

Konsensuspapier zum Einsatz der therapeutischen Apherese in der Neurologie

**W. Köhler, C. G. Bien, S. Ehrlich,
J. Faiss, C. Finke, R. Gold, A. Günther,
L. Harms, F. Heigl, J. Heine,
F. Hoffmann, R. W. C. Janzen, et**

DGNeurologie

Zeitschrift der Deutschen Gesellschaft
für Neurologie

ISSN 2524-3446

DGNeurologie

DOI 10.1007/s42451-018-0051-1



Your article is protected by copyright and all rights are held exclusively by Springer Medizin Verlag GmbH, ein Teil von Springer Nature. This e-offprint is for personal use only and shall not be self-archived in electronic repositories. If you wish to self-archive your article, please use the accepted manuscript version for posting on your own website. You may further deposit the accepted manuscript version in any repository, provided it is only made publicly available 12 months after official publication or later and provided acknowledgement is given to the original source of publication and a link is inserted to the published article on Springer's website. The link must be accompanied by the following text: "The final publication is available at link.springer.com".

W. Köhler¹, C. G. Bien², S. Ehrlich³, J. Faiss⁴, C. Finke⁵, R. Gold⁶, A. Günther⁷, L. Harms⁵, F. Heigl⁸, J. Heine⁵, F. Hoffmann⁹, R. W. C. Janzen¹⁰, G. J. Jungehülsing¹¹, B. Kieseier¹², I. Kleiter¹³, A. Kraft⁹, F. Paul⁵, H. Prüb⁵, S. Schimrigk¹⁴, C. Sommer¹⁵, M. Stettner¹⁶, C. Trebst¹⁷, H. Tumanj^{18, 19}

¹ Neurologische Klinik und Poliklinik, Universitätsklinikum Leipzig A.ö.R., Leipzig, Deutschland

² Epilepsie-Zentrum Bethel, Krankenhaus Mara, Bielefeld und Labor Krone, Bad Salzuflen, Deutschland

³ Klinik für Neurologie und Neurologische Intensivmedizin, Fachkrankenhaus Hubertusburg gGmbH, Wermsdorf, Deutschland

⁴ Kliniken für Neurologie Lübben und Teupitz, Asklepios Fachkliniken Brandenburg GmbH, Teupitz, Deutschland

⁵ Klinik für Neurologie, Charité Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Deutschland

⁶ Klinik für Neurologie, St. Josef-Hospital, Klinikum der Ruhr-Universität Bochum, Bochum, Deutschland

⁷ Klinik für Neurologie, Universitätsklinikum Jena, Jena, Deutschland

⁸ Medizinisches Versorgungszentrum Kempten-Allgäu, Kempten, Deutschland

⁹ Klinik für Neurologie, Krankenhaus Martha-Maria Halle-Dölau gGmbH, Halle, Deutschland

¹⁰ Bad Homburg, Deutschland

¹¹ Klinik für Neurologie, Jüdisches Krankenhaus Berlin, Berlin, Deutschland

¹² Klinik für Neurologie, Heinrich Heine Universität Düsseldorf, Düsseldorf, Deutschland

¹³ Marianne-Strauß-Klinik, Berg, Deutschland

¹⁴ Klinik für Neurologie, Klinikum Lüdenscheid, Lüdenscheid, Deutschland

¹⁵ Neurologische Klinik, Universitätsklinikum Würzburg, Würzburg, Deutschland

¹⁶ Klinik für Neurologie, Universitätsklinik Essen, Essen, Deutschland

¹⁷ Klinik für Neurologie, Medizinische Hochschule Hannover, Hannover, Deutschland

¹⁸ Klinik für Neurologie, Universitätsklinikum Ulm, Ulm, Deutschland

¹⁹ Fachklinik für Neurologie, Dietenbronn, Deutschland

Konsensuspapier zum Einsatz der therapeutischen Apherese in der Neurologie

Hintergrund und methodisches Vorgehen bei der Erstellung des Konsensuspapiers

Verfahren der therapeutischen Apherese (TA), insbesondere der Plasmaaustausch und die Immunadsorption, werden bundesweit in der Behandlung einer zunehmenden Zahl von Patienten mit autoimmun vermittelten neurologischen Erkrankungen eingesetzt. Die TA kommt dabei häufig als letzter Schritt in der Therapieeskalation zum Einsatz, wenn andere Behandlungen versagt haben. Die Durchführung kontrollierter Studien mit großen Fallzahlen ist dann nur sehr eingeschränkt möglich. Ausgehend von der klinischen Notwendigkeit evidenzbasierter Behandlungsempfehlungen soll in diesem Konsensuspapier erstmals eine umfassende und evidenzbasierte Bewertung der therapeutischen Apherese bei den wichtigsten neurologischen Indikationen zusammengefasst werden. Ziel ist die Erarbeitung von Handlungsempfehlungen für die Klinik, basierend auf der bestverfügbaren Evidenz aus aktueller Studienlage, Hinweisen zur Apheresebehandlung aus den Leitlinien der DGN (Deutsche Gesellschaft für Neurologie) und Erfahrungen aus der klinischen Anwendung.

Alle Mitglieder der Autorengruppe, bestehend aus 18 Neurologen und einem Nephrologen aus 14 deutschen Behandlungs-

zentren haben selbst langjährige klinische und/oder wissenschaftliche Erfahrungen mit dem Einsatz der therapeutischen Apherese und haben durch Publikationen in nationalen und internationalen Journalen einen Expertenstatus erlangt. Die Gruppe traf sich persönlich zu 6 Arbeitstreffen, bei denen die grundlegende Methodik zum weiteren Vorgehen in Anlehnung an anerkannte Bewertungsstandards [1] festgelegt wurde. Die einzelnen Kapitel wurden parallel in 6 krankheitsspezifischen Arbeitsgruppen (multiple Sklerose [MS], Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen [NMOSD], autoimmune Enzephalitiden [AE], Myasthenia gravis [MG] und Lambert-Eaton-Myasthenie-Syndrom [LEMS], Immunneuropathien und Methodik der therapeutischen Apherese) erarbeitet und jeweils anschließend durch einen unabhängigen externen Reviewer überprüft, um eine möglichst große Objektivität sicherzustellen. Zusätzlich wurden die jeweiligen Kapitel von den anderen Gruppen gelesen und per E-Mail, online oder Telefonkonferenzen kommentiert. Bei inhaltlichen Diskrepanzen wurden formale Abstimmungen durchgeführt. Abschließend wurden alle Empfehlungen in der gesamten Autorengruppe konsentiert (vordefiniertes Kriterium >80 %) und an die DGN zur Durchsicht und Kommentierung weitergeleitet.

