Hypothese wird von einer prospektiven Studie bei Patienten mit Myasthenia gravis unterstützt. Hierbei zeigte IA eine geringere Rate an unerwünschten Nebenwirkungen im Vergleich zu PE (Köhler et al. 2011).



**Abbildung 5: Schematische Darstellung der IA mit TR-350-Adsorber**

Bezeichnungen: p-F1-F = Filtratdruckabnehmer des Plasmaseparators „Plasmaflo“; p-F1-in = Eingangsdruckabnehmer des Plasmaseparators; p-art = arterieller Druckabnehmer; p-ven venöser Druckabnehmer; p-F2-in = Eingangsdruckabnehmer des Tryptophanadsorbers (TR-350); „Arteriell“ bedeutet nicht arterielles Blut, sondern lediglich den vom Körper wegführenden Schenkel des Systems. Grüne Spritze = Antikoagulanz. Abbildung freundlicherweise zur Verfügung gestellt durch die Firma Diamed (Köln).

### **1.2.4 Nebenwirkungen**

Ursächlich ist ein großer Teil der unerwünschten Nebenwirkungen mit dem notwendigen Gefäßzugang assoziiert. Dabei sind vor allem Blutungen, Hämatome, Gefäß-/ Nervenschäden sowie Katheter-assoziierte Infektionen und Thrombosen zu nennen. Ein weiteres Risiko für Komplikationen birgt die Gabe von Fremdeiweiß mit dem damit assoziierten Risiko allergischer Reaktionen, Gerinnungsstörungen oder Antikörpermangelzustände mit Infektionsgefahr. Zur Prävention von Gerinnungsstörungen sind Kontrollen des Serum-Fibrinogen-Spiegels sinnvoll. Ferner können im Zusammenhang mit dem extrakorporalen Blutvolumen Kreislaufsymptome wie Hypotension, Schwindel, Parästhesien oder auch Muskelkrämpfe beobachtet werden.

PE gilt als sicheres Therapieverfahren, die Gesamtrate an unerwünschten Nebenwirkungen wird zwischen 4,75% und 36% angegeben, wobei lebensbedrohliche Ereignisse den geringsten Teil ausmachen (Basic-Jukic et al. 2005; Mokrzycki und Kaplan 1994; Sutton et al. 1989; Wu et al. 1997). Retrospektive Daten von Göttinger PE-Patienten ergaben eine Nebenwirkungsrate von 25,6% mit 0,7% potentiell lebensbedrohlichen Komplikationen (sieben von 883 Behandlungen). Dabei ergab sich eine signifikant höhere Raten an unerwünschten Ereignissen bei Patienten mit zu Grunde liegender neurologischer Erkrankung (Bramlage et al. 2009).

### **1.2.5 Aktuelle Datenlage bei MS und NMO**

#### **1.2.5.1 PE**

Die MS sowie die NMO gelten als autoimmun bedingte entzündliche Erkrankungen des ZNS, bei denen eine (Auto-)Antikörperbildung in der Pathogenese eine zentrale Rolle spielt (Lucchinetti et al. 2000; Lucchinetti et al. 2002). Daher besteht neben der immunsuppressiven medikamentösen Therapie in der Elimination immunogener Eiweiße durch Apherese ein weiterer therapeutischer Ansatzpunkt.

Bereits in den 1980er Jahren wurden Studien zur erfolgreichen PE bei steroidrefraktären Schüben der MS veröffentlicht (Khatri et al. 1985; Weiner et al. 1989). Im Verlauf wurde dies durch weitere, teils prospektive Studien mit einem

Therapieansprechen in 40-70% der steroidresistenten Patienten bestätigt (Magaña et al. 2011; Schilling et al. 2006; Weinshenker et al. 1999). Bei der MS werden, wie bereits im Kapitel 1.1.2 beschrieben, je nach Immunhistopathologie vier verschiedene histopathologische Läsions-Muster beschrieben (Lucchinetti et al. 2000). Ein Vergleich von therapeutischem Ansprechen auf PE und neuropathologischem Befallsmuster ergab, dass Patienten mit Typ II, jedoch keine mit Typ I- oder III-Immunhistopathologie eine deutliche Verbesserung vorhandener neurologischer Defizite nach PE aufwiesen (Keegan et al. 2005).

Auf Basis dieser Daten ist die PE inzwischen in aktuelle Leitlinien zur Therapie steroidrefraktärer MS-Schübe aufgenommen (Cortese et al. 2011; Cortese und Cornblath 2013; Schwartz et al. 2013). Dabei fehlen auf Seiten der neurologischen Leitlinien Angaben zur empfohlenen technischen Durchführung bzw. Apherese-Dosierung. Die *American Society for Apheresis* empfiehlt bei Steroid-refraktärer MS insgesamt fünf bis sieben Behandlungen über einen Zeitraum von etwa 14 Tagen. Dabei sollte jeweils das ein- bis 1,5-fache Plasmavolumen umgesetzt werden und durch eine Albumin-Lösung ersetzt werden.

Die NMO galt lange Zeit als klinische Variante der MS, wird aber inzwischen als eigene Krankheits-Entität angesehen (s. Kapitel 1.1.5). Auch hier steht die immunsuppressive medikamentöse Therapie (v.a. Steroide) im Vordergrund, jedoch gilt die PE in Fällen von Steroid-Resistenz als etablierte Zweitlinien-Therapie (Trebst et al. 2014).

#### **1.2.5.2 IA**

Trotz insgesamt deutlich weniger Daten wurden in den letzten zwei Jahrzehnten einige Studien zur IA bei MS veröffentlicht (de Andres et al. 2000; Heigl et al. 2013; Koziolok et al. 2012; Mauch et al. 2011; Moldenhauer et al. 2005; Trebst et al. 2012). Die Ansprechrate auf IA wird dabei als ähnlich hoch wie für PE angegeben (Koziolok et al. 2013b). Die *American Society für Apheresis* stuft in der Behandlung des steroidrefraktären MS-Schubs die PE als IB-Indikation (starke Empfehlung, hoher Evidenzgrad), die IA hingegen als IIC-Indikation (schwache Empfehlung, wenig bis kaum Evidenz) ein (Schwartz et al. 2013). Im Falle der NMO gilt IA als Therapiealternative im Falle einer Kontraindikation gegen PE oder mangelnder Verfügbarkeit (Trebst et al. 2014). Im Rahmen einer eigenen Fallserie bei pädiatrischen Patienten konnte mittels IA ein eindeutiges klinisches

Ansprechen bei einem elfjährigen Mädchen mit NMO erreicht werden (Koziolek et al. 2013a).

Ein zu beachtender Faktor bezüglich der bisherigen Literatur zur IA ist die Tatsache, dass in den Vereinigten Staaten von Amerika bislang die offizielle Zulassung vieler IA-Säulen seitens der *Food and Drug Administration* (FDA) ausbleibt und daher diese Therapie bislang dort weitaus weniger Verwendung fand.

Vergleichsstudien zwischen PE und IA in der oben genannten Indikation existieren bislang nicht. Weiterhin fehlen bislang klare Empfehlungen zur technischen Durchführung der Therapie.

### **1.3 Ziele der Studie**

Ziel der Studie war ein Vergleich der beiden Apherese-Verfahren PE und IA hinsichtlich der Effizienz und Sicherheit in der Therapie des steroidrefraktärem MS- oder NMO-Schubes anhand der Daten aus zwei verschiedenen Zentren.

## **2 Patienten und Methoden**

### **2.1 Studiendesign und Patientenauswahl**

Das Studiendesign war das einer retrospektiven Datenanalyse. Es wurden die Akten aller Patienten ausgewertet, die zwischen den Jahren 2000 und 2011 in der Universitätsmedizin Göttingen (UMG, Abteilungen Nephrologie und Rheumatologie sowie Neurologie) oder im Medizinischen Versorgungszentrum (MVZ) Kempten aufgrund eines steroidrefraktären MS- bzw. NMO-Schubes mit PE bzw. IA behandelt wurden. Beide Standorte weisen eine langjährige Erfahrung in der Durchführung der therapeutischen Apherese mit hoher Expertise auf. Alle Patienten erfüllten die Therapieindikation der Apherese nach aktuellen Leitlinien. Steroidrefraktär bedeutete dabei das Fehlen eines signifikanten klinischen Ansprechens auf eine Leitlinien-gerechte, hochdosierte Methylprednisolon-Therapie. Weiterhin wurden Patienten eingeschlossen, bei denen aufgrund von Kontraindikationen gegen hochdosierte Steroidtherapie eine therapeutische Apherese (z.B. schwerste Infekte unter Steroiden in der Vorgeschichte) durchgeführt wurde.

Die Identifikation und Auflistung der Patienten mit PE- oder IA-Therapie erfolgte über die hauseigene medizinische Dokumentations-Software der Firma SAP (Walldorf, Deutschland) über die Prozedur-Kodierung via Operations- und Prozedurschlüssel (OPS). Dabei wurde nach den Diagnosen MS, CIS, NMO (ICD-10 GM 2011 Codes G35.0 bis 3, G36.0) sowie den Prozeduren PE, IA (OPS Version 2011 Ziffern 8-820.0 und 8-821.0) gesucht. Patienten, die beide Merkmale aufwiesen, wurden in die Studie eingeschlossen.

### **2.2 Ethikvotum**

Das Studienprotokoll wurde zuvor durch die Ethikkommission der Universitätsmedizin Göttingen genehmigt (Studienprotokoll Nummer 15/11/11). Für die Analyse der Patientendaten war ein schriftliches Einverständnis vorausgesetzt (Informationsschreiben sowie Patienteneinwilligung siehe Anhang).

### 2.3 Klinische Daten

Es wurden biometrische, Apherese- sowie Krankheits-bezogene Daten erhoben. Eine Übersicht über die erhobenen Daten ergibt der Prüfplan (Tabelle 2). Die Patienten wurden je nach weiterem klinischen Verlauf retrospektiv in drei Subgruppen eingeteilt: RRMS/CIS, PPMS/SPMS oder NMO. Als klinische Aktivitätsparameter dienten der Visus sowie der *expanded disability status scale* (EDSS, siehe Tabelle 3). Der Visus wurde dabei mittels standardisierter Testung des Nahvisus nach Korrektur etwaiger Fehlsichtigkeit bestimmt. Der EDSS ist ein etablierter klinischer Parameter der Beeinträchtigung durch neurologische Symptome bei MS. Es wird die Anzahl betroffener funktioneller Systeme berücksichtigt und in einen Wert von 0 bis 10 in 0,5-er Schritten eingeteilt, wobei 0 eine normale neurologische Untersuchung angibt und 10 den Tod durch MS (Kurtzke 1983).

Ein Therapieansprechen wurde definiert als Erreichen eines Visus von  $\geq 0,5$  im Falle einer reinen Optikusneuritis oder als Abfall des EDSS um  $> 1$  bei zusätzlich sensomotorisch beeinträchtigten Patienten. Das klinische Ansprechen musste nach drei und/oder sechs Monaten weiterhin bestehen, um als Therapieansprechen zu gelten. Ein Visus von 0,5 wurde bereits in früheren Studien als klinisch relevanter Schwellenwert angesehen (Balcer et al. 2015).



Tabelle 2: Prüfplan

Parameter	Vor Therapie	Verlauf
<b>Biometrische Daten:</b>		
Name	X	
Alter	X	
Geschlecht	X	
Gewicht	X	
Größe	X	
Body-Mass-Index (BMI)	X	
<b>Krankheitsbezogene Daten</b>		
MS-Subtyp	X	
Bisherige Krankheitsdauer	X	
Schübe/Jahr	X	
Basistherapie	X	
Hauptsymptom	X	
Zeit zw. Schub + Apherese	X	
Zeit zw. Steroiden + Apherese	X	
Kumulative Steroiddosis	X	
<b>Apheresebezogene Daten</b>		
Beginn der Apherese	X	
Verfahren (PE/IA)	X	
Behandeltes Plasmavolumen	X	
Substitutat	X	
Antikoagulanz	X	
Gefäßzugang	X	
Anzahl der Behandlungen	X	
<b>Klinische Parameter</b>		
Visus	X	Nach PE/IA, +3/6/12 Monate
EDSS	X	Nach PE/IA, +3/6/12 Monate
Unerwünschte Nebenwirkungen		Während Therapie

Tabelle 3: *Expanded disability status Scale (EDSS) modifiziert nach Kurtzke (1983)*

Wert	Beschreibung
0,0	normale neurologische Untersuchung
1,0	keine Behinderung, minimale Abnormität in einem funktionellen System (FS)
1,5	keine Behinderung, minimale Abnormität in mehr als einem funktionellen Systemen
2,0	minimale Behinderung in einem funktionellen Systemen
2,5	minimale Behinderung in zwei funktionellen Systemen
3,0	mäßige Behinderung in einem funktionellen Systemen oder leichte Behinderung in drei oder vier FS, aber voll gehfähig.
3,5	voll gehfähig, aber moderate Einschränkung in einem FS und mehr als minimale Einschränkung in mehreren anderen FS
4,0	voll gehfähig ohne Hilfe, selbständig, trotz relative schwerer Einschränkungen um 12 Stunden am Tag auf; kann ohne Hilfe und Pause 500m gehen
4,5	voll gehfähig ohne Hilfe, die meiste Zeit des Tages auf; in der Lage, den ganzen Tag zu arbeiten, aber Einschränkung der vollen Aktivität oder minimale Hilfe nötig; kann ohne Hilfe und Pause 300m gehen
5,0	gehfähig ohne Hilfe und Pause über 200m; Einschränkungen beeinträchtigen alltägliche Tätigkeiten
5,5	gehfähig ohne Hilfe und pause über 100m; Einschränkungen schließen manche alltägliche Tätigkeiten aus
6,0	intermittierend oder einseitig dauerhafte Gehhilfe nötig, um mit oder ohne Pause 100 m gehen zu können
6,5	dauerhafte beidseitige Gehhilfe nötig, um ohne Pause 20 m gehen zu können
7,0	auch mit Hilfe nur bis zu 5 m gehfähig; auf den Rollstuhl angewiesen; im Rollstuhl alleine mobil und etwa 12 Stunden auf
7,5	nur wenige Schritte möglich; auf den Rollstuhl angewiesen und zum Teil auch hier auf Hilfe angewiesen; evtl. motorbetriebener Rollstuhl notwendig
8,0	hauptsächlich im Bett liegend oder im Rollstuhl sitzend; selbständige Körperpflege möglich; Arme im allgemeinen noch funktionsfähig
8,5	hauptsächlich im Bett liegend; Funktion der Arme eingeschränkt; selbständige Körperpflege eingeschränkt
9,0	bettlägerig; sprechen und essen möglich
9,5	bettlägerig; völlig hilflos; unfähig effektiv zu kommunizieren oder zu essen/ zu schlucken
10,0	Tod infolge der MS

## 2.4 Einteilung von Nebenwirkungen

Therapieassoziierte Nebenwirkungen wurden aus den Patientenakten sowie Apherese-Protokollen erhoben. Es erfolgte entsprechend vorherigen Studien (Bramlage et al. 2009) die Einteilung in drei Schweregrade: Transiente Nebenwirkungen ohne Interventionsbedarf wurden als mild (I°) klassifiziert. Ereignisse, die ein medizinisches Eingreifen erforderten, jedoch zu keinem Zeitpunkt lebensbedrohlich waren, wurden als moderat (II°) klassifiziert. Potentiell lebensbedrohliche Nebenwirkungen, die zum Abbruch der Therapie führten, wurden als schwer (III°) bezeichnet.