Methoden der therapeutischen Apherese

Definition „therapeutische Apherese“

Allgemein werden unter diesem Begriff medizintechnische Verfahren zusammengefasst, bei denen zur Therapie einer Erkrankung aus dem Blut des Patienten außerhalb des Körpers bestimmte pathogene Bestandteile abgetrennt werden. Dabei kann

Redaktion

P. Berlit

DGNeurologie

<https://doi.org/10.1007/s42451-018-0051-1>

© Springer Medizin Verlag GmbH, ein Teil von Springer Nature 2019

Zusammenfassung · Abstract

W. Köhler, C. G. Bien, S. Ehrlich, J. Faiss, C. Finke, R. Gold, A. Günther, L. Harms, F. Heigl, J. Heine, F. Hoffmann, R. W. C. Janzen, G. J. Jungehülsing, B. Kieseier, I. Kleiter, A. Kraft, F. Paul, H. Prüb, S. Schimrigk, C. Sommer, M. Stettner, C. Trebst, H. Tumani

Konsensuspapier zum Einsatz der therapeutischen Apherese in der Neurologie

Zusammenfassung

Bei einer stetig wachsenden Zahl von neurologischen Erkrankungen spielen Autoimmunität und Autoantikörper eine Rolle. Mit der therapeutischen Apherese (TA) können autoimmunpathogenetisch relevante Bestandteile aus dem Blut des Patienten direkt und rasch entfernt werden. Die TA kommt häufig dann zum Einsatz, wenn in einer akuten Krankheits-situation andere Behandlungen nicht oder nicht ausreichend wirksam waren, wie z. B. beim steroidrefraktären Schub der multiplen Sklerose. Das Einsatzspektrum für die TA reicht bis hin zu lebensbedrohlichen Situationen in der Intensivtherapie. Die Durchführung der Behandlungen erfordert in der Regel eine interdisziplinäre Zusammenarbeit. In diesem Konsensuspapier wird erstmals die bestverfügbare Evidenz für die wichtigsten neurologischen Indikationen unter Einbezug der aktuellen

Studienlage und von Hinweisen auf die TA in den Leitlinien der DGN (Deutsche Gesellschaft für Neurologie) zusammengefasst und bewertet, und es werden Handlungsempfehlungen für die klinische Praxis gegeben. Praktische Aspekte der TA wie Therapieschemata, Antikoagulation, Gefäßzugang, Nebenwirkungen und Begleitmedikation sowie das Thema Kostenerstattung werden dargelegt. Die wesentlichen Methoden der TA, der Plasmaaustausch und die Immunadsorption, werden erläutert und ihre Unterschiede erklärt.

Schlüsselwörter

Plasmaaustausch · Immunadsorption · Multiple Sklerose · Autoimmunerkrankungen des Nervensystems · Myasthenia gravis · Polyradikuloneuropathie

Consensus paper on the use of therapeutic apheresis in neurology

Abstract

Autoimmunity and antibody-mediated pathologies play an important role in an increasing number of neurological diseases. Removal of pathogenic autoantibodies using therapeutic apheresis (TA) thus appears to be a reasonable concept, especially in critically ill patients or after failure of first-line treatment options, e. g. in steroid-refractory multiple sclerosis (MS) relapses. This manuscript provides a comprehensive overview of currently available clinical experience using TA in neurological diseases. Best available evidence on the use of TA including current study data

and guidelines of the German Neurological Society are evaluated and summarized in a brief recommendation for clinical practice. In addition, practical aspects (treatment frequency, exchange volume, anticoagulation, side effects, concomitant medication, and reimbursement) are described and recommendations for clinical practice are given.

Keywords

Plasma exchange · Immunoadsorption · Multiple sclerosis · Autoimmune diseases of the nervous system · Myasthenia gravis · Polyradiculoneuropathy

der therapeutische Effekt der TA in der extrakorporalen Elimination oder Modulation pathogener Proteine, proteingebundener Substanzen oder pathogener Zellen bestehen. Bei allen Verfahren der therapeutischen Apherese steht die direkte und rasche Entfernung von pathogenen Bestandteilen aus dem Blut des Patienten im Vordergrund. Damit liegt ein fundamentaler Unterschied zur medikamentösen Behandlung vor, bei der dem Körper des Patienten pharmakologisch aktive Substanzen zugeführt werden und eine indirekte, im Vergleich zur therapeutischen Apherese meist verzögerte Wirkung eintritt.

Indikationsstellung

Die Indikationsstellung zum Einsatz der TA erfolgt durch die Fachärzte, die die Patienten im Rahmen ihrer maßgeblichen Grunderkrankung betreuen. Die Apheresetherapie selbst wird infolge ihrer verfahrenstechnischen Ähnlichkeit mit der extrakorporalen Nierenersatztherapie im ambulanten Bereich meist von Nephrologen durchgeführt, kann aber bei Ausstattung mit der entsprechenden Gerätetechnik im stationären Bereich durch Abteilungen für Neurologie, Nephrologie und Transfusionsmedizin oder auf Intensivstationen erfolgen.

Die therapeutische Apherese ist fester Bestandteil des therapeutischen Arsenal zur raschen Bekämpfung akuter neurologischer Symptome sowie eine Option der langfristigen Therapie autoimmuner Erkrankungen. Sie kommt häufig als Eskalations-

therapie zum Einsatz, wenn Patienten in einer akuten Krankheitssituation nicht oder nicht ausreichend auf die medikamentöse Behandlung ansprechen. Um dem einzelnen Patienten eine optimal angepasste Therapie anzubieten, wird die therapeutische Apherese bei immunologisch vermittelten neurologischen Erkrankungen oft im Rahmen eines multimodalen Ansatzes mit der Gabe von Steroiden, Immunglobulinen sowie dem gesamten Spektrum immunsuppressiver und immunmodulierender Medikamente kombiniert.

Praktische Aspekte der therapeutischen Apherese

Dosis

Der Begriff der Dosis ist bei der therapeutischen Apherese anders zu betrachten als bei medikamentösen Therapieformen. Unter Berücksichtigung der Indikation und des eingesetzten Verfahrens gibt es Aspekte der Einzelbehandlung und des Behandlungsschemas.

Für die *Einzelbehandlung* relevant sind

- das Behandlungsvolumen des Plasmas, welches z. B. von der spezifischen Rolle eines Autoantikörpers in der molekularen Pathogenese der Erkrankung abhängig ist,
- die Korrelation des Serumtiters des Pathogens mit der Symptomatologie der Erkrankung generell oder individuell und

- die prozentuale Reduktion der pathogenen Plasmabestandteile pro Einzelbehandlung oder Behandlungszyklus. Dabei stellt sich die Frage, ob eine akute Plasmaveränderung herbeigeführt oder ein bestimmter Schwellentiter unterschritten werden müssen.

Im Hinblick auf das *Behandlungsschema* sind

- die idealen Therapieintervalle und
- die Gesamtzahl der notwendigen therapeutischen Sitzungen zu definieren. Allerdings gibt es auch empirisch standardisierte Therapieprotokolle, die unabhängig von individuellen Blutvolumina Apheresebehandlungen mit einem festgelegten Behandlungsvolumen empfehlen (s. unten, Abschnitte zu den einzelnen Indikationen).

Beim Plasmaaustausch (synonym Plasmapherese, engl. „plasma exchange“) richtet sich die Menge des ausgetauschten Plasmas nach dem individuell berechneten Plasmavolumen des Patienten. Das einfache Patientenplasmavolumen kann mit 40 ml/kgKG (KG: Körpergewicht) abgeschätzt werden. In den Empfehlungen der amerikanischen Gesellschaft für Apherese wird für den Plasmaaustausch das 1- bis 1,5-fache Patientenplasmavolumen als Austauschvolumen angegeben [1]. In vielen deutschen Kliniken hat es sich jedoch, z. T. aus ökonomischen Gründen, durchgesetzt, unabhängig vom Körpergewicht des Patienten jeweils die gleiche Menge Plasma auszutauschen. Damit werden z. T. nur Volumina vom 0,4- bis zum 1-fachen Patientenplasmavolumen erreicht [2].

Eine maximale Absenkung des Antikörpertiters unter definierte Schwellentiter mit Behandlung hoher Plasmavolumina ist z. B. im Rahmen der ABO-inkompatiblen Nierentransplantation erforderlich. Insbesondere bei Rezeptorantigenen scheint der Aspekt der Autoantikörperumverteilung wichtiger als die maximale Absenkung. Am Beispiel der Myasthenia gravis wurde in einer kontrollierten Studie gezeigt, dass die akute klinische Symptomatik bereits mit 2–3 Behandlungen mit Plasmaaustausch oder Immunadsorption und einer Plasmamenge, die deutlich unterhalb eines einfachen Plasmavolumens liegt, effektiv therapiert werden kann, wobei unter Immunadsorption weniger Nebenwirkungen auftraten [3].

Bei der Immunadsorption variiert das behandelte Plasmavolumen abhängig vom eingesetzten Verfahren von 2–2,5 l Plasma bei Einsatz nicht regenerierbarer Einmalsäulen bis zum 2,5-fachen Patientenplasmavolumen bei Verwendung regenerierbarer Säulen. In zahlreichen klinischen Studien wurde bei akuten autoimmun vermittelten neurologischen Erkrankungen rein empirisch eine gute klinische Wirksamkeit mit einer Serie von 4–6 Immunadsorptionen und der Behandlung von 2–2,5 l Plasma pro therapeutischer Sitzung erzielt. Vorteile einer höheren Antikörperreduktion sind theoretisch denkbar, direkte Vergleichsuntersuchungen fehlen jedoch.

Antikoagulation

Die Durchführung der therapeutischen Apherese erfordert eine systemische Antikoagulation. Eingesetzt werden in der Regel Heparine oder Zitratlösungen, evtl. in Kombination.

Gefäßzugang

Bei zeitlich befristeter Therapie im Akutbereich wird meist ein zentralvenöser Katheter als Gefäßzugang verwendet, um einen ausreichend hohen Blutfluss zu gewährleisten. Es ist allerdings

darauf hinzuweisen, dass, soweit möglich, die Punktion peripherer Venen als die am wenigsten mit Risiken belastete Option favorisiert werden sollte [4, 5].

Nebenwirkungen

Bei allen Verfahren der therapeutischen Apherese können Nebenwirkungen und Komplikationen auftreten [6]. Komplikationen im Zusammenhang mit dem Gefäßzugang reichen von einem Bluterguss an der Punktionsstelle bei der Punktion peripherer Venen bis hin zu schwerwiegenden Komplikationen bei Verwendung eines zentralen Venenkatheters (Blutungen, v. a. im Zusammenhang mit der Antikoagulation, Thrombosen, Infektionen an der oder über die Punktionsstelle bis hin zur Sepsis). Durch die extrakorporale Zirkulation kann es zu Beeinträchtigungen der Hämodynamik der Patienten kommen. Der transiente Blutdruckabfall ist die häufigste Nebenwirkung, und zwar unabhängig von der zum Einsatz kommenden Verfahrenstechnik. Mechanische Irritationen und allergische Reaktionen auf Membranen sind möglich.

Neben den methodisch durch die therapeutische Apherese allgemein bedingten möglichen Nebenwirkungen können beim Plasmaaustausch mit dem Verfahren assoziierte unerwünschte Effekte auftreten. Die betrifft v. a. eine vorübergehende Depletion von Gerinnungsfaktoren, verbunden mit möglichen Gerinnungsstörungen [7], Tetaniesymptome durch Elektrolytverschiebungen und Beeinflussung von Medikamentenspiegeln, abhängig u. a. von der Proteinbindungsaffinität und dem intravasculären Verteilungsvolumen des jeweiligen Wirkstoffs [8]. Die Gabe einer Fremdproteinlösung birgt das Risiko einer allergischen Reaktion, die insbesondere bei Frischplasmagabe bis hin zum potenziell lebensgefährlichen anaphylaktischen Schock führen kann [9, 10]. Sehr selten können beim Plasmaaustausch ein Lungenödem bzw. ein transfusionsbezogenes akutes Lungenversagen (TRALI) auftreten. Eine Übertragung von Erregern, auch bislang unbekannter Natur, kann nicht gänzlich ausgeschlossen werden. Trotz modernster Aufbereitungstechnik für Plasmaspenden bleibt die Übertragung von Krankheiten durch Blutprodukte ein anerkanntes Risiko des Plasmaaustausches. In jüngsten Untersuchungen wurde die Übertragung des humanen Immundefizienz- und des Hepatitis-E-Virus durch infizierte Blutprodukte nachgewiesen [11–13].

Kritische Begleitmedikation

Die Einnahme jeder blutdrucksenkenden Medikation in direktem zeitlichem Zusammenhang mit einer Apheresebehandlung sollte vermieden bzw. kritisch geprüft werden. Grundsätzlich sollte vor Einleitung der Apheresetherapie auf die Gabe von ACE-Hemmern (ACE: „angiotensin converting enzyme“) verzichtet werden, da durch negativ geladene künstliche Oberflächen bei Blutkontakt das Bradykinin-Kallikrein-System aktiviert wird und ACE-Hemmer den Bradykininabbau in der Leber massiv behindern können. Dadurch kann es zu einer akuten, schweren, anhaltenden und letztlich lebensbedrohlichen Hypotension kommen. Zur Verhinderung dieser schwerwiegendsten Komplikation einer Apheresebehandlung müssen ACE-Hemmer je nach Halbwertszeit bis zu 5 Tage vor Behandlungsbeginn abgesetzt werden. Die Gabe von AT₁-Rezeptor-Blockern (AT₁: Angiotensin-II-Rezeptor Subtyp 1) steht als völlig unkritische Alternative zur Verfügung.

Durch die therapeutische Apherese (insbesondere beim Plasmaaustausch) kann es grundsätzlich auch zur Entfernung und damit ggf. einem signifikanten Konzentrationsabfall von Medikamenten im Blut des Patienten kommen. Gerade bei kritisch kranken Patienten ist dies z. B. bei der Gabe von Antiepileptika, Antibiotika oder Immunsuppressiva zu beachten.

Verfahren der therapeutischen Apherese

I. Plasmaaustausch

Der Plasmaaustausch ist das älteste Verfahren der therapeutischen Apherese und im Gegensatz zu den selektiven Verfahren der TA als unselektive Apheresebehandlung zu bewerten. Für den Plasmaaustausch wird in der deutsch- wie englischsprachigen Literatur häufig synonym der Begriff Plasmapherese verwendet, aus dem aber nicht abgeleitet werden kann, welche Substitution oder weitere Prozessierung des Plasmas erfolgen.

In einem kontinuierlichen Kreislauf wird dem Patienten Blut über einen peripheren oder zentralvenösen Zugang entnommen und mit Hilfe einer Zentrifuge oder eines Membranplasmaseparators das Blutplasma von den Blutzellen getrennt. Das abgetrennte Plasma inklusive wichtiger Proteine und Hormone wird beim Plasmaaustausch vollständig verworfen und isovolämisch je nach Indikation durch eine Albumin-Elektrolyt-Lösung, Frischplasma (FFP) oder Plasmaderivate wie kryodepletiertes Plasma ersetzt.