## 2.5 Apherese-Modalitäten

Für die extrakorporale Apherese wurde ein Membran-Plasma-Separator-System mittels Polyethylen Plasma Separator OP-05W (Asahi Kasei Kuraray Tokyo, Japan) in Kombination mit der Octo Nova® Apherese-Maschine (SW 4.30.2, front 4.30.0, Diamed Medizintechnik, Köln) verwendet. Adsorber, Schlauchsysteme sowie Separator waren Einmalprodukte. Das Blut des Patienten wurde kontinuierlich entweder peripher- oder zentralvenös entnommen. Zur Verhinderung einer extrakorporalen Gerinnung wurde unfraktioniertes Heparin als Antikoagulant hinzugefügt. Mit einer Flussrate von bis zu 150 ml/min wurde das Plasma von den zellulären Bestandteilen über eine semipermeable und zelldichte Membran mittels Filtration separiert und verworfen. Als Substitut wurde dem Patientenblut eine 4%ige Humanalbumin-Lösung (80% Natriumchlorid 0,9% + 20% Humanalbumin 20%) von gleichem Volumen zugefügt. Insgesamt wurde das einfache Plasmavolumen umgesetzt, dabei wurde das Plasmavolumen nach folgender Formel berechnet:  $\text{Plasmavolumen} = (1 - \text{Hämatokrit}) \times \text{Körpergewicht (kg)} \times 0.065$ .

Es erfolgte gemäß aktuellen Empfehlungen (Schwartz et al. 2013) eine Behandlungsanzahl zwischen fünf und sieben Behandlungen mit jeweils einem Tag Pause. Im Falle von Komplikationen oder einem Fibrinogen-Abfall auf <100 mg/dl wurde das therapiefreie Intervall verlängert.

Bei der IA wurde nach initialer Separation das Patientenplasma nicht verworfen, sondern via Sekundärkreislauf durch einen Polyvinylalkohol-Adsorber mit Tryptophan als Ligand (TR-350, Firma Asahi Kasei Kuraray Tokyo, Japan, Japan)

geleitet und dem Patienten wieder verabreicht. Zielwert war auch hier das einfache Plasmavolumen, wobei herstellerbedingt nicht mehr als 2500 ml pro Behandlung umgesetzt werden konnten.

## **2.6 Statistische Auswertung**

Die statistische Auswertung erfolgte in Zusammenarbeit mit der Abteilung für Medizinische Statistik der Universitätsmedizin Göttingen.

Die klinischen Daten der beiden Therapiegruppen PE und IA wurden an mehreren Zeitpunkten erhoben. Dies geschah mit dem Ziel, mögliche Unterschiede der beiden Behandlungsarten festzustellen.

Kontinuierliche Variablen (z.B. Visus) wurden mittels t-Test für unabhängige Stichproben untersucht. Ordinale Variablen (z.B. EDSS) wurden unter Zuhilfenahme des Wilcoxon-Mann-Whitney U Test analysiert. Im Falle von nominalen Parametern (z.B. Geschlecht) wurde Pearsons Chi-Quadrat-Test verwendet. Mögliche Korrelationen der klinischen Daten mit dem Therapieerfolg wurden nach gleichen Methoden untersucht.

Das Signifikanzniveau wurde auf 5% definiert, somit wurde bei p-Werten  $<0,05$  eine statistische Signifikanz angenommen.

Die Darstellung aller Daten erfolgte deskriptiv. Sämtliche statistischen Analysen wurden mithilfe der Statistik-Software STATISTICA 10<sup>®</sup> (Stat-Soft, Tulsa, OK, USA) durchgeführt.

## 3 Ergebnisse

### 3.1 Allgemeines

Es wurden insgesamt 142 Patienten identifiziert. Bei zwei Patienten lag keine Zustimmung zur Auswertung vor, somit wurden insgesamt 140 Patienten, welche in den Jahren 2000 bis 2011 in den beiden untersuchten Zentren therapeutische Apherese bei der Indikation MS/NMO erhielten, in die retrospektive Analyse eingeschlossen. 73 Patienten wurden mit PE und 67 Patienten mit IA behandelt. Wie im Hinblick auf die Epidemiologie der vorliegenden Erkrankungen zu erwarten, waren 65,7 % der Patienten weiblich (92/140). Das mediane Patientenalter lag bei 38 Jahren (Spannweite 11-72 Jahre). Die Apherese-Therapie wurde nach einer medianen Zeitspanne von 27 Tagen (3-240) nach Symptombeginn eingeleitet, dabei lagen im Median 20 Tage (0-210) zwischen dem Beginn der Steroidtherapie sowie der Apherese-Einleitung. Die mittlere kumulative Steroiddosis vor Apherese betrug  $7,2 \text{ g} \pm 4,9 \text{ g}$  (Standardabweichung, SD).

Der größte Anteil gehörte der Subgruppe RRMS an ( $n=94/67,1\%$ ). Von diesen 94 Patienten lag bei 65 eine diagnostizierte RRMS vor, die anderen 29 Patienten boten eine Erstmanifestation im Sinne eines klinisch isolierten Syndroms (CIS). Acht dieser 29 CIS-Fälle konnten retrospektiv über ein Jahr nachverfolgt werden, ohne dass dabei ein Progress in eine RRMS oder SPMS dokumentiert wurde. Die anderen 21 CIS-Patienten boten leider ungenügende klinische Daten im Follow-Up um die Frage nach einer Progression zu beantworten. Die restlichen Patienten waren auf die Subgruppen PPMS/SPMS ( $n=33/23,6\%$ ) und NMO ( $n=13/9,3\%$ ) verteilt.

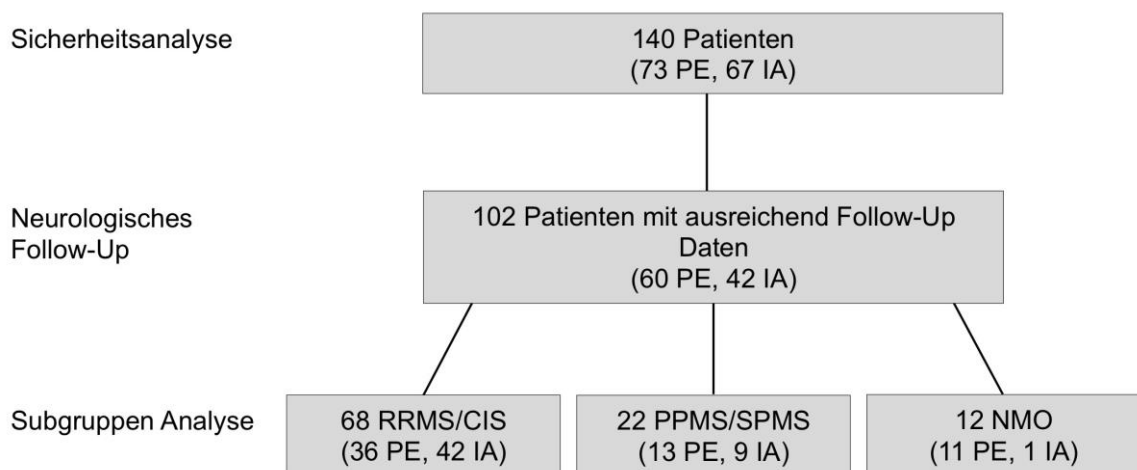
Eine Übersicht über die Patientendaten unter Berücksichtigung der beiden Therapiegruppen PE und IA liefert Tabelle 4.

Tabelle 4: Übersicht über die Patientendaten unter Berücksichtigung der Therapiegruppen

Parameter	Gesamt (n=140)	PE (n=73)	IA (n=67)	p-Wert
Geschlecht				0,71
weiblich	92/140 (65,7%)	49/73 (67,1%)	43/67 (64,2%)	
männlich	48/140 (34,3%)	24/73 (32,9%)	24/67 (35,8%)	
Alter (Jahre - Median, Spannweite)	38 (11-72)	39 (12-70)	38 (11-72)	0,52
BMI (kg/m <sup>2</sup> - Mittelwert, SD)	24,7 ± 5,5	25,5 ± 6,5	23,7 ± 3,9	0,047
Zentrum				<0,01
UMG	96/140 (68,6%)	73/73 (100%)	23/67 (34,3%)	
MVZ Kempten	44/140 (31,4%)	0/73 (0%)	44/67 (65,7%)	
Diagnose-Subgruppe				0,01
RRMS	94/140 (67,1%)	42/73 (57,5%)	52/67 (77,6%)	
PPMS/SPMS	33/140 (23,6%)	20/73 (27,4%)	13/67 (19,4%)	
NMO	13/140 (9,3%)	11/73 (15,1%)	2/67 (3%)	
Schübe im letzten Jahr (Median, Spannweite)	0 (0-6)	0 (0-6)	0 (0-5)	0,34
Klinische Evaluation				0,34
Visus	59/140 (42,1%)	28/73 (47,5%)	31/67 (52,5%)	
EDSS	81/140 (57,9%)	45/73 (55,6%)	36/67 (44,4%)	
Visus vor Apherese (Mittelwert, SD)	0,16 ± 0,19	0,19 ± 0,22	0,13 ± 0,18	0,18
EDSS vor Apherese (Median, Spannweite)	6 (1,5-9,5)	5,75 (1,5-9,5)	6 (2-8)	0,91
Zeit Symptom-Apherese (Tage - Median, Spannweite)	34,4 ± 29,9	31,4 ± 20,5	37,7 ± 37,5	0,22
Zeit Steroide-Apherese (Tage - Median, Spannweite)	25,9 ± 29,1	24,2 ± 19,9	27,6 ± 36	0,51
Kumulative Steroiddosis (g - Mittelwert, SD)	7,2 ± 4,9	7,3 ± 4,1	7,1 ± 5,8	0,78
Erkrankungsdauer (Monate - Median, Spannweite)	36 (0-420)	8 (0-360)	48 (0-420)	0,03
Behandeltes Plasmavolumen (l - Mittelwert, SD)	2,57 ± 0,51	2,93 ± 0,35	2,18 ± 0,32	<0,01
Anzahl der Behandlungen (Median, Spannweite)	5 (4-12)	5 (4-11)	6 (4-12)	<0,01
Gefäßzugang				<0,01
zentralvenös	100/140 (71,4%)	73/73 (100%)	27/67 (40,3%)	
periphervenös	40/140 (28,6%)	0/73 (0%)	40/67 (59,7%)	
Basistherapie	47/140 (33,6%)	27/73 (40%)	20/67 (29,9%)	0,37
Interferon Beta	21/47	13/27	8/20	
Glatirameracetat	12/47	4/27	8/20	
Mitoxantron	8/47	6/27	2/20	
Azathioprin	2/47	2/27	0/20	
Natalizumab	1/47	1/27	0/20	
Fingolimod	2/47	1/27	1/20	
Immunglobuline	1/47	0/27	1/20	

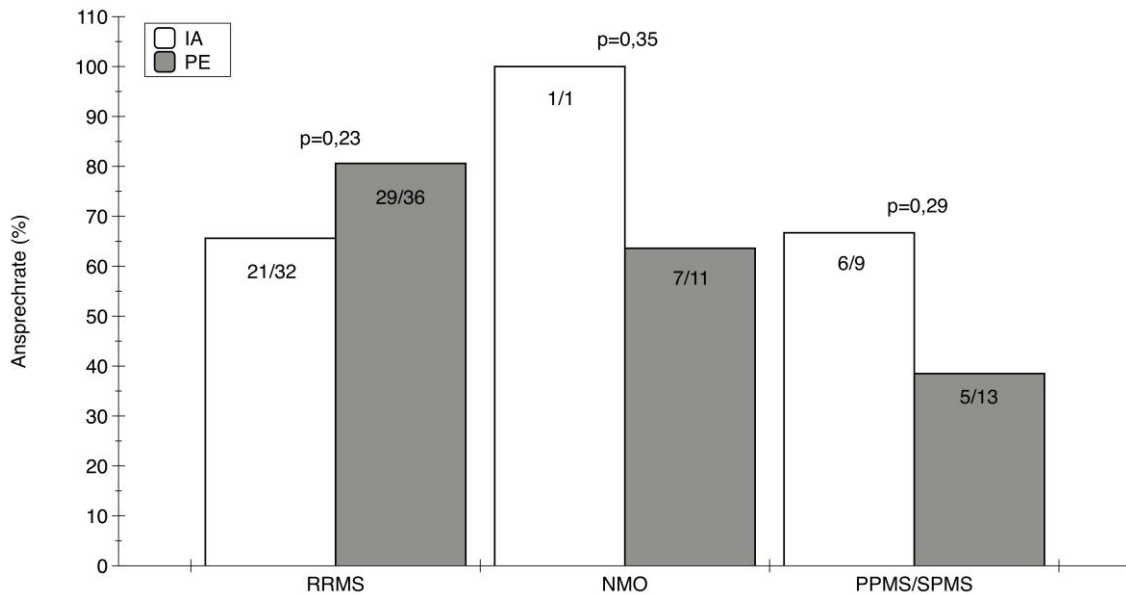
### 3.2 Therapieansprechen

Bei 102 der 140 Patienten lieferte das Aktenmaterial genügend Information über den klinischen Verlauf, um nach oben genannten Kriterien eine Einteilung in „Therapieansprechen“ und „kein Therapieansprechen“ vorzunehmen. Dabei werden diese beiden Gruppen im Folgenden als „Responder“ und „Non-Responder“ bezeichnet. Abbildung 6 gibt einen schematischen Überblick über die Patientenzahlen im klinischen Follow-Up.



**Abbildung 6: Schematische Übersicht der eingeschlossenen Patienten mit Berücksichtigung der Therapie- sowie Diagnose-Subgruppen**

Bezogen auf alle Subgruppen konnte ein Therapieansprechen von 58,8% (69 von 102 Patienten) gegenüber 41,2% (33 von 102 Patienten) Therapieversagern verzeichnet werden. Unter Berücksichtigung der einzelnen Untergruppen ergeben sich folgende Ansprechraten: 73,5% (50 von 68 Patienten) für RRMS, 50% (11 von 22 Patienten) bei PPMS/SPMS sowie 66,7% (8 von 12 Patienten) für NMO (siehe Abbildung 7).



**Abbildung 7: Darstellung der Ansprechraten mit Berücksichtigung der Therapieverfahren IA und PE**

Der Vergleich der beiden Gruppen Responder und Non-Responder (alle Diagnose-Subgruppen zusammengenommen) ergab ein signifikant niedrigeres Patientenalter unter den erfolgreich behandelten Patienten (durchschnittlich 34,8 Jahre  $\pm$  13,7 Standardabweichung (SD) versus 41,1 Jahre  $\pm$  11,5 SD,  $p=0,02$ ). Weiterhin bestand eine signifikant kürzere Dauer zwischen Symptombeginn und Apherese-Therapie (Durchschnittlich 28,5 Tage  $\pm$  15,8 SD bei den Respondern versus 44,7 Tage  $\pm$  45,1 SD Non-Responder,  $p=0,01$ ) sowie zwischen Steroidtherapie und Apherese-Beginn (20,0 Tage  $\pm$  15,5 SD versus 34,5 Tage  $\pm$  43,5 SD,  $p=0,02$ ). Bei weiteren Parametern wie Krankheitsdauer, Geschlecht, medikamentöser Basistherapie oder Schubfrequenz im letzten Jahr vor Apherese zeigten sich keine signifikanten Unterschiede. Insbesondere konnten keine Unterschiede in der Ansprechraten der beiden Therapiezentren nachgewiesen werden (Anteil Responder UMG 56/80 Patienten versus MVZ Kempten 13/22,  $p=0,33$ ). Eine vergleichende Übersicht der Responder versus Non-Responder bezogen auf alle Subgruppen zusammengefasst liefert Tabelle 5.

Bei der Betrachtung der einzelnen Diagnose-Subgruppen ergeben sich hinsichtlich Therapieansprechen einige Unterschiede: In der Gruppe RRMS ( $n=68$ ) zeigten die Responder ( $n=50$ ), ähnlich wie bei der Betrachtung aller Subgruppen vereint, ein signifikant niedrigeres Patientenalter (Median 30 Jahre) im Vergleich zu den Non-Respondern ( $n=18$ , Median 38 Jahre,  $p=0,04$ ). Weiterhin konnte in dieser



Subgruppe unter den Respondern ein signifikant höherer Anteil weiblicher Patienten nachgewiesen werden (36/50 versus 8/18,  $p=0,04$ ). Ebenso war der Anteil an zentralvenösen Gefäßzugängen unter den Respondern im Vergleich zu den Non-Respondern signifikant höher (43/50 versus 11/18,  $p=0,03$ ). Analog zur Analyse aller Subgruppen vereint zeigten auch bei Betrachtung der RRMS-Patienten die Responder eine kürzere Zeitdauer zwischen Symptombeginn bzw. Steroidtherapie und Apherese-Start, wobei für beide Parameter in dieser Subgruppe kein Signifikanzniveau erreicht wurde.