II. Immunadsorption

Zur Behandlung autoimmun vermittelter Erkrankungen kommen zunehmend Immunadsorptionsverfahren zum Einsatz. Diese selektiven Verfahren der therapeutischen Apherese stellen eine technische Weiterentwicklung des unspezifischen Plasmaaustauschs dar, sind methodisch ausgereift und seit mehr als 2 Jahrzehnten in Europa und Asien auch in der Praxis etabliert. In den USA ist die Immunadsorption unverändert nicht verfügbar, sodass sich die Studienlage dort auf den Plasmaaustausch beschränkt.

Bei der Immunadsorption erfolgt – wie beim Plasmaaustausch – im ersten Schritt eine Plasmaseparation, bei der das Blutplasma mit allen gelösten Bestandteilen einschließlich der Plasmaproteine von den Blutzellen getrennt wird. Im zweiten Schritt wird das so gewonnene Plasma jedoch nicht verworfen, sondern mit Hilfe einer speziellen Gerätetechnik über einen Adsorber geleitet und durch immunologische oder physikochemische Adsorption von den pathogenen Substanzen befreit. Letztlich wird das gereinigte Plasma dem Patienten zusammen mit seinen Blutzellen wieder zugeführt.

Im Vergleich zum Plasmaaustausch können mit der Immunadsorption lösliche Faktoren des Immunsystems (Immunglobuline, Komplementfaktoren, Immunkomplexe) selektiver aus dem Plasma des Patienten entfernt werden, essenzielle Plasmabestandteile dagegen bleiben erhalten. Generell muss bei der Immunadsorption zwischen Einmalsystemen mit nicht regenerierbaren Säulen und mehrfach beim selben Patienten wieder verwendbaren Systemen mit regenerierbaren Säulen unterschieden werden.

Die Einmalsäule mit der Aminosäure Tryptophan als Liganden bindet ein breites Spektrum von Immunglobulinen, insbesondere die IgG-Subklassen (IgG: Immunglobulin G) 1, 3 und 4,

zu denen die meisten Autoantikörper bei autoimmun vermittelten Erkrankungen gehören, aber auch IgM (Immunglobulin M) und IgA (Immunglobulin A) sowie Immunkomplexe und einige Komplementfaktoren. Die regenerierbaren Säulen, bei denen entweder Protein A oder ein synthetisches Peptid als Liganden dienen, binden die IgG-Subklassen 1, 2 und 4 mit hoher, IgG₃, IgA und IgM mit variabler Affinität. Die regenerierbare Säule mit einem polyklonalen antihumanen IgG-Antikörper aus Schaf als Liganden bindet alle IgG-Subklassen mit hoher Affinität. Mit den regenerierbaren Säulen kann bei entsprechender Behandlungsdauer und Menge an behandeltem Plasma eine sehr hohe Reduktion der intravasalen Immunglobulinkonzentration erreicht werden. Die mögliche Zahl der Wiederverwendungen beim selben Patienten ist begrenzt und variiert je nach Verfahren.

Wie beim Plasmaaustausch kommt es auch bei verschiedenen Verfahren der Immunadsorption zur Reduktion von Fibrinogen, dessen Spiegel sollte wiederholt kontrolliert werden. Blutungskomplikationen sind jedoch sehr selten [14]. Allen Immunadsorptionssystemen ist gemeinsam, dass keine Substitution von Fremdeiweiß in Form von Humanalbumin oder Frischplasma notwendig ist. Dadurch entfallen die mit dieser Substitution verbundenen Risiken einer allergischen Reaktion oder einer Erregerübertragung.

Im direkten Vergleich mit dem Plasmaaustausch erwies sich die Immunadsorption als signifikant nebenwirkungsärmer [3, 15]. Sie kommt insbesondere bei Patienten mit Kontraindikationen für den Plasmaaustausch, wie z. B. hypersensitiven Reaktionen, in Betracht. Einige Menschen lehnen die Verabreichung von fremden Blutprodukten z. B. aus religiösen Gründen ab. In besonderen Situationen wie bei einer Herzinsuffizienz oder einer Schwangerschaft stellt die Volumenbelastung mit FFP oder Humanalbumin ein Risiko dar, welches sich durch den Einsatz der Immunadsorption vermeiden lässt.

Wirkmechanismus

Der Therapieeffekt des Plasmaaustauschs und der Immunadsorption bei über Autoantikörper vermittelten Erkrankungen ist auf 3 wesentliche Mechanismen zurückzuführen:

- die unmittelbare intravasale Absenkung der (Auto-)Antikörper- und Immunkomplekonzentration,
- die hierdurch erzielte Antikörperumverteilung und
- nachfolgende immunmodulatorische Veränderungen auf zellulärer Ebene [16].

Der rasche Wiederanstieg der Antikörperkonzentration nach Apherese ist nicht auf eine gesteigerte Synthese, sondern im Wesentlichen auf Umverteilungsprozesse zurückzuführen. Obwohl Autoantikörper bei zahlreichen autoimmun vermittelten neurologischen Erkrankungen nachgewiesenermaßen pathophysiologisch wirksam sind, ist der enge Zusammenhang zwischen dem plasmatischen Autoantikörperspiegel und der klinischen Symptomatik nicht die Regel. Ein Beispiel ist die Blockierung der neuromuskulären Erregungsübertragung bei Patienten mit Myasthenia gravis durch Antikörper des Azetylcholinrezeptors. Die Reduktion dieses Autoantikörpertiters durch Immunadsorption korreliert beim einzelnen Patienten sehr gut mit einer Verbesserung der am Myastheniescore gemessenen Symptome. Interindividuell jedoch können gleiche Autoantikörpertiter zu völlig unterschiedlichen Schweregraden der Myasthenie führen [17].

Tab. 1 Generelle praktische Aspekte bei der therapeutischen Apherese. (In Anlehnung an die Leitlinien der ASFA [1])

Teilaspekt	Handlungsempfehlungen
Rationale ^a	Basierend auf der Diagnose, der Pathophysiologie und dem bisherigen Verlauf der Erkrankung die Begründung für den Einsatz der jeweiligen Apherese­methode mit Ergebnissen aus klinischen Studien herstellen und gegen patientenspezifische Risiken abwägen Begründung für die Wahl der jeweiligen Apherese­methode in der Patientenakte dokumentieren
Wechselwirkungen	Effekt der jeweiligen Apherese­methode auf Begleiterkrankungen und die Medikation und vice versa beachten
Technische Aspekte	Verfügbarkeit einer Gerätetechnik zur Durchführung der Apherese; Wahl des Antikoagulans, des Gefäßzugangs, ggf. der Substitutionsflüssigkeit
Behandlungsplan ^a	Das Behandlungsvolumen pro Einzelbehandlung, die Gesamtzahl der therapeutischen Sitzungen und die Behandlungsfrequenz festlegen
Klinische Endpunkte ^a	Die klinischen Endpunkte festlegen, um die Effektivität der Behandlung zu prüfen und zu dokumentieren
Zeitplan und Durchführung	Zeitpunkt für den Beginn der Apherese definieren, je nachdem ob es sich um einen Notfall oder eine planbare Behandlung handelt Kooperation mit der Klinik oder der Station, die die Behandlung durchführt (z. B. Intensivstation, Nephrologie) Falls die Behandlung nicht im entsprechenden zeitlichen Rahmen begonnen werden kann, eine Verlegung in Betracht ziehen Behandlungen ggf. in Kooperation mit einem Apherese­kompetenzzentrum: Patient verbleibt zur Apherese­behandlung durch den Kooperationspartner in der neurologischen Klinik oder wird zur therapeutischen Sitzung jeweils ins Apherese­kompetenzzentrum verbracht