Bezogen auf die PPMS/SPMS-Subgruppe ( $n=22$ ) konnten lediglich signifikante Unterschiede von Body-Mass-Index ( $21,6 \pm 2,3$  SD Responder versus  $26,6 \pm 7,8$  SD Non-Responder,  $p=0,02$ ) sowie Zeit zwischen Symptombeginn und Apherese-Start (Median 29 Tage bei Respondern versus 54,5 Tage bei Non-Respondern,  $p=0,049$ ) detektiert werden.

In der Gruppe der NMO-Patienten ( $n=12$ ) konnten keine signifikanten Unterschiede von Respondern gegenüber Non-Respondern detektiert werden. Detaillierte Übersichten über den Vergleich der Responder versus Non-Responder der verschiedenen Diagnose-Subgruppen liefern die Tabellen 6, 7 und 8.

Zur Evaluation potentieller Einflussfaktoren erfolgte ein Vergleich der 102 Patienten mit ausreichend Aktenmaterial zur Klassifizierung als Responder oder Non-Responder mit den 38 Patienten ohne suffizientes Follow-Up. Hierbei boten die 38 Patienten ohne ausreichendes Material signifikant höheres Patientenalter ( $42,4 \pm 13,03$  SD Jahre versus  $36,9 \pm 13,35$  Jahre,  $p=0,031$ ), längere Krankheitsdauer ( $105,7 \pm 114,6$  Monate versus  $55,9 \pm 73,8$  Monate,  $p=0,0024$ ), einen niedrigeren Visus vor Apherese ( $0,05 \pm 0,08$  versus  $0,18 \pm 0,2$ ,  $p=0,0125$ ) sowie einen höheren Anteil an IA-Patienten (25 IA/13 PE versus 42 IA/60 PE,  $p=0,01$ ). Ansonsten konnten keine weiteren Unterschiede detektiert werden.

**Tabelle 5: Vergleich Responder vs. Non-Responder (alle Diagnose-Subgruppen zusammengefasst)**

Parameter	Gesamt (n=102)	Responder (n=69)	Non-Responder (n=33)	p-Wert
Geschlecht				0,14
weiblich	69/102 (67,6%)	50/69 (72,5%)	19/33 (57,6%)	
männlich	33/102 (32,3%)	19/69 (27,5%)	14/33 (42,4%)	
Alter (Jahre – Median, Spannweite)	38 (11-70)	33 (11-70)	41 (17-68)	0,02
BMI (kg/m <sup>2</sup> – Mittelwert ± SD)	24,6 ± 5,7	24,04 ± 5,3	25,9 ± 6,5	0,13
Zentrum				<0,01
UMG	80/102 (78,4%)	56/69 (81,2%)	24/33 (72,7%)	
MVZ Kempten	22/102 (21,6%)	13/69 (18,8%)	9/33 (27,3%)	
Schübe im letzten Jahr (Median, Spannweite)	0 (0-6)	0 (0-6)	0 (0-4)	0,33
Klinische Evaluation				0,34
Visus	47/102 (46,1%)	33/69 (47,8%)	14/33 (42,4%)	
EDSS	55/102 (53,9%)	36/69 (52,2%)	19/33 (57,6%)	
Visus vor Apherese (Mittelwert ± SD)	0,19 ± 0,21	0,2 ± 0,21	0,16 ± 0,21	0,52
EDSS vor Apherese (Median, Spannweite)	5,5 (1,5-9)	6 (3-9)	4,5 (1,5-8)	0,19
Zeit Symptom – Apherese (Tage – Mittelwert ± SD)	33,9 ± 29,5	28,5 ± 15,8	44,7 ± 45,1	0,01
Zeit Steroide – Apherese (Tage – Mittelwert ± SD)	24,9 ± 28,7	20 ± 15,5	34,5 ± 43,5	0,02
Kumulative Steroiddosis (g – Mittelwert ± SD)	7,2 ± 4,7	7,2 ± 4,6	7,2 ± 5	0,98
Erkrankungsdauer (Monate – Median, Spannweite)	21 (0-264)	12 (0-240)	24 (0-264)	0,12
Apheresemethode				0,65
PE	60/102 (58,8%)	41/69 (59,4%)	19/33 (57,6%)	
IA	42/102 (42,2%)	28/69 (40,6%)	14/33 (42,4%)	
Behandeltes Plas-mavolumen (l – Mittelwert ± SD)	2,6 ± 0,5	2,6 ± 0,5	2,7 ± 0,4	0,62
Anzahl der Behandlungen (Median, Spannweite)	5 (4-12)	5 (4-12)	5 (5-12)	0,66
Gefäßzugang				0,14
zentralvenös	80/102 (78,4%)	57/69 (82,6%)	23/33 (69,7%)	
periphervenös	22/102 (21,6%)	12/69 (17,4%)	10/33 (30,3%)	
Basistherapie	37/102 (36,3%)	25/69 (36,2%)	12/33 (36,4%)	0,98

Tabelle 6: Vergleich Responder vs. Non-Responder (RRMS-Subgruppe)

Parameter	Gesamt (n=68)	Responder (n=50)	Non-Responder (n=18)	p-Wert
Geschlecht				0,04
weiblich	44/68 (64,7%)	36/50 (72%)	8/18 (44,4%)	
männlich	24/68 (35,3%)	14/50 (28%)	10/18 (55,6%)	
Alter (Jahre – Median, Spannweite)	33,5 (12-59)	30 (12-59)	39 (17-58)	0,04
BMI (kg/m <sup>2</sup> – Mittelwert ± SD)	24,6 ± 5,4	24,5 ± 0,7	24,9 ± 1,4	0,8
Zentrum				0,1
UMG	54/68 (79,4%)	42/50 (84%)	12/18 (66,7%)	
MVZ Kempten	14/68 (20,6%)	8/50 (16%)	6/18 (33,3%)	
Schübe im letzten Jahr (Median, Spannweite)	1 (0-3)	1 (0-2)	0 (0-3)	0,99
Visus vor Apherese (Mittelwert ± SD)	0,19 ± 0,21	0,21 ± 0,2	0,13 ± 0,21	0,26
EDSS vor Apherese (Median, Spannweite)	5 (2,5-9)	5 (3-9)	3,75 (2,5-7)	0,09
Zeit Symptom – Apherese (Tage – Mittelwert ± SD)	30,7 ± 18,2	28,7 ± 14,8	36,2 ± 24,9	0,14
Zeit Steroide – Apherese (Tage – Mittelwert ± SD)	21,8 ± 17,9	20,3 ± 13,1	25,5 ± 26,9	0,3
Kumulative Steroiddosis (g – Mittelwert ± SD)	7,7 ± 4,7	8 ± 4,8	6,8 ± 5	0,34
Erkrankungsdauer (Monate – Median, Spannweite)	4 (0-228)	4 (0-228)	8,5 (0-180)	0,16
Apheresemethode				0,16
PE	36/68 (52,9%)	29/50 (58%)	7/18 (38,9%)	
IA	32/68 (47,1%)	21/50 (42%)	11/18 (61,1%)	
Behandeltes Plasmavolumen (l – Mittelwert ± SD)	2,6 ± 0,5	2,7 ± 0,5	2,6 ± 0,4	0,5
Anzahl der Behandlungen (Median, Spannweite)	5 (4-12)	5 (4-12)	5 (5-12)	0,2
Gefäßzugang				0,03
zentralvenös	54/68 (79%)	43/50 (86%)	11/18 (61%)	
periphervenös	14/68 (21%)	7/50 (14%)	7/18 (39%)	
Basistherapie	23/68 (34%)	16/50 (67,6%)	7/18 (32,4%)	0,6

Tabelle 7: Vergleich Responder vs. Non-Responder (PPMS/SPMS-Subgruppe)

Parameter	Gesamt (n=22)	Responder (n=11)	Non-Responder (n=11)	p-Wert
Geschlecht				0,65
weiblich	15/22 (68%)	8/11 (73%)	7/11 (64%)	
männlich	7/22 (32%)	3/11 (27%)	4/11 (36%)	
Alter (Jahre – Median, Spannweite)	41,5 (22-65)	42 (28-65)	41 (22-55)	0,56
BMI (kg/m <sup>2</sup> – Mittelwert ± SD)	24.1 ± 6.2	21.6 ± 2.3	26.6 ± 7.8	0,02
Zentrum				0,38
UMG	14/22 (64 %)	6/11 (55%)	8/11 (73%)	
MVZ Kempten	8/22 (36%)	5/11 (45%)	3/11 (27%)	
Schübe im letzten Jahr (Median, Spannweite)	1 (0-3)	1 (0-2)	0 (0-3)	0,99
Visus vor Apherese (Mittelwert ± SD)	0.16 ± 0.09	0.2 ± 0.07	0.1 ± 0.14	0,47
EDSS vor Apherese (Median, Spannweite)	6,5 (1,5-8)	6,5 (5,5-8)	6 (1,5-8)	0,5
Zeit Symptom – Apherese (Tage – Mittelwert ± SD)	50,1 ± 51,5	29,9 ± 18,7	72,8 ± 66,5	0,049
Zeit Steroide – Apherese (Tage – Mittelwert ± SD)	38,6 ± 50,6	18,3 ± 22,3	58,8 ± 63,3	0,08
Kumulative Steroiddosis (g – Mittelwert ± SD)	6.2 ± 5.5	3.6 ± 3.4	8.8 ± 6.2	0,3
Erkrankungsdauer (Monate – Median, Spannweite)	132 (0-264)	156 (12-240)	108 (0-264)	0,39
Apheresemethode				0,19
PE	13/22 (59,1%)	5/11 (45,5%)	8/11 (72,7%)	
IA	9/22 (40,9%)	6/11 (54,5%)	3/11 (27,3%)	
Behandeltes Plasmavolumen (l – Mittelwert ± SD)	2.6 ± 0.5	2,5 ± 0,5	2,7 ± 0,5	0,39
Anzahl der Behandlungen (Median, Spannweite)	5 (4-10)	5,5 (4-6)	5 (5-10)	0,99
Gefäßzugang				0,38
zentralvenös	14/22 (63,6%)	6/11 (54,5%)	8/11 (72,7%)	
periphervenös	8/22 (36,4%)	5/11 (45,5%)	3/11 (27,3%)	
Basistherapie	10/22 (45,5)	7/11 (63,6)	3/11 (27,3%)	0,09

Tabelle 8: Vergleich Responder vs. Non-Responder (NMO-Subgruppe)

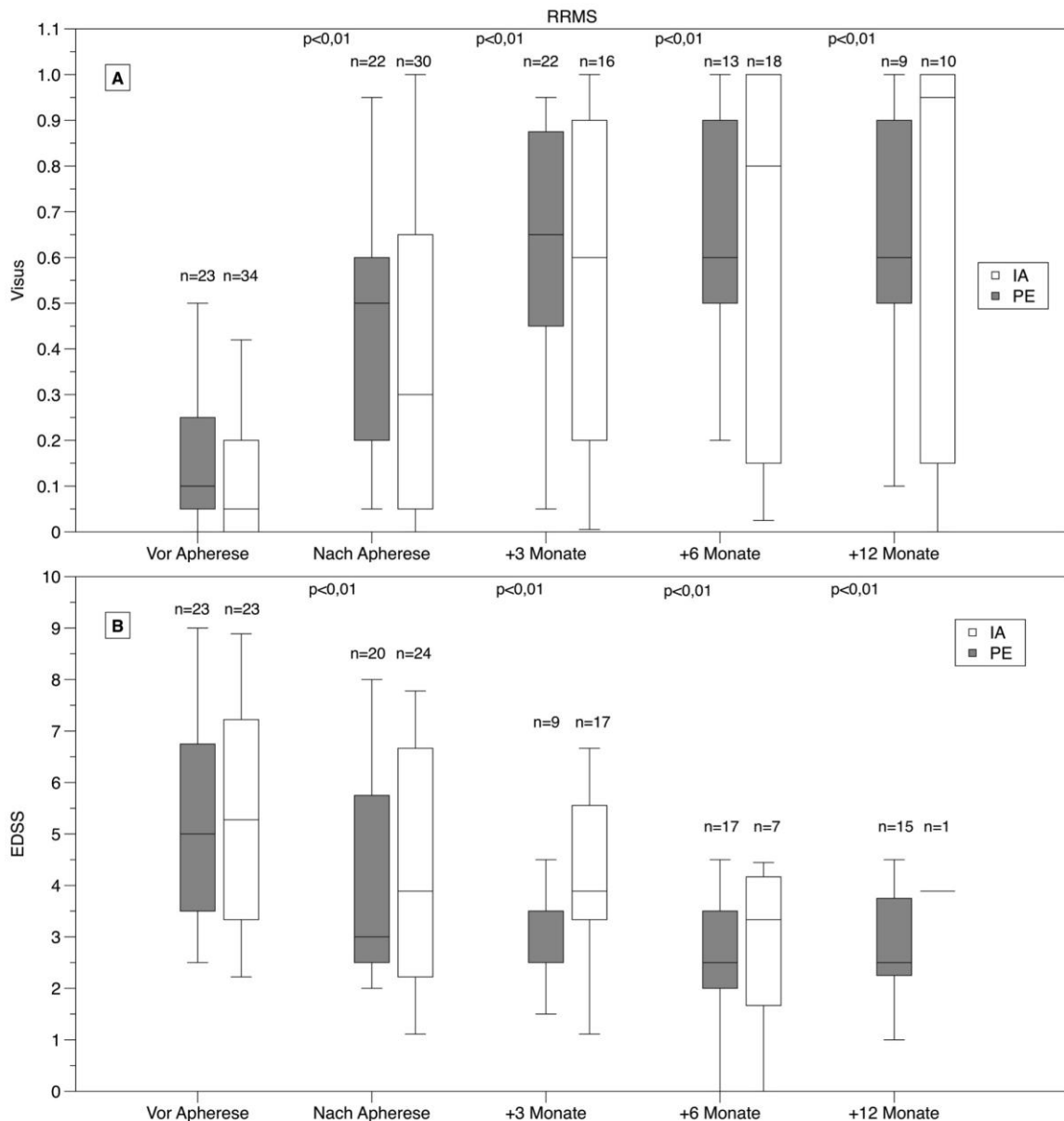
Parameter	Gesamt (n=12)	Responder (n=8)	Non-Responder (n=4)	p-Wert
Geschlecht				0,27
weiblich	10/12 (83,3%)	6/8 (75)	4/4 (100)	
männlich	2/12 (16,7%)	2/8 (25)	0/4 (0)	
Alter (Jahre – Median, Spannweite)	51,5 (6-70)	44 (6-70)	59,5 (43-68)	0,13
BMI (kg/m <sup>2</sup> – Mittelwert ± SD)	25.9 ± 7.2	24.5 ± 7.8	28.6 ± 5.2	0,38
Zentrum				n.a.
UMG	12/12 (100%)	8/8 (100%)	4/4 (100%)	
MVZ Kempten	0/12 (0%)	0/8 (0%)	0/4 (0%)	
Schübe im letzten Jahr (Median, Spannweite)	0 (0-2)	0 (0)	1.5 (1-2)	n.a.
Visus vor Apherese (Mittelwert ± SD)	0.22 ± 24	0.17 ± 0.27	0.3 ± 0.18	0,2
EDSS vor Apherese (Median, Spannweite)	6 (3-8)	6 (3-8)	n.a.	n.a.
Zeit Symptom – Apherese (Tage – Mittelwert ± SD)	23,8 ± 18,7	25,5 ± 19,2	20,3 ± 20,1	0,67
Zeit Steroide – Apherese (Tage – Mittelwert ± SD)	18,7 ± 19,7	20,8 ± 20,3	14,5 ± 20,6	0,63
Kumulative Steroiddosis (g – Mittelwert ± SD)	6,5 ± 3,3	7,3 ± 2,8	5 ± 4,1	0,37
Erkrankungsdauer (Monate – Median, Spannweite)	2,5 (0-168)	0 (0-48)	24 (5-168)	0,07
Apheresemethode				0,46
PE	11/12 (91.7%)	7/8 (87.5%)	4/4 (100%)	
IA	1/12 (8.3%)	1/8 (12.5%)	0/4 (0%)	
Behandeltes Plasmavolumen (l – Mittelwert ± SD)	2,6 ± 0,7	2,5 ± 0,8	3	0,42
Anzahl der Behandlungen (Median, Spannweite)	5 (5-10)	5 (5-10)	5 (5-5)	0,42
Gefäßzugang				n.a.
zentralvenös	12/12 (100%)	8/8 (100%)	4/4 (100%)	
periphervenös	0/12 (0)	0/8 (0)	0/4 (0)	
Basistherapie	4/12 (33,3%)	2/8 (25%)	2/4 (50%)	0.39

### 3.3 Effekte auf Visus und EDSS

81 von 140 Patienten (57,9%) zeigten sensomotorische Symptome und wurden daher anhand des EDSS ausgewertet. Die restlichen 59 Patienten (42,1%) boten überwiegend bzw. ausschließlich visuelle Symptome, welche durch den EDSS nicht suffizient abgebildet werden. Daher wurde bei letzterer Population der Visus als klinischer Verlaufspareter verwendet. Dabei bestand zwischen den beiden

Symptom-Untergruppen kein signifikanter Unterschied in der Ansprechrate auf Apherese-Therapie (65,4% versus 70,2%,  $p=0,6$ ).

In der Gruppe der RRMS-Patienten fiel der EDSS von im Median 5 vor Apherese (Spannweite 2-9,  $n=47$ ) auf 3,25 (1-8,  $n=43$ ,  $p<0,01$ ) nach der letzten Apherese-Behandlung. Im weiteren zeitlichen Verlauf konnte ein weiterer Abfall auf 2,5 (0-7,  $n=24$ ,  $p<0,01$ ) nach sechs Monaten dokumentiert werden (siehe Abbildung 8). In der PPMS/SPMS-Gruppe fiel der EDSS von initial 6,5 (1,5-9,5,  $n=31$ ) auf 6 (1-9,5,  $n=30$ ,  $p<0,01$ ) nach der letzten Apherese mit weiterhin im Median 6 (4-7,  $n=9$ ,  $p=0,07$ ) nach sechs Monaten. Trotz einer Ansprechrate von 50% für PPMS/SPMS-Patienten zeigte sich hier kein Abfall des medianen EDSS im zeitlichen Verlauf. Grund hierfür ist ein Anstieg des EDSS bei den Patienten, die nicht auf die therapeutische Apherese ansprachen. Dieser Anstieg entspricht dem zu erwartenden Krankheitsverlauf der progredienten MS und gleicht in unserer Analyse den Abfall des medianen EDSS unter den Respondern aus (siehe Abbildung 9). Der EDSS unter NMO-Patienten fiel von einem anfänglichen Median von 6,5 (2,5-8,  $n=6$ ) auf 3,25 (2,5-8,  $n=6$ ,  $p=0,07$ ) nach Apherese-Therapie bzw. 2,5 (2-8,  $n=4$ ,  $p=0,19$ ) nach sechs Monaten (siehe Abbildung 10).



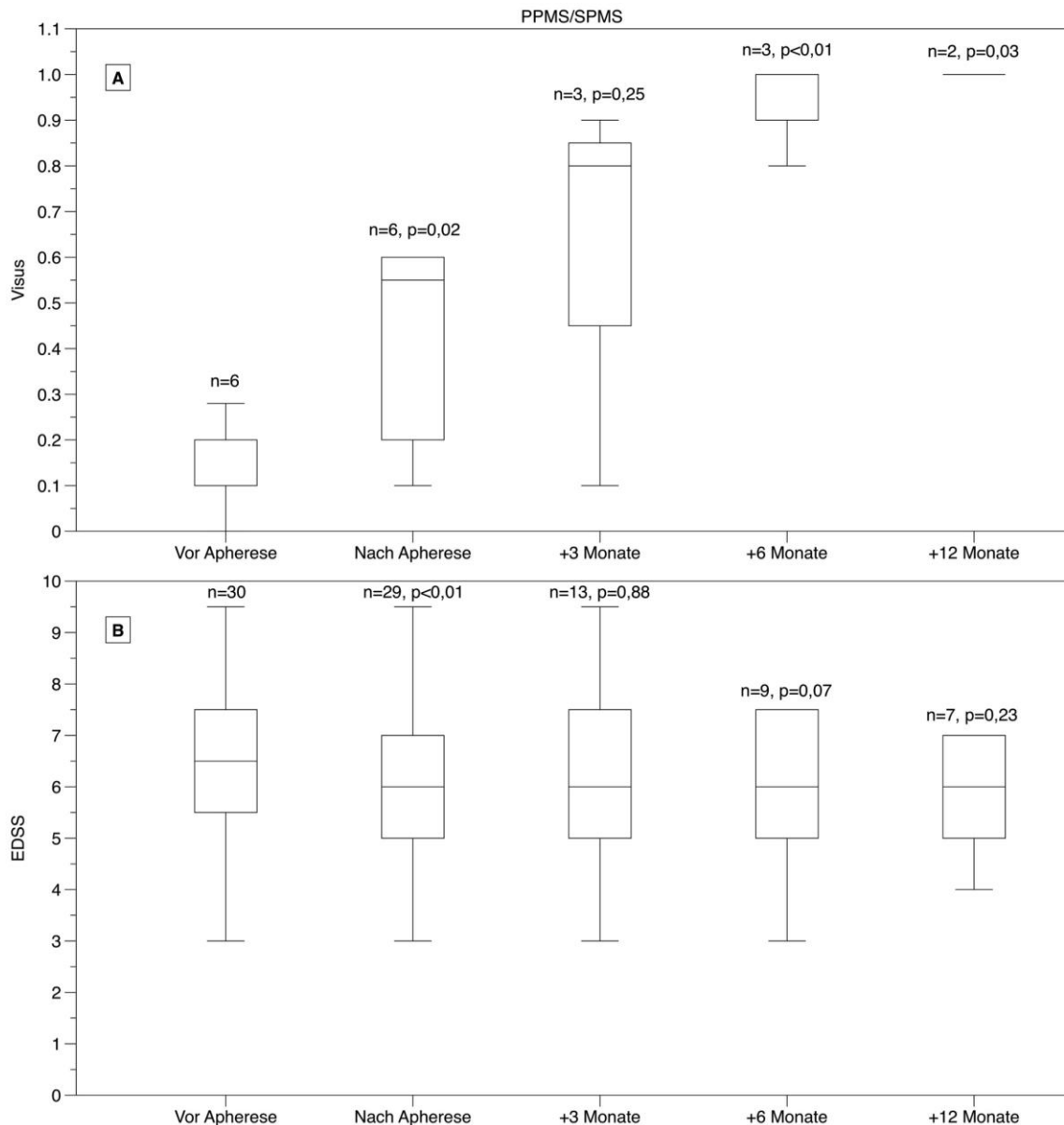
**Abbildung 8: Boxplot-Darstellung der klinischen Verläufe aller RRMS-Patienten.**

Klinische Daten aller 94 RRMS-Patienten mit dokumentiertem Visus (A) aller betroffenen Augen (n=57 Augen) von 52 Patienten mit Augenbeteiligung (23 Plasmapherese=PE, 34 Immunadsorption=IA; 5 Patienten mit bilateraler Affektion). Unter (B) Darstellung von 46 Patienten mit dokumentiertem EDSS (23 PE, 23 IA). Darin eingeschlossen 4 Patienten mit sowohl dokumentiertem EDSS als auch Visusbestimmung. Die p-Werte am oberen Rand ergeben sich aus dem verbundenen t-Test des jeweiligen Zeitabschnitts im Vergleich zum Wert vor Apherese.

Der mittlere Visus stieg in der RRMS-Kohorte von  $0,15 \pm 0,19$  SD (n=57 betroffene Augen) vor Apherese auf  $0,41 \pm 0,3$  (n=52,  $p < 0,01$ ) nach der letzten Apherese-Behandlung bzw. auf  $0,65 \pm 0,37$  SD (n=31,  $p < 0,01$ ) nach sechs Monaten (siehe Abbildung 8). In der PPMS/SPMS-Gruppe zeigte sich ein Anstieg von initial  $0,16 \pm$

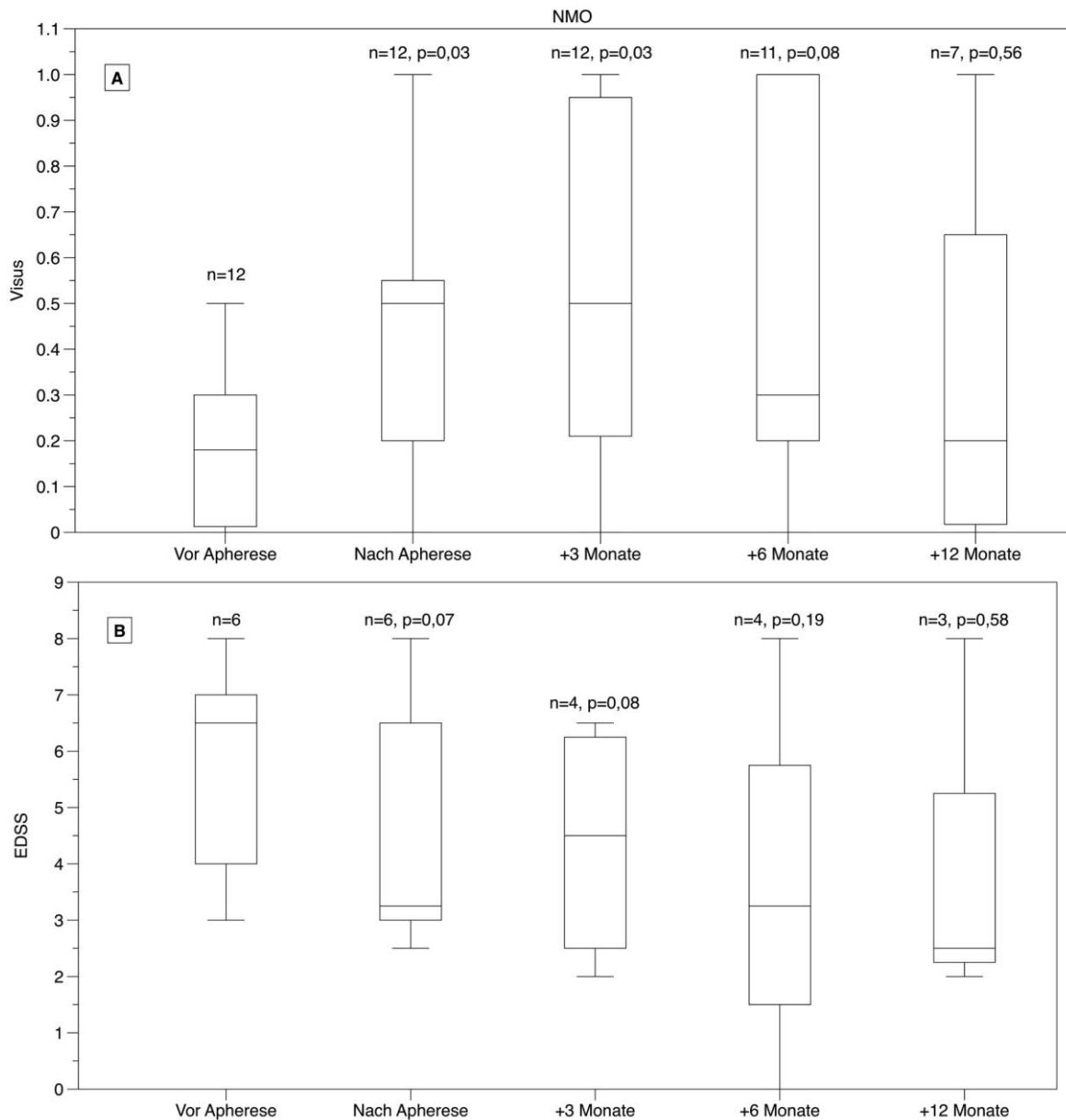
0,1 SD (n=6) vor therapeutischer Apherese auf  $0,43 \pm 0,23$  (n=6, p=0,02) nach der Therapie bzw. auf  $0,93 \pm 0,12$  (n=3, p<0,01) sechs Monate nach Symptombeginn (siehe Abbildung 9). Unter den NMO-Patienten stieg der mittlere Visus von  $0,23 \pm 0,24$  (n=12) vor Therapie auf  $0,44 \pm 0,32$  (n=12, p=0,03) nach letzter Apherese-Behandlung bzw.  $0,52 \pm 0,43$  (n=11, p=0,08) nach sechs Monaten (siehe Abbildung 10).





**Abbildung 9: Boxplot-Darstellung der klinischen Verläufe aller PPMS/SPMS-Patienten.**

Klinische Daten aller 33 PPMS/SPMS-Patienten mit dokumentiertem Visus (A) aller betroffenen Augen (n=6 Augen) von 5 Patienten mit Augenbeteiligung (ein Patient mit bilateraler Affektion). Unter (B) Darstellung von 30 Patienten mit dokumentiertem EDSS. In (A) und (B) je beide Therapieverfahren zusammengefasst. Darin eingeschlossen 2 Patienten mit sowohl dokumentiertem EDSS als auch Visus. Die p-Werte ergeben sich aus dem verbundenen t-Test des jeweiligen Zeitabschnitts im Vergleich zum Wert vor Apherese.



**Abbildung 10: Boxplot-Darstellung der klinischen Verläufe aller NMO-Patienten.**

Klinische Daten aller 13 NMO-Patienten mit dokumentiertem Visus (A) aller betroffenen Augen (n=12 Augen) von 9 Patienten mit Optikus-Neuritis (3 Patienten mit bilateraler Affektion). Unter (B) Darstellung von 6 Patienten mit dokumentiertem EDSS. In (A) und (B) je beide Therapieverfahren zusammengefasst. Darin eingeschlossen 2 Patienten mit sowohl dokumentiertem EDSS als auch Visus. Die p-Werte ergeben sich aus dem verbundenen t-Test des jeweiligen Zeitabschnitts im Vergleich zum Wert vor Apherese.

### 3.4 Vergleich von PE- und IA-Kohorte

Im Vergleich der beiden Therapiegruppen PE und IA ergaben sich signifikante Unterschiede von Krankheitsdauer (Median PE 8 Monate vs. IA 48 Monate,

$p=0,03$ ), Anzahl der Apherese-Behandlungen (Median PE 5 vs. IA 6 Zyklen,  $p=0,003$ ), behandeltem Plasmavolumen (Mittelwert PE 2,93 l vs. IA 2,18 l,  $p<0,01$ ), Body-Mass-Index (Mittelwert PE 25,5 kg/m<sup>2</sup> vs. IA 23,7 kg/m<sup>2</sup>,  $p=0,047$ ) sowie Gefäßzugang (zentralvenös bei PE 73/73 Patienten vs. IA 27/67,  $p<0,01$ ). Für die restlichen erhobenen klinischen sowie Apherese-bezogenen Parameter (Geschlecht, Alter, Schubfrequenz, Zeit zwischen Symptombeginn bzw. Steroidtherapie und Apherese-Start, kumulative Steroiddosis, medikamentöse Basistherapie) konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen den Therapiegruppen nachgewiesen werden (siehe Tabelle 4).