ASFA „American Society for Apheresis“

^aDetails s. Abschnitte für die jeweilige Erkrankung in diesem Konsensuspapier

Kostenerstattung der therapeutischen Apherese

Die Immunadsorption und der Plasmaaustausch finden deutschlandweit in der vollstationären Behandlung in Kliniken breite Anwendung. Die verschiedenen Verfahren der TA werden im Krankenhaus über Zusatzentgelte (ZE) zusätzlich zur Fallpauschale abgerechnet [18]. Die ZE sind in den Anlagen des Fallpauschalenkatalogs mit Operationen- und Prozedurenschlüssel (OPS) aufgeführt [19]. Bei einem Teil der ZE wird ein bundeseinheitlicher Preis vorgegeben, der jedes Jahr neu ermittelt wird. Zu diesen sog. bepreisten ZE gehört das ZE 36 für den Plasmaaustausch mit dem OPS-Kode 8-820, in 2019 mit einer Entgelthöhe von 1278,27 €. Mit diesem Entgelt müssen neben den Kosten für die Medizinprodukte auch die notwendigen Blutprodukte für die Substitution (Albumin, FFP) finanziert werden, was nicht immer kostendeckend möglich ist [2]. Andere ZE sind krankhausindividuell zu verhandeln. Zu diesen unbepreisten ZE gehört das ZE 13 für die Immunadsorption, bei dem zwischen Behandlungen mit einem nicht regenerierbaren Einmaladsorber (OPS-Kode 8-821.0) und der Erst- bzw. der Folgebehandlung mit einem regenerierbaren Adsorber (OPS-Kode 8-821.10 und 8-821.11) unterschieden wird. Die Krankenhäuser müssen jährlich im Rahmen ihrer Pflegesatzverhandlung mit den Kassen Menge und Preis für unbepreiste ZE differenziert verhandeln. Um die Immunadsorption als spezifische Leistung für die Patienten anbieten zu können, ist die Vereinbarung einer sachgerechten Vergütung für das Krankenhaus zwingend erforderlich. Nach der Musterrechnung der DGFN (Deutsche Gesellschaft für Nephrologie) ist die Durchführung einer Immunadsorptionsbehandlung mit Kosten von 2232,62 € anzusetzen [20]. Solange keine Vereinbarung über die Höhe eines unbepreisten ZE getroffen ist, kann lediglich eine Pauschale von 600 € abgerechnet werden.

Die Krankenkassen lassen in Einzelfällen die von einem Krankenhaus übermittelten Leistungs- und Abrechnungsdaten durch den Medizinischen Dienst der Krankenkassen (MDK) prüfen.

Wichtige Prüfgründe sind neben der Krankenhausverweildauer die Indikationsstellung für die extrakorporale Therapie und das Wirtschaftlichkeitsgebot. Die Wirtschaftlichkeit einer Behandlung lässt sich dabei grundsätzlich nur im Vergleich zweier Alternativen bewerten. Bei vergleichbarer klinischer Wirksamkeit ist das Nutzen-Risiko-Profil zweier Alternativmethoden zu vergleichen. Die eingesetzten Behandlungen sollten durch Richtlinien, Leitlinien oder medizinisches Fachwissen begründet sein. Eine wichtige Maßnahme für mehr Abrechnungssicherheit von Zusatzentgelten seitens des Krankenhauses ist die möglichst ausführliche Dokumentation in der Patientenakte hinsichtlich:

1. Kodierung der Leistungen,
2. Hauptdiagnose des Patienten und Begleiterkrankungen,
3. Notwendigkeit des stationären Aufenthaltes,
4. Indikation zur Durchführung der jeweiligen Methode der TA,
5. Argumente für den Einsatz der jeweiligen Methode der TA unter Berücksichtigung der patientenindividuellen Situation (im Aufklärungsbogen dokumentieren),
6. Anzahl der durchgeführten Behandlungen (Therapieprotokolle),
7. Dokumentation der Medikation (z. B. Steroidpuls),
8. Erfolg verordneter Maßnahmen/Behandlungen.

Generelle praktische Aspekte bei der therapeutischen Apherese sind in **Tab. 1** zusammengefasst, Details sind den Abschnitten für die jeweilige Erkrankung in diesem Konsensuspapier zu entnehmen.

Neurologische Indikationen für die therapeutische Apherese

I. Multiple Sklerose – steroidrefraktärer Schub

Kurze Beschreibung des Krankheitsbildes

Die Autoimmunerkrankung multiple Sklerose (MS) ist die häufigste chronische Erkrankung des zentralen Nervensystems (ZNS) bei jungen Menschen zwischen dem 20. und 40. Lebensjahr. Es gibt etwa 200.000 Betroffene in Deutschland, 2/3 davon sind Frauen [21]. Eine immunologisch vermittelte, chronische Entzündungsreaktion in unterschiedlicher Ausprägung führt bei MS zur Demyelinisierung und Neurodegeneration. Bereits früh im Krankheitsverlauf können irreversible Nervenschädigungen auftreten, mit der Folge schwerwiegender Behinderungen bei den Betroffenen. Bei über 80 % der Patienten beginnt die MS mit einem schubförmigen Verlauf [21]. Ein MS-Schub ist definiert als akute Neumanifestation oder Exazerbation bereits zuvor aufgetretener neurologischer Ausfälle und Symptome, die mindestens 24 h anhalten und nicht durch Änderungen der Körpertemperatur oder im Rahmen von Infektionen erklärbar sind.

Für Deutschland maßgebliche Therapieleitlinie

Die Therapie der MS ist in den Leitlinien der DGN in einem Stufenschema zusammengefasst [22]. An erster Stelle steht die verlaufsmodifizierende Therapie. Abhängig von milder bzw. (hoch-)aktiver Verlaufsform der MS kommen verschiedene Wirkstoffe zum Einsatz. Standard in der Behandlung des akuten Schubs bei klinisch isoliertem Syndrom (CIS), schubförmig remittierender (RRMS) und sekundär progredienter MS (SPMS) ist die i.v. GK-Pulstherapie (GK: Glukokortikoid) über 3–5 Tage. Bleiben die Symptome des Schubes danach funktionell beeinträchtigend, wird ein zweiter GK-Puls vorgeschlagen. Spätestens nach diesem sollten bei fortdauernder Symptompersistenz entsprechend den Leitlinien der Plasmaaustausch bzw. die Immunadsorption erwogen werden. In Einzelfällen kann vom Algorithmus der Eskalationstherapie des MS-Schubes abgewichen werden. Insbesondere wenn die individuelle Situation des Patienten eine ultrahochdosierte i.v. GK-Pulstherapie nicht ermöglicht oder der Betroffene bei einem vorausgegangenem Schub bereits sehr gut auf die Apherese anspricht, kann die Plasmaaustausch- oder Immunadsorptionsbehandlung bereits zu einem früheren Zeitpunkt erfolgen [6, 22]. Eine effiziente Schubtherapie kann einen positiven Einfluss auf den weiteren Krankheitsverlauf der MS haben [23].