Der mittlere Visus wies während des gesamten beobachteten Verlaufs keine signifikante Differenz zwischen den beiden Therapiegruppen PE und IA auf (vor Therapie  $p=0,18$ ; nach Apherese  $p=0,78$ ; nach drei Monaten  $p=0,24$ ; nach sechs Monaten  $p=0,13$ ; nach 12 Monaten  $p=0,09$ ). Gleiches gilt für das Verhältnis des EDSS der beiden Therapiegruppen (vor Therapie  $p=0,91$ ; nach Apherese  $p=0,63$ ; nach drei Monaten  $p=0,85$ ; nach sechs Monaten  $p=0,45$ ; nach zwölf Monaten  $p=0,7$ ). Auch bei Betrachtung der einzelnen Diagnose-Subgruppen ergaben sich keine Unterschiede in den klinischen Parametern:

RRMS-Subgruppe: Visus vor Therapie  $p=0,24$ ; nach Apherese  $p=0,29$ ; nach drei Monaten  $p=0,79$ ; nach sechs Monaten  $p=0,89$ ; nach zwölf Monaten  $p=0,65$ . EDSS vor Therapie  $p=0,45$ ; nach Apherese  $p=0,74$ ; nach drei Monaten  $p=0,59$ ; nach sechs Monaten  $p=0,64$ ; nach zwölf Monaten  $p=0,61$  (siehe Abbildung 8);

PPMS/SPMS-Subgruppe: Visus vor Therapie  $p=0,11$ ; nach Apherese  $p=0,16$  (statistische Auswertung der weiteren Zeitpunkte aufgrund zu niedriger Fallzahl nicht möglich). EDSS vor Therapie  $p=0,94$ ; nach Apherese  $p=0,68$ ; nach drei Monaten  $p=0,7$ ; nach sechs Monaten  $p=0,08$  sowie nach zwölf Monaten  $p=0,89$ .

Für die NMO-Patienten war eine solche Analyse nicht möglich, da nur 2 von 12 NMO-Patienten mit IA behandelt wurden und bei einem von diesen keine suffizienten Follow-Up-Daten verfügbar waren.

Zwischen PE- und IA-Patienten konnte kein signifikanter Unterschied in der Ansprechrate auf Apherese nachgewiesen werden (PE: Responder 41/60 Patienten vs. IA: 28/42;  $p=0,65$ ), dies bestätigte sich bei Betrachtung der Diagnose-Subgruppen RRMS (Ansprechen PE 29/36 vs. IA 21/32;  $p=0,23$ ), PPMS/SPMS (PE 5/13 vs. IA 6/9;  $p=0,19$ ) sowie NMO (PE 7/11 vs. IA 1/1;  $p=0,35$ ) (siehe Abbildung 7).

### 3.5 Nebenwirkungen

111 der 140 Patienten (79,3%) boten keinerlei therapieassoziierte Nebenwirkungen. Insgesamt wurden 29 unerwünschte Nebenwirkungen bei insgesamt 784 Apherese-Behandlungen (3,7%) dokumentiert. Am häufigsten traten milde Nebenwirkungen auf (n=17, 2,2% aller Behandlungen), welche keinerlei medizinisches Eingreifen erforderten, hierzu zählten: Transiente Hypotonie, Übelkeit, Zittern sowie Muskelkrämpfe. Weiterhin wurden 11 (1,4%) moderate Nebenwirkungen beschrieben, welche unter adäquater medizinischer Versorgung keine dauerhaften Folgeschäden verursachten: Thrombose, Katheterinfektion, allergische Reaktionen, passagere kardiale Arrhythmien. In einem Falle kam es zum Verdacht einer Luftembolie des zentralvenösen Katheters, was zur Verlegung auf eine Intensivstation führte. Auch hier blieben dauerhafte Folgeschäden aus. Bei einem Patienten wurde aufgrund einer beschriebenen allergischen Reaktion nach der ersten Behandlung von PE auf IA gewechselt ohne erneutes Auftreten entsprechender Auffälligkeiten während der weiteren Behandlungen.

Es konnte kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen Zugangsart (peripher- oder zentralvenös) und Nebenwirkungsrate nachgewiesen werden (Nebenwirkungen bei zentralem Zugang 24/100 Patienten vs. 5/40 bei peripherem Zugang,  $p=0,13$ ), auch wenn ausschließlich die aufgetretenen Katheterassoziierten Nebenwirkungen berücksichtigt wurden (zentral 7/100 vs. peripher 1/40,  $p=0,3$ ). Weiterhin bestand kein signifikanter Unterschied in der Nebenwirkungsrate zwischen den beiden Behandlungszentren (UMG 22/95 vs. MVZ Kempten 7/45,  $p=0,29$ ).

Im Vergleich der beiden Apherese-Modalitäten zeigten sich ähnliche Komplikationsraten bei PE (15/386 Behandlungen; 3,9%) und IA (14/393 Behandlungen; 3,7%,  $p=0,96$ ). Eine Übersicht über die aufgetretenen Nebenwirkungen bei beiden Therapiegruppen gibt Tabelle 9.

Tabelle 9: Übersicht der unerwünschten Nebenwirkungen

Nebenwirkung	Total (n=784)	PE (n=386)	IA (n=393)	p-Wert
<b>Gesamt, Anzahl (%)</b>	29/784 (3,7)	15/386 (3,9)	14/393 (3,6)	0,96
<b>I°, Anzahl (%)</b>	17/784 (2,2)	9/386 (2,3)	8/393 (2)	0,94
Transiente Hypotonie	6	2	4	
Hämatom	1	0	1	
Übelkeit/Erbrechen	6	5	1	
Muskelkrampf	1	0	1	
Schüttelfrost	3	2	1	
<b>II°, Anzahl (%)</b>	11/784 (1,4)	5/386 (1,3)	6/393 (1,5)	0,64
Katheterthrombose	2	0	2	
Allergische Reaktion	1	0	1	
Katheterinfektion	5	3	2	
Herzrhythmusstörung	3	2	1	
<b>III°, Anzahl (%)</b>	1/784 (0,1)	1/386 (0,3)	0/393 (0)	0,34
Luftembolie (-Verdacht)	1	1	0	

## 4 Diskussion

### 4.1 Vergleich der Therapieverfahren

Im Jahre 2000 wurde erstmals eine erfolgreiche Therapie mit IA bei drei MS-Patienten beschrieben (de Andres et al. 2000). Im Laufe der darauf folgenden Jahre konnten in mehreren Studien mit Patientenzahlen zwischen 10 und 60 Patienten hohe Ansprechraten von 66-88% der IA bei steroidrefraktärer MS nachgewiesen werden (Heigl et al. 2013; Moldenhauer et al. 2005; Trebst et al. 2012). Lediglich eine Studie bot ein prospektives Design (Koziolek et al. 2012). Vergleichende Studien über PE und IA in dieser Indikation blieben bislang aus. Die Ergebnisse dieser retrospektiven Arbeit zeigen bei 140 Patienten mit MS oder NMO keinen signifikanten Unterschied des klinischen Ergebnisses zwischen IA und PE. Die IA scheint somit bezüglich der Effektivität eine gleichwertige Therapiealternative zur PE darzustellen. Dabei bestätigen die vorliegenden Daten die in der Literatur zuvor beschriebenen Ansprechraten. Die Tabelle 10 gibt einen Überblick über die bisherige Literatur bezüglich IA und PE bei MS.

**Tabelle 10: Übersicht bisheriger Literatur zur PE und IA bei MS. Modifiziert nach (Mühlhausen et al. 2015)**

<b>Autoren</b>	<b>Verfahren (Ligand)</b>	<b>n</b>	<b>Design</b>	<b>MS-Typ</b>	<b>Ansprechen</b>
Khatri et al. (1985)	PE	54	doppelblind, kontrolliert	progredient	signifikante EDSS-Verbesserung
Weinschenker et al. (1999)	PE	36	doppelblind	gemischt	Ansprechrate 42%
Weiner et al. (1989)	PE	116	doppelblind, multizentrisch, randomisiert	RRMS	signifikantes Ansprechen nach 4 Wochen
Ruprecht et al. (2004)	PE	10	retrospektiv	ON	Ansprechen bei 7 /10 Patienten
Schilling et al. (2005)	PE	16	retrospektiv	RRMS	Ansprechrate 71%
Trebst et al. (2009)	PE	20	retrospektiv	RRMS	Ansprechrate auf Visus 76%, andere Symptome 87,5%
Habek et al. (2010)	PE	4	retrospektiv	RRMS	Ansprechen bei 3/4 Patienten
Magaña et al. (2011)	PE	153	retrospektiv	gemischt	Ansprechrate 59%
Hosokawa et al. (1989)	IA (Tryptophan)	16	retrospektiv	progredient	signifikante EDSS-Verbesserung
de Andres et al. (2000)	IA (n.a.)	3	retrospektiv	RRMS	klinische Verbesserung aller drei Patienten
Moldenhauer et al. (2005)	IA (anti-IgG)	12	prospektiv	gemischt	kein signifikantes Ansprechen
Mauch et al. (2011)	IA (Tryptophan)	14	retrospektiv	RRMS	Ansprechen bei 12/14 Patienten
Trebst et al. (2012)	IA (Tryptophan)	10	retrospektiv	RRMS/CIS	Ansprechen bei 8/10 Patienten
Kozioliek et al. (2012)	IA (Tryptophan)	11	prospektiv	ON	Ansprechen bei 8/11 Patienten
Heigl et al. (2013)	IA (Tryptophan)	60	retrospektiv	RRMS	Ansprechen bei 53/60 Patienten

Zwischen den beiden untersuchten Therapiegruppen IA und PE fielen in der vorliegenden Studie signifikante Unterschiede der Parameter BMI, Krankheitsdauer, Anzahl der Apherese-Behandlungen, Gefäßzugang und behandeltes Plasmavolumen auf. Hierin liegen potentiell beeinflussende Faktoren der Ergebnisse. Jedoch waren diese Parameter keine konsistenten Faktoren bezüglich des Therapieansprechens (siehe Tabellen 5 - 8). Das Ansprechen der IA-Kohorte war somit trotz niedrigerem behandeltem Plasmavolumen (somit

niedrigerer „Apherese-Dosis“) und längerer Krankheitsdauer dem der PE-Kohorte gleichwertig. Generell bietet die bisherige Literatur ein hohes Maß an Heterogenität bezüglich der Apherese-Modalitäten (Verfahren, Behandlungszahl, Behandlungsdauer, Plasmavolumen, Abstände zwischen den Behandlungen, verwendete Liganden/Systeme). Exakte generelle Empfehlungen zur technischen Durchführung dieser Therapie lassen sich daher nicht ableiten. Hierin besteht ein wichtiger Ansatzpunkt zukünftiger wissenschaftlicher Untersuchungen auf diesem Themengebiet.

Köhler et al. beschrieben im Rahmen einer prospektiven, randomisierten Studie ein überlegenes Sicherheitsprofil der IA gegenüber der PE bei Patienten mit akuter Krise einer Myasthenia gravis, welche ebenfalls eine entzündliche Nervenerkrankung darstellt (Köhler et al. 2011). Die fehlende Zufuhr von körperfremden Eiweißen (z.B. Albumin-Lösung) bei der IA wurde als mögliche Ursache für die bessere Verträglichkeit im Rahmen dieser Studie postuliert. Interessanterweise konnten unsere Ergebnisse keinen Vorteil zu Gunsten der IA im Hinblick auf Nebenwirkungsrate aufzeigen (siehe Tabelle 9). Es ist jedoch nicht auszuschließen, dass der Beobachtungszeitraum nicht ausreicht, um langfristige Nebenwirkungen einer Fremdeiweißsubstitution zu erfassen. Ein Zentrumsbezogener Bias musste unsererseits ausgeschlossen werden, da eines der Therapiezentren (MVZ Kempten) ausschließlich IA durchführt mit der Bevorzugung periphervenöser Zugänge. In diesem Zusammenhang konnte kein signifikanter Unterschied in der Nebenwirkungsrate beider Therapiezentren festgestellt werden. Ebenso wenig bestanden Unterschiede in der Nebenwirkungsrate von Patienten mit zentralem verglichen mit peripherem Gefäßzugang.

#### **4.2 Mögliche Prädiktoren für Therapieansprechen**

In einer retrospektiven Analyse von 153 Patienten mit akuten Schüben entzündlicher demyelinisierender ZNS-Erkrankungen, welche mit PE behandelt wurden, deckte die Arbeitsgruppe um Magaña die Erkrankungsdauer sowie erhaltene tiefe Sehnenreflexe als mögliche positive Prädiktoren für ein Ansprechen auf therapeutische Apherese auf (Magaña et al. 2011). Im Hinblick auf die Vergleichbarkeit mit unseren Ergebnissen ist bemerkenswert, dass in der



erwähnten Studie neben MS- und NMO-Patienten auch solche mit transverser Myelitis (TM), längsausgedehnter transverser Myelitis (LETM) sowie akuter disseminierter Enzephalomyelitis (ADEM) untersucht wurden. Unsere eigenen Daten weisen einen nicht signifikanten Trend zu Gunsten einer kürzeren Erkrankungsdauer bei den Respondern auf. Dazu zeigt sich ein signifikant niedriges Alter der Patienten mit Therapieansprechen. Da es sich bei der MS um eine chronische Erkrankung mit niedrigem Altersgipfel handelt, ist eine Korrelation zwischen Patientenalter und Krankheitsdauer wahrscheinlich. Insofern lassen sich unsere Ergebnisse mit denen von Magaña et al. in Einklang bringen. Insgesamt deuten unsere Ergebnisse eine schlechtere Therapiewirksamkeit in höherem Alter an, welche u.a. hypothetisch auf eine verminderte Kapazität zur Remyelinisierung in höherem Alter zurückzuführen sein könnte (Sim et al. 2002).

Ein weiterer wichtiger potentiell positiver Prädiktor für ein Ansprechen auf Apherese war gemäß unseren Untersuchungen das frühe Einleiten einer Therapie bezogen auf den Schubbeginn sowie die Steroidgabe. Diese Zusammenhänge konnten allerdings nicht in allen Diagnose-Subgruppen bestätigt werden (siehe Tabellen 5 - 8). Die Ergebnisse decken sich jedoch mit weiteren vorherigen Untersuchungen, die einen Zusammenhang zwischen frühem Apherese-Beginn und Therapieerfolg bei demyelinisierenden ZNS-Erkrankungen aufwiesen. Keegan et al. konnten beispielsweise eine signifikant höhere Chance auf Therapieerfolg im Falle einer Dauer von weniger als 20 Tagen zwischen Symptombeginn und Apherese-Start nachweisen (Keegan et al. 2002; Llifriu et al. 2009). Analog dazu detektierten Llifriu et al. einen Therapiestart von weniger als 15 Tagen nach Symptombeginn als positiven Prognosefaktor für einen Behandlungserfolg nach sechs Monaten (*Odds Ratio* 6,29) (Llifriu et al. 2009). Mit dem akuten Hörsturz existiert eine weitere, nicht neurologische Erkrankung, für die ein früher Apherese-Start als prognostisch günstig eingeordnet wird (Heigl et al. 2009). Als mögliche Erklärung für die scheinbar begünstigende Wirkung eines frühen Apherese-Starts kommt im Falle der MS die mit der Zeit fortschreitende axonale Schädigung in Betracht, die gegebenenfalls durch einen frühen Therapiestart noch positiv beeinflusst werden kann.

Bei Betrachtung der RRMS-Subgruppe fielen weibliches Geschlecht sowie ein zentralvenöser Gefäßzugang als potentiell positive Prädiktoren für Therapieansprechen auf. Dies konnte weder in den beiden anderen Subgruppen PPMS/-

SPMS, NMO noch in der Analyse aller Subgruppen zusammengefasst reproduziert werden. Interessanterweise konnte kürzlich eine Begünstigung weiblicher Patienten mit RRMS/CIS bei einer anderen Therapiemodalität, der medikamentösen Therapie mit Interferon- $\beta$ -1a, festgestellt werden (Freedman et al. 2014). Die immunmodulatorischen Effekte von Interferon- $\beta$  bestehen unter anderem in der Hemmung autoreaktiver Th1-Zellen (Noronha et al. 1993; Zang et al. 2000). Hierin liegt eine Parallele zum vermuteten Wirkspektrum der PE, für welche ebenfalls eine Herabsetzung des Th1/Th2-Quotienten in vitro beschrieben wurde (Goto et al. 2001).

In der PPMS/SPMS-Subgruppe konnte ein niedriger BMI als potentieller Prognosefaktor nachgewiesen werden. Jedoch sollte dieser Zusammenhang aufgrund der niedrigen Patientenzahl in dieser Subgruppe mit Vorsicht diskutiert werden.

Die kumulative Dosis an Steroiden (Methylprednisolon) wies weder in der Gesamtbetrachtung noch in den einzelnen Subgruppen einen signifikanten Unterschied zwischen Respondern und Non-Respondern auf. Hieraus ergibt sich die Hypothese, dass höhere Steroiddosen keinen begünstigenden Effekt auf die Apherese haben und somit kein synergistischer Zusammenhang dieser beiden Therapiemodalitäten vermutet werden kann.

Interessanterweise scheinen die prozeduralen Parameter Plasmavolumen sowie Anzahl der Behandlungen keine Faktoren im Hinblick auf Therapieerfolg darzustellen. Trotz einzelner Fälle mit höherer Behandlungsanzahl (bis zu zwölf Zyklen) besteht kein Unterschied im Vergleich der Responder- mit den Non-Responder-Raten. Eine höhere Behandlungsanzahl und somit höhere „Apherese-Dosis“ bot somit in unserem Patientenkollektiv keinen Behandlungsvorteil. Dieser Sachverhalt bestätigt die empfohlene Dosierung von fünf bis sieben Behandlungen mit jeweils einem Tag Pause sowie der Behandlung des 1-fachen Plasmavolumens (Schwartz et al. 2013). Ein unteres oder oberes Limit lässt sich jedoch nicht aus den erhobenen Daten ableiten.

Aus dem retrospektiven Design dieser Arbeit ergeben sich mögliche Einflussfaktoren und somit eine potentiell reduzierte Aussagekraft. Die Patienten, welche nicht genug Datenmaterial im Follow-Up aufwiesen, um als Responder oder Non-Responder klassifiziert zu werden, zeigten signifikant höheres Alter sowie längere Erkrankungsdauer im Vergleich mit dem Kollektiv derer, die

klassifiziert werden konnten. Da diese beiden Faktoren als potenziell relevant im Hinblick auf den Behandlungserfolg anzusehen sind, liegen die tatsächlichen Ansprechraten möglicherweise niedriger als von uns errechnet. Weiterhin war der Anteil an IA-Patienten unter den klassifizierbaren Patienten signifikant niedriger, was ebenfalls als Einflussfaktor auf die Ergebnisse angesehen werden muss.

### **4.3 Therapieansprechen in den verschiedenen Diagnose-Subgruppen**

Die Patienten mit der Diagnose RRMS/CIS boten unter den verschiedenen Diagnose-Subgruppen die höchste Ansprechrate (73,5%). Diese Ergebnisse decken sich mit der Studie von Magaña et al., im Rahmen derer sich ein schubförmiger Verlauf der MS als positiver Prognosefaktor bezüglich Therapieansprechen einer PE herausstellte. Ein progredienter Verlauf erwies sich im Gegensatz dazu als negativer Prognosefaktor (Magaña et al. 2011). Diese Sachverhalte finden sich auch in aktuellen Therapieempfehlungen wieder (Cortese et al. 2011; Schwartz et al. 2013). Aus diesen ergeben sich nur schwache Empfehlungen für eine therapeutische Apherese in der Indikation einer progredienten MS. In der Literatur werden vielfach positive Effekte von PE bei Patienten mit progredienter MS beschrieben (Linker et al. 2007; Vamvakas et al. 1995), im Rahmen der oben genannten retrospektiven Analyse zuletzt mit einem Ansprechen bei zwei von fünf Patienten (Magaña et al. 2011). Die Ergebnisse unserer Arbeit mit einer Ansprechrate von 50% (11 von 22 PPMS/SPMS-Patienten) implizieren die Erwägung einer therapeutischen Apherese bei solchen Patienten zumindest in Einzelfällen. Es ist jedoch zu erwähnen, dass es sich bei den erfolgreich behandelten Patienten aus der Arbeit von Linker et al. um zwei Patienten mit aufgepfropftem Schub einer SPMS handelte. Dies konnte in der vorliegenden Untersuchung nicht sicher erhoben werden.

Von den zwölf NMO-Patienten, für die genug Datenmaterial zu Klassifizierung als Responder oder Non-Responder zur Verfügung stand, konnte in acht Fällen ein Therapieansprechen detektiert werden. Die daraus resultierende Ansprechrate von 66,7% liegt damit etwas höher als die in der bisherigen Literatur beschriebenen Ansprechraten zwischen 42 und 50% (Kim et al. 2013; Magaña et al. 2011; Watanabe et al. 2007). Nichtsdestoweniger wird die Empfehlung zur thera-

apeutischen Apherese bei NMO von der amerikanischen Apherese-Gesellschaft, der *American Society for Apheresis*, als stark eingestuft (Schwartz et al. 2013). Es ist nur wenig Information über den Erfolg von IA bei Patienten mit NMO vorbeschrieben. Zwei unserer Patienten mit NMO wurden mit IA behandelt. Einer von ihnen zeigte ein moderates Ansprechen, der andere bot eine rasche neurologische Verbesserung nach der IA-Therapie im Sinne eines EDSS-Abfalls von 7 auf 3 Punkte. Leider war für diesen Patienten nicht genügend Aktenmaterial im Verlauf zur Verfügung, sodass diese Daten nicht in die Analyse des Therapieansprechens einfließen konnten. Insgesamt deuten unsere Ergebnisse dennoch einen positiven Effekt von IA auf Patienten mit NMO an. Ähnliche Resultate zeigten sich bereits im Vorfeld in einer eigenen Forschungsarbeit an pädiatrischen Patienten (Koziolek et al. 2013a).

#### **4.4 Zeitlicher Verlauf des therapeutischen Effektes**

Bereits in vorherigen Publikationen wurde ein Zeitpunkt von sechs Monaten nach Apherese-Therapie für klinische Verlaufskontrollen gewählt (Kim et al. 2013; Lufriu et al. 2009; Magaña et al. 2011). Durch die entsprechenden Befunde konnte bereits ein protrahierter therapeutischer Effekt der Apherese nachgewiesen werden. Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit bestätigen diese Aussagen und weisen einen maximalen Therapieeffekt nach sechs Monaten auf (siehe Abbildungen 8, 9 und 10). In Anbetracht dieses prolongierten therapeutischen Effektes über die Dauer der Apherese-Zyklen hinaus scheint eine alleinige Wirkung der Therapie über die Elimination von Antikörpern als unwahrscheinlich. Dies lässt einen hohen Stellenwert der bereits nachgewiesenen immunmodulatorischen Effekte u.a. auf Ebene der T-Helferzellen sowie anderer ZNS-assoziierten Proteine wie dem Myelin-basischem Protein (MBP) vermuten. Der zeitlich protrahierte Therapieeffekt kann somit als klinisches Korrelat der immunmodulatorischen Wirkkomponenten therapeutischer Apherese angesehen werden.

Des Weiteren ist die Dauer des therapeutischen Effektes im klinischen Einzelfall möglicherweise interessant für die zeitliche Planung weiterer etwaiger adjuvanter Therapien oder die Umstellung vorbestehender Basistherapien.

## 4.5 Therapiesicherheit

Die Komplikationsraten für PE in der bisherigen Literatur sind sehr heterogen. Sie reichen von 4,2% bzw. 17,5% in den 1980er Jahren (Samtleben et al. 1980; Sprenger et al. 1984) über 9,5% in einer Arbeit aus dem Jahre 1994 (Mokrzycki und Kaplan 1994) bis zu 25,6% im Rahmen einer aktuelleren Studie (Bramlage et al. 2009). Im Rahmen letzterer Publikation wurde ein signifikant höheres Komplikationsrisiko für Patienten mit neurologischen Erkrankungen als Indikation für PE beschrieben.

Die in unseren Analysen festgestellte Rate an Nebenwirkungen von 3,7% bei 784 dokumentierten Apherese-Zyklen stellt sich somit im Vergleich mit der bisherigen Literatur als sehr niedrig dar. Das retrospektive Studiendesign mit dem daraus resultierendem potentiellen Verlust an Verlaufsdaten stellt eine mögliche Ursache für eine Unterschätzung der tatsächlichen Nebenwirkungsrate dar. Insbesondere im Bereich der ambulant durchgeführten IA-Behandlungen im MVZ Kempten sind möglicherweise Komplikationen, welche sich erst nach Entlassung manifestieren, nicht erfasst. Beide untersuchten Zentren weisen eine sehr hohe Expertise in der Durchführung der therapeutischen Apherese auf. Dies könnte ebenfalls auf das Auftreten von Nebenwirkungen Einfluss nehmen. Trotz dieser potentiellen Einflussfaktoren kann von einer insgesamt guten Verträglichkeit dieser Behandlungsart ausgegangen werden, insbesondere da der Großteil der dokumentierten Nebenwirkungen als mild eingestuft werden konnte. In jedem Fall sollte jedoch die Durchführung dieser Therapiemaßnahmen spezialisierten Zentren vorbehalten werden, um dadurch ein hohes Maß an Behandlungsqualität zu sichern.

## 5 Zusammenfassung

Bei steroidrefraktären Schüben von MS oder NMO ist die PE bereits ein etablierter therapeutischer Baustein. Für beide Erkrankungen gibt es in der Literatur bereits vielversprechende Resultate in Verwendung der IA, eines spezifischeren Verfahrens ohne die Notwendigkeit von Fremdeiweißsubstitution. Bislang existierten keine vergleichenden Studien dieser beiden Verfahren für die oben genannten Indikationen. Die Hypothese, dass die IA eine bessere Verträglichkeit aufweist, konnte in einer prospektiven Studie an Patienten mit Myasthenia gravis belegt werden. Im Rahmen der vorliegenden Arbeit führten wir eine retrospektive Untersuchung aller PE- und IA-Behandlungen bei steroidrefraktärer MS oder NMO an zwei Behandlungszentren durch. Unser Fokus galt dabei zunächst dem Vergleich beider Therapieverfahren im Hinblick auf Effektivität und Therapiesicherheit. Weitere Ziele waren zum einen die Detektion potentieller positiver Prädiktoren hinsichtlich eines Therapieansprechens auf Apherese und zum anderen der Vergleich zweier verschiedenen Behandlungszentren mit verschiedenen Konzepten (ambulante versus stationäre Behandlung). Zu diesem Zwecke wurden biometrische Informationen sowie Krankheits- und Apheresebezogene Daten erhoben. Ein klinisches Ansprechen wurde definiert als das Erreichen eines Nahvisus oder eines EDSS-Abfalls um einen Punkt jeweils im Verlauf bestätigt nach drei und/oder sechs Monaten. Die Patienten wurden je nach zu Grunde liegender Diagnose für weitere Untersuchungen in Subgruppen unterteilt (RRMS/CIS, PPMS/SPMS, NMO).

Es wurden insgesamt 140 Patienten (73 PE, 67 IA) in die Untersuchung eingeschlossen. 96 davon wurden in der Universitätsmedizin Göttingen behandelt, die anderen 44 in einem ambulanten medizinischen Versorgungszentrum in Kempten. Insgesamt 102 der 140 Patienten boten in der Aktenrecherche suffizient Verlaufsmaterial, sodass eine Einteilung in Responder oder Non-Responder nach oben genannten Kriterien erfolgen konnte. Ein Therapieansprechen konnte bei 69 von 102 Patienten konstatiert werden (Ansprechrate 67,6%). Die Ansprechraten variierten in den einzelnen Diagnose-Subgruppen (RRMS 73,5%, PPMS/SPMS 50%, NMO 66,7%). Der Vergleich von Respondern und Non-Respondern ergab ein signifikant geringeres Patientenalter und eine kürzere Dauer zwischen Symptombeginn bzw. Steroidtherapie und Apherese-Start bei den Respondern. In der Betrachtung der einzelnen Subgruppen konnte das Patientenalter sowie

weibliches Geschlecht als potentieller positiver Prognosefaktor bei RRMS-Patienten bestätigt werden. Eine kurze Zeitspanne zwischen Symptombeginn bzw. Steroidtherapie und Apherese konnte in der Subgruppe der PPMS/SPMS-Patienten als begünstigender Faktor bestätigt werden. Weitere biometrische sowie klinische Parameter (Geschlecht, BMI, Therapiezentrum, Krankheitsdauer, Basistherapie, Visus/EDSS vor Therapie) zeigten keine in den Subgruppen konsistenten Unterschiede zwischen Respondern und Non-Respondern. Insbesondere hatten weder das Therapieverfahren (PE oder IA) noch technische Faktoren (behandeltes Plasmavolumen, Behandlungsanzahl) eine Auswirkung auf das Therapieansprechen. Bei 29 von 784 Apherese-Behandlungen (3,7%) traten unerwünschte Nebenwirkungen auf. Hierbei zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Verfahren PE (3,9%) und IA (3,6%,  $p=0,96$ ). Die meisten (17 von 29) der beschriebenen Nebenwirkungen waren milder Natur ohne resultierende Langzeitfolgen.

Die vorliegenden Daten stellen die Verfahren PE und IA als sichere Therapieoptionen in den beschriebenen Indikationen dar. Die IA zeigte sich dabei gegenüber der PE im Hinblick auf Sicherheit und Effektivität als nicht unterlegen. Ein bessere Verträglichkeit, wie für die Myasthenia gravis gezeigt, konnte in unserer Arbeit nicht nachgewiesen werden. Als potentielle Prädiktoren für ein Therapieansprechen deuteten sich Patientenalter sowie ein früher Therapiebeginn an. Es konnte weiterhin ein prolongierter therapeutischer Effekt bis zu einem Maximum nach ca. 6 Monaten dokumentiert werden. Dies bestätigt vorherige Theorien, dass die Apherese nicht nur rein eliminierende, sondern auch immunmodulatorische Effekte aufweist. Zum besseren Vergleich der Therapieverfahren und zur Optimierung der Therapiemodalitäten sind weitere, idealerweise prospektive Untersuchungen nötig. In diesem Zusammenhang wäre beispielsweise ein nationales Apherese-Register ein hilfreiches Werkzeug zur Therapieoptimierung.