Rationale für den Einsatz der therapeutischen Apherese

Das Immunsystem spielt in der Pathogenese der MS eine Schlüsselrolle. Humorale Immunantworten mit antikörpervermittelter Demyelinisierung, axonaler Degeneration und Aktivierung von Komplementfaktoren werden als wichtige Faktoren der Immunpathogenese bei einem Teil der MS-Verläufe angesehen [24, 25]. Membranproteine auf Gliazellen, der Myelinscheide und den Ranvier-Schnürringen sind mögliche Antigene (z. B. MBP [basisches Myelinprotein], MOG [Myelin-Oligodendrozyten-Glykoprotein], Neurofascin, Contactin, KIR4.1 [ein Kaliumkanal], [26]). Frühe aktive MS-Läsionen können in verschiedene immunhistochemische Muster klassifiziert werden [27]. Pattern-II-Läsionen sind selektiv mit Immunglobulinen und Komplement-

ablagerung entlang der Myelinscheiden assoziiert und stehen prognostisch für das beste Ansprechen auf Plasmaaustausch oder Immunadsorption. Das wurde bei Patienten mit steroidrefraktärem Schub, bei denen eine Hirnbiopsie verfügbar war, nachgewiesen [28, 29]. Ein weiterer Beleg für eine pathogenetische Bedeutung der B-Zellen und deren lösliche Faktoren ist das therapeutische Ansprechen auf Rituximab und Ocrelizumab bei Patienten mit MS [30–32].

Die rasche Entfernung von Immunkomplexen und möglichen Antikörpern mittels Plasmaaustausch oder Immunadsorption bei akutem MS-Schub ist ein plausibler Therapieansatz. Durch die Immunadsorption wird die Autoantikörper- und Immunkonzentration im Intra- und Extravasalraum unmittelbar reduziert, es folgt eine gepulste Induktion der Antikörperumverteilung aus dem Extravasalraum mit mutmaßlich nachfolgenden immunmodulatorischen Veränderungen, was die Entzündungsreaktion günstig beeinflusst [33].

Indikation für die therapeutische Apherese

Der Plasmaaustausch bzw. die Immunadsorption sind als Eskalationstherapie bei steroidrefraktären MS-Schüben indiziert [22]. Die Effektivität des Plasmaaustausches in der Behandlung des steroidrefraktären MS-Schubes konnte in mehreren klinischen Studien gezeigt werden [34–38]. Mit der Immunadsorption über den Liganden Tryptophan wurden in jüngster Zeit bei insgesamt mehr als 300 Patienten vergleichbare Ergebnisse zum Plasmaaustausch erzielt. Die Ansprechraten lagen zwischen 70 und fast 90 % [4, 39–45]. In der aktuell größten Untersuchung mit insgesamt 147 Patienten wurde in 98,9 % der Immunadsorptionsbehandlungen eine gute Verträglichkeit dokumentiert [43]. Die Verbesserung des Sehvermögens nach Immunadsorption in Fällen mit Optikusneuritis war ein markantes klinisches Ergebnis in mehreren Arbeiten [40, 43, 46]. Die Optikusneuritis stellt häufig das Erstsymptom einer MS dar, in diesen Fällen sind Augenärzte die erste Anlaufstelle für die Betroffenen. In der aktuellen Leitlinie der DOG (Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft) zur Therapie der Optikusneuritis werden der Plasmaaustausch und die Immunadsorption bei steroidrefraktären Verläufen als Eskalationstherapie mit Beginn möglichst innerhalb von 6 Wochen nach Erkrankungsbeginn empfohlen [47].

Die in den neurologischen Leitlinien Anfang 2012 noch geforderte Verdichtung der Datenlage zum Einsatz der Immunadsorption erscheint nunmehr erfüllt, sodass deren zunehmende Anwendung bei steroidrefraktärem MS-Schub in der klinischen Praxis anstatt des unselektiven Plasmaaustausches zu rechtfertigen ist. Die nachteilige Notwendigkeit einer Substitution von Albumin oder Plasma wird damit vermieden. Auch bei Kontraindikationen für eine GK-Pulstherapie oder bei Unverträglichkeiten können Plasmaaustausch und Immunadsorption alternativ zum Einsatz kommen.

Eingesetzte Verfahren der therapeutischen Apherese und Therapieschema

Zur Behandlung des steroidrefraktären MS-Schubs werden in der Regel 5–6 Immunadsorptionen bzw. Plasmaaustausche innerhalb von 14 Tagen durchgeführt. Über eine Erweiterung auf 7–8 Behandlungen bei Nichtansprechen kann im Einzelfall entschieden werden [22]. Bei der Immunadsorption über den Liganden Tryptophan werden pro Therapie in der Regel 2–2,5 l

Plasma behandelt [4, 41, 43, 44]. Beim Plasmaaustausch werden mit dem Plasma wichtige Proteine verworfen und müssen substituiert werden, das kann mit Nebenwirkungen behaftet sein [48].

Schub in der Schwangerschaft und Stillphase

Etwa jede vierte schwangere MS-Patientin erleidet während der Schwangerschaft und fast jede dritte in den ersten 3 Monaten nach der Geburt einen klinisch relevanten Schub [49]. In der Schwangerschaft und während der Stillphase sind alle verlaufsmodifizierenden Medikamente für die MS kontraindiziert bzw. können nur im Einzelfall bei strenger Risiko-Nutzen-Abwägung eingesetzt werden. Die hochdosierte GK-Pulstherapie als Standardtherapie beim Schub ist insbesondere im ersten Trimenon mit teilweise potenziell schwerwiegenden Risiken behaftet [50–52]. Im weiteren Verlauf der Schwangerschaft und in der Stillphase wird der Einsatz von GK weniger kritisch gesehen, steroidrefraktäre Verläufe kommen jedoch vor.

Die Immunadsorption wird außerhalb der Schwangerschaft leitliniengerecht zur Eskalation der Schubtherapie eingesetzt. Die Indikationen in der Schwangerschaft sind ein schwerer MS-Schub, der aufgrund einer Frühschwangerschaft nicht mit einer GK-Pulstherapie behandelt werden sollte, und ein steroidrefraktärer Schub in der Spätschwangerschaft oder Stillphase. In einer retrospektiven Fallsammlung erwies sich die Immunadsorption über mit dem Liganden Tryptophan ausgestattete Säulen sowohl während der Schwangerschaft als auch in der Stillphase sowohl in der Primärtherapie als auch bei steroidrefraktären Verläufen als wirksam, sicher und gut verträglich [39, 53].

In der sensiblen Situation einer Schwangerschaft erscheint der Einsatz eines selektiven Verfahrens wie der Immunadsorption besonders vorteilhaft, da hierbei im Gegensatz zum Plasmaaustausch wichtige körpereigene Hormone und Gerinnungsfaktoren im Plasma erhalten bleiben [54].

Steroidrefraktäre Schübe bei Kindern (MS, ADEM)

Bei 2–10 % der MS-Patienten treten die ersten Symptome bereits während der Kindheit auf [55]. Grundsätzlich scheint es sich bei der pädiatrischen MS um die gleiche Erkrankung wie bei der MS des Erwachsenenalters zu handeln, die jedoch in Bezug auf die klinische Symptomatik, den Verlauf und die Therapie altersabhängige Besonderheiten aufweist [56, 57].

Die akute disseminierte Enzephalomyelitis (ADEM) ist eine seltene entzündliche demyelinisierende Erkrankung des ZNS, die häufiger im Kindesalter vorkommt. Klar definierte diagnostische Kriterien für die ADEM existieren nicht. Eine sichere Differenzierung gegenüber einem ersten MS-Schub ist nicht immer möglich [22, 56].

Bislang gibt es keine speziellen Studien zur Behandlung der MS im Kindesalter. Die Therapie orientiert sich am Behandlungskonzept von Erwachsenen. Plasmaaustausch und Immunadsorption werden bei pädiatrischen MS-Patienten bei schweren, steroidrefraktären Schüben möglichst zeitnah empfohlen [55, 57]. Viele zur Behandlung der MS verwendete Medikamente sind im pädiatrischen Bereich nicht zugelassen bzw. es liegen erhöhte Sicherheitsbedenken vor. Die erfolgreiche Behandlung steroidrefraktärer Schübe der ADEM mit Plasmaaustausch bzw. Immunadsorption über den Liganden Tryptophan ist in Einzelfällen beschrieben [58, 59].

Therapie der natalizumabassozierten progressiven multifokalen Leukenzephalopathie

Natalizumab ist ein monoklonaler Antikörper, der zur krankheitsmodifizierenden MS-Monotherapie bei hochaktivem, schubförmig remittierendem Verlauf eingesetzt wird. Seine Anwendung geht, insbesondere bei Anti-JC-Virus-Antikörperpositiven (JC-Virus: humanes Polyomavirus 2 bzw. John-Cunningham-Virus) Patienten, mit einem erhöhten Risiko für die Entwicklung einer progressiven multifokalen Leukenzephalopathie (PML) einher. Dabei handelt es sich um eine seltene, durch das JC-Virus hervorgerufene, demyelinisierende Erkrankung des zentralen Nervensystems, die bei Patienten mit stark geschwächtem Immunsystem auftritt und bei MS-Patienten unter Natalizumabtherapie eine Mortalitätsrate von etwa 23 % aufweist.

Die Rationale für den Einsatz der Immunadsorption bzw. des Plasmaaustausches liegt in der raschen Entfernung des Wirkstoffantikörpers Natalizumab aus dem Blutgefäßsystem [60]. Der Plasmaaustausch kann auch kombiniert mit der Immunadsorption als Notfallmaßnahme nach Auftreten einer schweren PML unter Natalizumab eingesetzt werden [61].

Eine aktuelle Übersichtsarbeit kommt nach der retrospektiven Analyse von 184 publizierten Fällen zu dem Schluss, dass der Plasmaaustausch bei MS-Patienten mit einer natalizumabassozierten PML keinen Benefit hinsichtlich Mortalitätsrate und Outcome bringt [62]. Eine Einschränkung dieser Arbeit ist, dass das Intervall zwischen der letzten Natalizumabinfusion und der PML-Diagnose nicht berücksichtigt wurde. Bei mehr als 6–8 Wochen zurückliegender letzter Infusion wäre eine therapeutische Apherese aufgrund des zu niedrigen Natalizumabspiegels im Plasma obsolet. Eine frühe PML-Diagnose bedeutet dagegen, dass die Natalizumabelimination und somit die Immunrekonstitution durch einen Plasmaaustausch schneller erreicht werden können. Eine abwartende Vorgehensweise wäre mit dem Risiko von Zellschäden durch die virale Replikation im ZNS verbunden. Die überschießende Immunrekonstitution kann und sollte dann mit Steroiden behandelt werden [63]. Bis prospektive Daten vorliegen, erscheint eine individuelle Nutzen-Risiko-Bewertung für den Einsatz der TA bei natalizumabassoziierter PML unverzichtbar.

Empfehlung für die Praxis

Für die Behandlung akuter steroidrefraktärer MS-Schübe ergibt sich eine starke Empfehlung für Plasmaaustausch oder Immunadsorption als Zweitlinientherapie. Es besteht eine gute Evidenz aus klinischen Studien. Für 5–6 Plasmaaustausche oder Immunadsorptionen innerhalb von 10 Tagen liegt die Ansprechrate bei ≥ 70 %. Bei der Immunadsorption bleiben essenzielle Plasmaproteine erhalten, eine Substitution mit Fremdeiweiß ist nicht notwendig. Der frühe Beginn der Apheresetherapie nach Auftreten der Symptome gilt als Prädiktor für ein gutes Ansprechen. Eine Rückbildung auch länger bestehender Schubsymptome wurde beschrieben.

II. Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankung

Kurze Beschreibung des Krankheitsbildes

Klinische Kernkriterien der „neuromyelitis optica spectrum disorder“ (NMOSD), einer seltenen schubförmigen Autoimmunerkrankung des ZNS, sind die Optikusneuritis und die Myelitis

(etwa 30 % bzw. 70 % der Schübe; [64]). Weitere Manifestationen wie das Area-postrema-Syndrom, bestehend aus Singultus, Nausea und Vomit, sowie andere Hirnstamm-, supratentorielle Syndrome und das diencephale Syndrom (Narkolepsie) kommen seltener vor [65]. Seit der Entdeckung und Charakterisierung eines pathogenen Autoantikörpers gegen den astrozytären Wasserkanal Aquaporin-4 (AQP4-IgG) wird die NMOSD als antikörpervermittelte primäre Astrozytopathie angesehen [66–68].

Die Diagnosestellung der NMOSD erfolgt anhand der zuletzt 2015 revidierten Wingerchuk-Kriterien [69]. Bei etwa 20–30 % der Patienten mit dem klinischen Phänotyp einer NMOSD lassen sich keine AQP4-IgG nachweisen, ein Teil dieser Patienten hat jedoch Antikörper gegen das Myelin-Oligodendrozyten-Glykoprotein [70, 71]. Anti-MOG-IgG-assoziierte Erkrankungen haben einen breiten Phänotyp, einige Patienten erfüllen dabei die Diagnosekriterien einer NMOSD [72]. Inwieweit die Empfehlungen für AQP4-IgG-seropositive, MOG-IgG-seropositive und doppeltnegative NMOSD-Patienten gleich auszusprechen sind, ist derzeit offen. In den meisten Studien wurden alle 3 Patientengruppen inkludiert, allerdings meist nur für den AQP4-IgG-Status stratifiziert.

Für Deutschland maßgebliche Therapieleitlinie

Empfehlungen zur Diagnostik und Therapie der NMOSD wurden auf europäischer Ebene zuletzt 2010 [73] und in Deutschland erstmals 2011 von der Neuromyelitis optica Studiengruppe (NEMOS) verfasst [74]. In den zuletzt 2014 erschienenen Therapieleitlinien der DGN und der NEMOS wird eine an die Behandlung der multiplen Sklerose angelehnte Schubtherapie, also Hochdosissteroide als Erstlinien- und Aphereseverfahren als Zweitlinientherapie, empfohlen [21, 75].

In den seit 2018 online verfügbaren Empfehlungen zur Diagnostik und Therapie der NMOSD aus dem krankheitsbezogenen Kompetenznetz multiple Sklerose (<https://www.kompetenznetz-multiplesklerose.de>; [6]) wird eine frühe Apheresetherapie bei nicht ausreichender Besserung oder Verschlechterung der neurologischen Symptomatik nach der Initialbehandlung mit Steroiden oder als Ersttherapie bei bekanntem gutem Ansprechen auf eine Apheresetherapie bzw. schlechtem Ansprechen auf Steroide bei früheren Erkrankungsschüben empfohlen. Es werden 5–7 Therapien (Plasmaaustausch oder Immunadsorption), ggf. in mehreren Zyklen und in Kombination mit Steroiden, angeraten.