## 6 Literaturverzeichnis

Abel JJ, Rowntree LG, Turner BB (1914): Plasma removal with return of corpuscles (plasmapheresis). *J Pharm Exp Ther* 5, 625-641

Apheresestandard der deutschen Arbeitsgemeinschaft für klinische Nephrologie (2003), <http://www.dgfn.eu/aerzte/apheresestandard.html>

Ascherio A, Munger KL, Lennette ET, Spiegelman D, Hernan MA, Olek MJ, Hankinson SE, Hunter DJ (2001): Epstein-Barr virus antibodies and risk of multiple sclerosis: a prospective study. *JAMA* 286(24), 3083-3088

Balcer LJ, Miller DH, Reingold SC, Cohen JA (2015): Vision and vision-related outcome measures in multiple sclerosis. *Brain* 138(Pt 1), 11-27

Basic-Jukic N, Kes P, Glavas-Boras S, Brunetta B, Bubic-Filipi L, Puretic Z (2005): Complications of therapeutic plasma exchange: experience with 4857 treatments. *Ther Apher Dial* 9(5), 391-395

Bhoj VG, Sachais BS (2015): Lipoprotein apheresis. *Curr Atheroscler Rep* 17(7), 39

Bramlage CP, Schroder K, Bramlage P, Ahrens K, Zapf A, Müller GA, Koziol MJ (2009): Predictors of complications in therapeutic plasma exchange. *J Clin Apher* 24(6), 225-231

Brück W (2005): The pathology of multiple sclerosis is the result of focal inflammatory demyelination with axonal damage. *J Neurol* 252 Suppl 5, v3-9

Brück W, Kuhlmann T, Stadelmann C (2003): Remyelination in multiple sclerosis. *J Neurol Sci* 206(2), 181-185

Burton JM, O'Connor PW, Hohol M, Beyene J (2009): Oral versus intravenous steroids for treatment of relapses in multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev*(3), CD006921

Comi G, Filippi M, Wolinsky JS (2001): European/Canadian multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled study of the effects of glatiramer acetate on magnetic resonance imaging--measured disease activity and burden in patients with relapsing multiple sclerosis. European/Canadian Glatiramer Acetate Study Group. *Ann Neurol* 49(3), 290-297

Cortese I, Cornblath DR (2013): Therapeutic plasma exchange in neurology: 2012. *Journal of clinical apheresis* 28(1), 16-19

Cortese I, Chaudhry V, So YT, Cantor F, Cornblath DR, Rae-Grant A (2011): Evidence-based guideline update: Plasmapheresis in neurologic disorders. *Neurology* 76, 294-300

Coyle PK (2010): The role of natalizumab in the treatment of multiple sclerosis. *Am J Manag Care* 16(6 Suppl), S164-170



- de Andres C, Anaya F, Gimenez-Roldan S (2000): [Plasma immunoadsorption treatment of malignant multiple sclerosis with severe and prolonged relapses]. *Revista de neurologia* 30(7), 601-605
- Ebers GC, Yee IM, Sadovnick AD, Duquette P (2000): Conjugal multiple sclerosis: population-based prevalence and recurrence risks in offspring. Canadian Collaborative Study Group. *Ann Neurol* 48(6), 927-931
- Elsone L, Panicker J, Mutch K, Boggild M, Appleton R, Jacob A (2014): Role of intravenous immunoglobulin in the treatment of acute relapses of neuromyelitis optica: experience in 10 patients. *Mult Scler* 20(4), 501-504
- Fox RJ, Miller DH, Phillips JT, Hutchinson M, Havrdova E, Kita M, Yang M, Raghupathi K, Novas M, Sweetser MT, et al. (2012): Placebo-controlled phase 3 study of oral BG-12 or glatiramer in multiple sclerosis. *N Engl J Med* 367(12), 1087-1097
- Freedman MS, De Stefano N, Barkhof F, Polman CH, Comi G, Uitdehaag BM, Casset-Semanaz F, Hennessy B, Lehr L, Stubinski B, et al. (2014): Patient subgroup analyses of the treatment effect of subcutaneous interferon beta-1a on development of multiple sclerosis in the randomized controlled REFLEX study. *J Neurol* 261(3), 490-499
- Gold R, Kappos L, Arnold DL, Bar-Or A, Giovannoni G, Selmaj K, Tornatore C, Sweetser MT, Yang M, Sheikh SI, et al. (2012): Placebo-controlled phase 3 study of oral BG-12 for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 367(12), 1098-1107
- Goto H, Matsuo H, Nakane S, Izumoto H, Fukudome T, Kambara C, Shibuya N (2001): Plasmapheresis affects T helper type-1/T helper type-2 balance of circulating peripheral lymphocytes. *Therapeutic apheresis : official journal of the International Society for Apheresis and the Japanese Society for Apheresis* 5(6), 494-496
- Habek M, Barun B, Puretic Z, Brinar VV (2010): Treatment of steroid unresponsive relapse with plasma exchange in aggressive multiple sclerosis. *Ther Apher Dial* 14(3), 298-302
- Hafler DA (2004): Multiple sclerosis. *J Clin Invest* 113(6), 788-794
- Heigl F, Hettich R, Suckfuell M, Luebbers CW, Osterkorn D, Osterkorn K, Canis M (2009): Fibrinogen/LDL apheresis as successful second-line treatment of sudden hearing loss: a retrospective study on 217 patients. *Atheroscler Suppl* 10(5), 95-101
- Heigl F, Hettich R, Arendt R, Durner J, Koehler J, Mauch E (2013): Immunoadsorption in steroid-refractory multiple sclerosis: clinical experience in 60 patients. *Atheroscler Suppl* 14(1), 167-173
- Hirata N, Kuriyama T, Yamawaki N (2003): Immusorba TR and PH. *Ther Apher Dial* 7(1), 85-90
- Hogancamp WE, Rodriguez M, Weinshenker BG (1997): The epidemiology of multiple sclerosis. *Mayo Clin Proc* 72(9), 871-878

- Jacobs LD, Cookfair DL, Rudick RA, Herndon RM, Richert JR, Salazar AM, Fischer JS, Goodkin DE, Granger CV, Simon JH, et al. (1996): Intramuscular interferon beta-1a for disease progression in relapsing multiple sclerosis. The Multiple Sclerosis Collaborative Research Group (MSCRG). *Ann Neurol* 39(3), 285-294
- Kalman B, Lublin FD (1999): The genetics of multiple sclerosis. A review. *Biomed Pharmacother* 53(8), 358-370
- Kappos L, Radue EW, O'Connor P, Polman C, Hohlfeld R, Calabresi P, Selmaj K, Agoropoulou C, Leyk M, Zhang-Auberson L, et al. (2010): A placebo-controlled trial of oral fingolimod in relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 362(5), 387-401
- Keegan M, Pineda AA, McClelland RL, Darby CH, Rodriguez M, Weinshenker BG (2002): Plasma exchange for severe attacks of CNS demyelination: predictors of response. *Neurology* 58(1), 143-146
- Keegan M, Konig F, McClelland R, Brück W, Morales Y, Bitsch A, Panitch H, Lassmann H, Weinshenker B, Rodriguez M, et al. (2005): Relation between humoral pathological changes in multiple sclerosis and response to therapeutic plasma exchange. *Lancet* 366(9485), 579-582
- Khatri BO, McQuillen MP, Harrington GJ, Schmoll D, Hoffmann RG (1985): Chronic progressive multiple sclerosis: double-blind controlled study of plasmapheresis in patients taking immunosuppressive drugs. *Neurology* 35(3), 312-319
- Kim SH, Kim W, Huh SY, Lee KY, Jung IJ, Kim HJ (2013): Clinical efficacy of plasmapheresis in patients with neuromyelitis optica spectrum disorder and effects on circulating anti-aquaporin-4 antibody levels. *J Clin Neurol* 9(1), 36-42
- Kitley J, Leite MI, Nakashima I, Waters P, McNeill B, Brown R, Takai Y, Takahashi T, Misu T, Elson L, et al. (2012): Prognostic factors and disease course in aquaporin-4 antibody-positive patients with neuromyelitis optica spectrum disorder from the United Kingdom and Japan. *Brain* 135(Pt 6), 1834-1849
- Klingel R, Fassbender C, Fassbender T, Erdtracht B, Berrouschot J (2000): Rheopheresis: rheologic, functional, and structural aspects. *Ther Apher* 4(5), 348-357
- Klingel R, Heibges A, Fassbender C (2009): Plasma exchange and immunoabsorption for autoimmune neurologic diseases - current guidelines and future perspectives. *Atheroscler Suppl* 10(5), 129-132
- Koch-Henriksen N, Sorensen PS (2010): The changing demographic pattern of multiple sclerosis epidemiology. *Lancet Neurol* 9(5), 520-532
- Köhler W, Bucka C, Klingel R (2011): A randomized and controlled study comparing immunoabsorption and plasma exchange in myasthenic crisis. *J Clin Apher* 26(6), 347-355

- Koziulek MJ, Tampe D, Bahr M, Dihazi H, Jung K, Fitzner D, Klingel R, Müller GA, Kitze B (2012): Immunoabsorption therapy in patients with multiple sclerosis with steroid-refractory optical neuritis. *J Neuroinflammation* 9, 80
- Koziulek M, Mühlhausen J, Friede T, Ellenberger D, Sigler M, Huppke B, Gärtner J, Müller GA, Huppke P (2013a): Therapeutic Apheresis in Pediatric Patients with Acute CNS Inflammatory Demyelinating Disease. *Blood Purif* 36(2), 92-97
- Koziulek MJ, Kitze B, Mühlhausen J, Müller GA (2013b): Immunoabsorption in steroid-refractory multiple sclerosis. *Atheroscler Suppl* 14(1), 175-178
- Kurtzke JF (1983): Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology* 33(11), 1444-1452
- Leitlinie Multiple Sklerose siehe S2e-Leitlinie (2012)
- Linker RA, Chan A, Sommer M, Koziulek M, Müller GA, Paulus W, Gold R (2007): Plasma exchange therapy for steroid-refractory superimposed relapses in secondary progressive multiple sclerosis. *J Neurol* 254(9), 1288-1289
- Llufriu S, Castillo J, Blanco Y, Ramio-Torrenta L, Rio J, Valles M, Lozano M, Castella MD, Calabia J, Horga A, et al. (2009): Plasma exchange for acute attacks of CNS demyelination: Predictors of improvement at 6 months. *Neurology* 73(12), 949-953
- Lublin FD, Reingold SC (1996): Defining the clinical course of multiple sclerosis: results of an international survey. National Multiple Sclerosis Society (USA) Advisory Committee on Clinical Trials of New Agents in Multiple Sclerosis. *Neurology* 46(4), 907-911
- Lucchinetti C, Brück W, Parisi J, Scheithauer B, Rodriguez M, Lassmann H (2000): Heterogeneity of multiple sclerosis lesions: implications for the pathogenesis of demyelination. *Ann Neurol* 47(6), 707-717
- Lucchinetti CF, Mandler RN, McGavern D, Brück W, Gleich G, Ransohoff RM, Trebst C, Weinshenker B, Wingerchuk D, Parisi JE, et al. (2002): A role for humoral mechanisms in the pathogenesis of Devic's neuromyelitis optica. *Brain* 125(Pt 7), 1450-1461
- Magaña SM, Keegan BM, Weinshenker BG, Erickson BJ, Pittock SJ, Lennon VA, Rodriguez M, Thomsen K, Weigand S, Mandrekar J, et al. (2011): Beneficial plasma exchange response in central nervous system inflammatory demyelination. *Arch Neurol* 68(7), 870-878
- Mauch E, Zwanzger J, Hettich R, Fassbender C, Klingel R, Heigl F (2011): [Immunoabsorption for steroid-unresponsive multiple sclerosis-relapses : Clinical data of 14 patients.]. *Nervenarzt* 82(12), 1590-1595
- Miller DH, Chard DT, Ciccarelli O (2012): Clinically isolated syndromes. *Lancet Neurol* 11(2), 157-169
- Mokrzycki MH, Kaplan AA (1994): Therapeutic plasma exchange: complications and management. *Am J Kidney Dis* 23(6), 817-827

- Moldenhauer A, Haas J, Wascher C, Derfuss T, Hoffmann KT, Kiesewetter H, Salama A (2005): Immunoabsorption patients with multiple sclerosis: an open-label pilot study. *Eur J Clin Invest* 35(8), 523-530
- Mühlhausen J, Kitzke B, Huppke P, Müller GA, Koziolok MJ (2015): Apheresis in treatment of acute inflammatory demyelinating disorders. *Atheroscler Suppl* 18, 251-256
- Munger KL, Levin LI, Hollis BW, Howard NS, Ascherio A (2006): Serum 25-hydroxyvitamin D levels and risk of multiple sclerosis. *JAMA* 296(23), 2832-2838
- Noronha A, Toscas A, Jensen MA (1993): Interferon beta decreases T cell activation and interferon gamma production in multiple sclerosis. *J Neuroimmunol* 46(1-2), 145-153
- Oda S, Hirasawa H, Shiga H, Nakanishi K, Matsuda K, Nakamura M, Ikeda H, Sakai M (2004): Cytokine adsorptive property of various adsorbents in immunoabsorption columns and a newly developed adsorbent: an in vitro study. *Blood Purif* 22(6), 530-536
- Okafor C, Ward DM, Mokrzycki MH, Weinstein R, Clark P, Balogun RA (2010): Introduction and overview of therapeutic apheresis. *J Clin Apher* 25(5), 240-249
- Polman CH, Reingold SC, Banwell B, Clanet M, Cohen JA, Filippi M, Fujihara K, Havrdova E, Hutchinson M, Kappos L, et al. (2011): Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria. *Ann Neurol* 69(2), 292-302
- Ponsonby AL, van der Mei I, Dwyer T, Blizzard L, Taylor B, Kemp A (2005): Birth order, infection in early life, and multiple sclerosis. *Lancet Neurol* 4(12), 793-794; author reply 795
- Pugliatti M, Rosati G, Carton H, Riise T, Drulovic J, Vecsei L, Milanov I (2006): The epidemiology of multiple sclerosis in Europe. *Eur J Neurol* 13(7), 700-722
- Rieckmann P (2009): Concepts of induction and escalation therapy in multiple sclerosis. *J Neurol Sci* 277 Suppl 1, S42-45
- Ruprecht K, Klinker E, Dintelmann T, Rieckmann P, Gold R (2004): Plasma exchange for severe optic neuritis: treatment of 10 patients. *Neurology* 63(6), 1081-1083
- S2e-Leitlinien zur Diagnose und Therapie der Multiplen Sklerose (2012), AWMF-Registernummer 030/050, [http://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/030-050l\\_S2e\\_Multiple\\_Sklerose\\_Diagnostik\\_Therapie\\_2014-08\\_verlaengert.pdf](http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/030-050l_S2e_Multiple_Sklerose_Diagnostik_Therapie_2014-08_verlaengert.pdf)
- Samtleben W, Blumenstein M, Liebl L, Gurland HJ (1980): Membrane plasma separation for treatment of immunologically mediated diseases. *Trans Am Soc Artif Intern Organs* 26, 12-16
- Schilling S, Linker RA, König FB, Koziolok M, Bahr M, Müller GA, Paulus W, Gärtner J, Brück W, Chan A, et al. (2006): [Plasma exchange therapy for steroid-unresponsive multiple sclerosis relapses: clinical experience with 16 patients]. *Nervenarzt* 77(4), 430-438

- Schneidewind-Müller JM, Winkler RE, Tiess M, Müller W, Ramelow W (2002): Changes in lymphocytic cluster distribution during extracorporeal immunoadsorption. *Artif Organs* 26(2), 140-144
- Schwartz J, Winters JL, Padmanabhan A, Balogun RA, Delaney M, Linenberger ML, Szczepiorkowski ZM, Williams ME, Wu Y, Shaz BH (2013): Guidelines on the use of therapeutic apheresis in clinical practice-evidence-based approach from the Writing Committee of the American Society for Apheresis: the sixth special issue. *J Clin Apher* 28(3), 145-284
- Shumak KH, Rock GA (1984): Therapeutic plasma exchange. *N Engl J Med* 310(12), 762-771
- Sim FJ, Zhao C, Penderis J, Franklin RJ (2002): The age-related decrease in CNS remyelination efficiency is attributable to an impairment of both oligodendrocyte progenitor recruitment and differentiation. *J Neurosci* 22(7), 2451-2459
- Soldan SS, Berti R, Salem N, Secchiero P, Flamand L, Calabresi PA, Brennan MB, Maloni HW, McFarland HF, Lin HC, et al. (1997): Association of human herpes virus 6 (HHV-6) with multiple sclerosis: increased IgM response to HHV-6 early antigen and detection of serum HHV-6 DNA. *Nat Med* 3(12), 1394-1397
- Sprenger KB, Rasche H, Franz HE (1984): Membrane plasma separation: complications and monitoring. *Artif Organs* 8(3), 360-363
- Stratton CW, Sriram S (2003): Association of Chlamydia pneumoniae with central nervous system disease. *Microbes Infect* 5(13), 1249-1253
- Sutton DM, Nair RC, Rock G (1989): Complications of plasma exchange. *Transfusion* 29(2), 124-127
- Szczepiorkowski ZM, Winters JL, Bandarenko N, Kim HC, Linenberger ML, Marques MB, Sarode R, Schwartz J, Weinstein R, Shaz BH (2010): Guidelines on the use of therapeutic apheresis in clinical practice-evidence-based approach from the Apheresis Applications Committee of the American Society for Apheresis. *J Clin Apher* 25(3), 83-177
- Trebst C, Bronzlik P, Kielstein JT, Schmidt BM, Stangel M (2012): Immunoadsorption therapy for steroid-unresponsive relapses in patients with multiple sclerosis. *Blood Purif* 33(1-3), 1-6
- Trebst C, Jarius S, Berthele A, Paul F, Schippling S, Wildemann B, Borisow N, Kleiter I, Aktas O, Kumpfel T, et al. (2014): Update on the diagnosis and treatment of neuromyelitis optica: recommendations of the Neuromyelitis Optica Study Group (NEMOS). *J Neurol* 261(1), 1-16
- Vamvakas EC, Pineda AA, Weinshenker BG (1995): Meta-analysis of clinical studies of the efficacy of plasma exchange in the treatment of chronic progressive multiple sclerosis. *J Clin Apher* 10(4), 163-170
- Watanabe S, Nakashima I, Misu T, Miyazawa I, Shiga Y, Fujihara K, Itoyama Y (2007): Therapeutic efficacy of plasma exchange in NMO-IgG-positive patients with neuromyelitis optica. *Mult Scler J* 13(1), 128-132

- Weiner HL, Dau PC, Khatri BO, Petajan JH, Birnbaum G, McQuillen MP, Fosburg MT, Feldstein M, Orav EJ (1989): Double-blind study of true vs. sham plasma exchange in patients treated with immunosuppression for acute attacks of multiple sclerosis. *Neurology* 39(9), 1143-1149
- Weinshenker BG, O'Brien PC, Petterson TM, Noseworthy JH, Lucchinetti CF, Dodick DW, Pineda AA, Stevens LN, Rodriguez M (1999): A randomized trial of plasma exchange in acute central nervous system inflammatory demyelinating disease. *Ann Neurol* 46(6), 878-886
- Weinstock-Guttman B, Miller C, Yeh E, Stosic M, Umhauer M, Batra N, Munschauer F, Zivadinov R, Ramanathan M (2008): Neuromyelitis optica immunoglobulins as a marker of disease activity and response to therapy in patients with neuromyelitis optica. *Mult Scler J* 14(8), 1061-1067
- Wikstrom J, Poser S, Ritter G (1980): Optic neuritis as an initial symptom in multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand* 61(3), 178-185
- Willer CJ, Dymant DA, Cherny S, Ramagopalan SV, Herrera BM, Morrison KM, Sadovnick AD, Risch NJ, Ebers GC (2007): A genome-wide scan in forty large pedigrees with multiple sclerosis. *J Hum Genet* 52(12), 955-962
- Wingerchuk DM, Lennon VA, Pittock SJ, Lucchinetti CF, Weinshenker BG (2006): Revised diagnostic criteria for neuromyelitis optica. *Neurology* 66(10), 1485-1489
- Wu MJ, Shu KH, Cheng CH, Lian JD (1997): Complications of membrane-filtration plasma exchange. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi (Taipei)* 60(3), 147-154
- Yoshii F, Shinohara Y (2000): Lymphocyte subset proportions in Guillain-Barre syndrome patients treated with plasmapheresis. *Eur Neurol* 44(3), 162-167
- Zang YC, Yang D, Hong J, Tejada-Simon MV, Rivera VM, Zhang JZ (2000): Immunoregulation and blocking antibodies induced by interferon beta treatment in MS. *Neurology* 55(3), 397-404

**Teile dieser Dissertation wurden bereits im Rahmen folgender Publikationen und Vorträge veröffentlicht:**

Mühlhausen J, Heigl F, Mauch E, Helms HJ, Bähr M, Kitze B, Müller GA, Koziolk MJ. Immunadsorption versus plasma exchange in steroid refractory multiple sclerosis (Poster), Kongress für Nephrologie der Deutschen Gesellschaft für Nephrologie, Berlin, 6.10.2013

Mühlhausen J, Heigl F, Mauch E, Helms HJ, Bähr M, Kitze B, Müller GA, Koziolk MJ. Immunadsorption vs. Plasmaaustausch zur Behandlung Steroid-refraktärer neuroinflammatorischer Erkrankungen (Poster + Vortrag im Rahmen der Young Investigator Award Endrunde), 120. Jahreskongress der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin, Wiesbaden, 27.04.2014

Mühlhausen J, Koziolk MJ. Immunoadsorption versus plasma exchange in steroid refractory multiple sclerosis (Vortrag). 3rd Dresden International Symposium on Therapeutical Apheresis. Dresden, 14.03.2014.

Mühlhausen J, Kitze B, Huppke P, Müller GA, Koziolk MJ (2015). Apheresis in treatment of acute inflammatory demyelinating disorders. *Atheroscler Suppl* 18, 251-256

## 7 Anhang

### 7.1 Abkürzungen

ANCA	Anti-neutrophile zytoplasmatische Antikörper
AQP4-AK	Aquaporin-4 Antikörper
CIS	<i>clinical isolated syndrome</i>
EDSS	<i>expanded disability status scale</i>
FDA	Food and Drug Administration
HLA	Humanes Leukozyten-Antigen
IA	Immunadsorption
LDL	<i>low density lipoprotein</i>
MBP	Myelin-basisches Protein
MRT	Magnetresonanztomographie
MS	Multiple Sklerose
MVZ	Medizinisches Versorgungszentrum
NMO	Neuromyelitis Optica
ON	Optikusneuritis
PE	<i>plasma exchange</i> , Plasmapherese
PPMS	<i>primary progressive multiple sclerosis</i>
RRMS	<i>relapsing remitting multiple sclerosis</i>
SD	Standardabweichung (engl. <i>standard deviation</i> )
SPMS	<i>secondary progressive multiple sclerosis</i>
UMG	Universitätsmedizin Göttingen
ZNS	Zentrales Nervensystem



## 7.2 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Übersicht der histologischen Subtypen der MS.....	3
Tabelle 2: Prüfplan .....	20
Tabelle 3: <i>Expanded disability status Scale</i> (EDSS) .....	21
Tabelle 4: Übersicht über die Patientendaten unter Berücksichtigung der Therapie- Gruppen .....	25
Tabelle 5: Vergleich Responder vs. Non-Responder (alle Diagnose-Subgruppen zusammengefasst) .....	29
Tabelle 6: Vergleich Responder vs. Non-Responder (RRMS-Subgruppe).....	30
Tabelle 7: Vergleich Responder vs. Non-Responder (PPMS/SPMS-Subgruppe) .	31
Tabelle 8: Vergleich Responder vs. Non-Responder (NMO-Subgruppe).....	32
Tabelle 9: Übersicht der unerwünschten Nebenwirkungen .....	40
Tabelle 10: Übersicht bisheriger Literatur zur PE und IA bei MS. ....	42

### 7.3 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Klinische Subtypen der MS .....	5
Abbildung 2: Stufentherapie der MS. ....	6
Abbildung 3: Schematische Darstellung der PE .....	11
Abbildung 4: Interaktion von Ligand und Zielmolekül im TR-350-Filtersystem.....	13
Abbildung 5: Schematische Darstellung der IA mit TR-350-Adsorber .....	14
Abbildung 6: Schematische Übersicht der eingeschlossenen Patienten mit Berücksichtigung der Therapie- sowie Diagnose-Subgruppen .....	26
Abbildung 7: Darstellung der Ansprechraten mit Berücksichtigung der Therapieverfahren.....	27
Abbildung 8: Boxplot-Darstellung der klinischen Verläufe aller RRMS-Patienten.	34
Abbildung 9: Boxplot-Darstellung der klinischen Verläufe aller PPMS/SPMS-Patienten. ....	36
Abbildung 10: Boxplot-Darstellung der klinischen Verläufe aller NMO-Patienten..	37

## 7.4 Patienteneinwilligung und Informationsschreiben

Georg-August-Universität Göttingen • Bereich Humanmedizin  
 Universitätsklinikum • Medizinische Fakultät

**Zentrum Innere Medizin**

Abteilung Nephrologie und Rheumatologie

Leiter: Prof. Dr. med. G. A. Müller

UNIVERSITÄTSMEDIZIN : UMG  
 GÖTTINGEN

Prüfarzt: PD Dr. med. M. Koziolk

Tel: 0551-39 6331

Email: mkoziolk@med.un-goettingen.de

Medizinische Klinik und Poliklinik

### Patienteneinverständniserklärung zur Studie

*”Analyse von Effizienz und Komplikationen von Immunadsorption und unselektivem Plasmaaustausch bei steroidrefraktärer Multipler Sklerose.”*

Patientenaufkleber / Patientencode

Ich, .....(Name des Patienten)....., wurde von meinem Arzt über Wesen, Bedeutung und Tragweite der wissenschaftlichen Studie mit dem o.g. Titel aufgeklärt. Ich habe den Aufklärungstext gelesen und verstanden. Ich hatte die Möglichkeit, Fragen zu stellen, und habe die Antworten verstanden und akzeptiere sie.

Ich hatte ausreichend Zeit, mich zur Teilnahme an dieser Studie zu entscheiden und weiß, dass die Teilnahme freiwillig ist. Ich weiß, dass ich jederzeit und ohne Angaben von Gründen diese Zustimmung widerrufen kann, ohne dass sich dieser Entschluss nachteilig auf die spätere Behandlung durch meinen Arzt auswirken wird.

**Mir ist bekannt, dass im Rahmen dieses Forschungsvorhabens personenbezogenen Daten erhoben und in pseudonymisierter (verschlüsselter) Form aufgezeichnet und gespeichert werden. Die Datenspeicherzeit beträgt 10 Jahre. Die personenbezogenen Daten werden nicht an Dritte weitergegeben. Mir ist bewusst, dass ich mein Einverständnis zur Speicherung der personenbezogenen Daten jederzeit widerrufen kann. Im Falle des Widerrufs werden alle personenbezogenen Daten gelöscht.**

**Des Weiteren entbinde ich hiermit sämtliche meiner behandelnden Ärzte von der ärztlichen Schweigepflicht bezüglich der Weitergabe krankheitsbezogener Daten über mein Grundleiden an die Studienärzte.**

Ich habe eine Kopie der Patienteninformation und dieser Einwilligungserklärung erhalten. Ich erkläre hiermit meine freiwillige Teilnahme an dieser wissenschaftlichen Studie.

\_\_\_\_\_  
 Ort und Datum

\_\_\_\_\_  
 Unterschrift des Patienten

\_\_\_\_\_  
 Ort und Datum

\_\_\_\_\_  
 Unterschrift des aufklärenden Arztes

Georg-August-Universität Göttingen • Bereich Humanmedizin  
Universitätsklinikum • Medizinische Fakultät  
**Zentrum Innere Medizin**  
Medizinische Klinik und Poliklinik

UNIVERSITÄTSMEDIZIN : UMG  
GÖTTINGEN

Abteilung Nephrologie und Rheumatologie  
Leiter: Prof. Dr. med. G. A. Müller

Prüfarzt: PD Dr. med. M. Koziolak  
Tel: 0551-39-6331  
Email: mkoziolak@med.uni-goettingen.de

### **Patientenaufklärung zur Studie**

*”Analyse von Effizienz und Komplikationen von Immunadsorption und unselektivem Plasmaaustausch bei steroidrefraktärer Multipler Sklerose.”*

Sehr geehrte Patientin, sehr geehrter Patient,

bei Ihnen wurde eine Apheresebehandlung, d.h. eine spezielle Art der „Blutwäsche“, im Rahmen der bei Ihnen vorliegenden Multiplen Sklerose durchgeführt. Innerhalb der letzten Jahre ist es zu einer erheblichen Zunahme der Behandlungszahlen gekommen. Leider gibt es bis heute keine systematischen Untersuchungen dazu.

Mit dieser Studie wollen wir erkennen, welche Effizienz die Behandlung hatte und ob Nebenwirkungen und Komplikationen bei diesem Verfahren aufgetreten sind. Durch diese Daten sollen zukünftige Behandlungen noch sicherer und effizienter werden.

Wir laden Sie hiermit herzlich zur Teilnahme an dieser Studie ein. In diesem Rahmen bitten wir um Ihr Einverständnis, Ihre Krankenakten hinsichtlich der Daten zur Apheresebehandlung und der zu Grunde liegenden Erkrankung auszuwerten. Sollten Lücken in den Aufzeichnungen vorliegen, werden wir Ihren Hausarzt oder andere behandelnde Kollegen kontaktieren, um die fehlenden Daten, die mit der zugrunde liegenden Erkrankung in Zusammenhang stehen, zu vervollständigen. Dazu bitten wir die vor- und weiterbehandelnden Ärzte uns gezielte Fragen zu Ihrem Krankheitsverlauf mitzuteilen. Angefordert werden Daten, sofern sie nicht in den eigenen Aufzeichnungen vorliegen. Andere Gesundheitsdaten werden nicht erfasst. Dafür ist es notwendig, Ihre behandelnden Ärzte bezüglich der Weitergabe krankheitsbezogener Daten an uns von der ärztlichen Schweigepflicht zu entbinden. Diese Entbindung ist in der Einverständniserklärung enthalten.

Bezüglich des Datenschutzes gelten die Bestimmungen der ärztlichen Schweigepflicht und der Datenschutzgesetze. Personenbezogene Daten werden nur in pseudonymisierter Form aufgezeichnet. Pseudonymisierung bedeutet Verschlüsselung von Daten ohne Namensnennung nur mit Nummern codiert. Die Zuordnung der Daten oder Proben zu einer Person ist nur möglich, wenn hierfür der Schlüssel eingesetzt wird, mit dem die Daten pseudonymisiert wurden. Die personenbezogenen Daten werden unter besonderen Schutzvorkehrungen getrennt von der Schlüsselliste aufbewahrt. Eine Entschlüsselung ist nur durch die verantwortlichen Studienärzte möglich. Dritte erhalten keinen Einblick in Originalunterlagen. Die Datenspeicherungszeit beträgt 10 Jahre. Bei Widerruf der Studienteilnahme werden alle personenbezogenen Daten gelöscht. Eine Veröffentlichung der Daten findet nur mit anonymen Daten statt.

Aus oben genannten Forschungsvorhaben ergeben sich für Sie keinerlei Risiken oder Nachteile. Ihre Teilnahme ist freiwillig. Sie können Ihre Einwilligung jederzeit und ohne Angaben von Gründen zurückziehen, ohne dass für Sie ein Nachteil für ihre weitere Behandlung entsteht.

Alle persönlichen Daten werden vertraulich behandelt. Die Weitergabe von Prüfbögen und die Datenspeicherung zur Auswertung erfolgt nur mit pseudonymisierten Daten der Probanden. Eine Zuordnung der persönlichen Daten zu den Studien-Daten darf nur der Studienleiter bzw. sein Vertreter vornehmen.

Es werden Untersuchungsdaten von Patienten der Universitätsmedizin Göttingen sowie dem medizinischem Versorgungszentrum Kempten ausgewertet. Daraus ergibt sich eine höhere Anzahl an Untersuchungsdaten und damit eine bessere Aussagekraft dieser Studie. Die Auswertung sowie die Speicherung der gesamten Daten erfolgt dabei an der Universitätsmedizin Göttingen, dem Prüfzentrum dieser Studie.

Für weitere Fragen stehen wir Ihnen selbstverständlich zur Verfügung.

PD Dr. M. Koziolk  
Oberarzt  
Nephrologie & Rheumatologie  
Universitätsmedizin Göttingen

Dres. F. Heigl u. R. Hettich  
Ärztliche Leiter  
Medizinisches Versorgungszentrum  
Kempten-Allgäu

Prof. Dr. E. Mauch  
Ärztlicher Direktor  
Fachklinik für Neurologie  
Dietenbronn GmbH