Rationale für den Einsatz der therapeutischen Apherese

Die therapeutische Apherese wird bei der NMOSD zur Beseitigung pathogener Antikörper, von Komplementfaktoren und anderen inflammatorisch wirkenden Bestandteilen des Plasmas bei akuten Schüben und – seltener – zur Intervalltherapie eingesetzt [76]. AQP4-IgG sind direkt pathogen, führen zu einer Aktivierung des Komplementsystems mit folgender Zerstörung der AQP4-tragenden Astrozyten und nachgeschaltet zur Demyelinisierung [77].

Indikationen für die therapeutische Apherese

Obwohl die NMOSD keinen chronisch-progredienten Verlauf zeigt, kommt es dennoch zur raschen Akkumulation von Behinderung [78]. Nur etwa jeder 5. NMOSD-Schub remittiert komplett, daher ist die Schubbehandlung für die Langzeitprognose essenziell [79].

Erste Berichte zur Wirksamkeit von Apheresetherapien zur Schubbehandlung der NMOSD und der transversen Myelitis datieren aus den 1980er Jahren [80, 81]. In einer randomisierten kontrollierten Studie wurde die Überlegenheit der Zweitlinientherapie mit Plasmaaustausch gegenüber einer Scheinbehandlung bei 22 Patienten mit steroidrefraktärem Schub einer MS oder idiopathischen inflammatorischen demyelinisierenden Erkrankung nachgewiesen [38]. In der untersuchten Gruppe befanden sich auch ein Patient mit NMOSD und 3 mit isolierter Myelitis. Im Folgenden wurde in weiteren retrospektiven Studien und Fallserien ein positiver Effekt des Plasmaaustausches bei NMOSD-Schüben bestätigt [82–89]. Meist wurde dieser als Zweitlinientherapie nach Versagen einer Steroidbehandlung eingesetzt, teilweise aber auch zusammen mit Steroiden als Erstlinientherapie [83, 84, 87]. Letztere Studien zeigten übereinstimmend, dass die Kombinationstherapie mit Plasmaaustausch und Steroiden der alleinigen Steroidbehandlung überlegen ist.

Neben der Eskalationstherapie bei Versagen einer Steroidbehandlung können Apheresetherapien nach den derzeitigen Konsensusempfehlungen [22, 75] bei der NMOSD auch als Erstlinientherapie eingesetzt werden, insbesondere wenn frühere Schübe gut auf Apherese bzw. schlecht auf Steroide respondierten. Zudem wurde in einer großen retrospektiven Studie in Deutschland gezeigt, dass Apheresebehandlungen in der Erstlinientherapie der isolierten Myelitis bei NMOSD der Hochdosissteroidgabe überlegen waren [90]. Generell scheint ein frühzeitiger Beginn der Apheresetherapie mit einem besseren klinischen Outcome bei inflammatorischen demyelinisierenden Erkrankungen assoziiert zu sein [91]. Daten von Bonnan et al. legen nahe, dass insbesondere ein Therapiebeginn in den ersten 5 Tagen mit einer höheren Rate an Komplettremissionen bei NMOSD einhergeht [92]. Schließlich zeigten mehrere Fallberichte, dass der Plasmaaustausch auch bei schweren NMOSD-Schüben in der Schwangerschaft erfolgreich eingesetzt werden kann [93, 94]. Er ist zur Schubtherapie sowohl bei AQP4-seropositiven als auch -negativen Personen wirksam [83, 85, 86] und kann daher bei beiden Patientengruppen eingesetzt werden.

Die Immunadsorption als alternatives Verfahren wurde bisher in einzelnen Fällen oder kleinen Fallserien bei steroidrefraktären NMOSD-Schüben untersucht und hatte ebenfalls im Großteil der erwachsenen Patienten und bei Kindern eine Verbesserung der Schubsymptomatik zu Folge [58, 95–100]. In einem Fall wurde der erfolgreiche Einsatz bei einem NMOSD-Schub in der Schwangerschaft berichtet [53].

Aus pathophysiologischen Gesichtspunkten wäre auch ein Einsatz der therapeutischen Apherese zur präventiven Intervalltherapie der NMOSD denkbar, dessen Wirksamkeit ist bisher jedoch nicht klar belegt. In einzelnen Fallberichten wurde der zyklische Plasmaaustausch zur Schubprävention bei NMOSD untersucht, allerdings wurde selbst unter Komedikation mit Steroiden und/oder Cyclophosphamid nur selten Schubfreiheit erreicht [101, 102]. Der Einsatz der Immunadsorption zur Intervalltherapie der NMOSD ist bisher in der Literatur nicht beschrieben.

Eingesetzte Verfahren der therapeutischen Apherese und Therapieschema

Sowohl der Plasmaaustausch als auch die Immunadsorption sind bei Schüben der NMOSD wirksam [103]. Vergleichende pros-

pektive Studien zwischen den verschiedenen Verfahren wurden bei NMOSD bisher nicht durchgeführt, die Immunadsorption wird v. a. dann eingesetzt, wenn Kontraindikationen für den Plasmaaustausch vorliegen, z. B. Volumenbelastung oder bekannte Überempfindlichkeitsreaktion.

Sowohl beim Plasmaaustausch als auch der Immunadsorption werden 5–7 Behandlungen, meist im Abstand von 2 Tagen, durchgeführt. Die NMOSD-Schubtherapie sollte erst gestoppt werden, wenn (Teil-)Remission erreicht ist, ggf. sind mehrere direkt aufeinanderfolgende Eskalationsschritte nötig, z. B. die nochmalige Durchführung von weiteren Behandlungen [90].

Empfehlung für die Praxis

Für die Behandlung akuter NMOSD-Schübe mit Plasmaaustausch oder Immunadsorption haben beide Verfahren einen Stellenwert in der klinischen Praxis. Bei gutem Ansprechen vorheriger Schübe auf eines der beiden Verfahren wird dessen primärer Einsatz empfohlen. Auch in der Eskalationstherapie des NMOSD-Schubes sollten Aphereseverfahren früh verwendet werden. Bereits wenige Tage Verzögerung können das Therapieansprechen vermindern.

Aufgrund fehlender, für MOG-IgG-seropositive Patienten stratifizierter Studien kann die Entscheidung für einen Plasmaaustausch oder eine Immunadsorption bei diesen nur individuell getroffen werden.

Für die Intervalltherapie der NMOSD mit Plasmaaustausch oder Immunadsorption können keine festen Empfehlungen ausgesprochen werden, eine individuelle Therapieentscheidung im therapeutischen Gesamtkonzept (ggf. z. B. ergänzend zu einer laufenden Immuntherapie) ist hier anzustreben.

III. Autoimmune Enzephalitiden

Kurze Beschreibung des Krankheitsbildes

Die antikörpervermittelte Enzephalitis stellt eine wichtige nicht-infektiöse Ursache entzündlicher Hirnerkrankungen dar und kann mit schweren neurologischen und neuropsychiatrischen Symptomen einhergehen. Die betroffenen neuronalen Antigene sind entweder intrazelluläre Strukturen oder Proteine der Synapse und Zelloberfläche. Während die Symptome zu Beginn häufig unspezifisch sind, kann die Erkrankung schnell voranschreiten und ein antikörperspezifisches klinisches Bild entwickeln. Die Krankheitszeichen reichen von Gedächtnis- und anderen kognitiven Defiziten, psychiatrischen Komplikationen, Anfällen und autonomer Dysfunktion bis hin zu Bewegungsstörungen. Im Fall einer paraneoplastischen Autoimmunenzephalitis liegt ein Tumor zugrunde.

Die Diagnosestellung basiert auf der klinischen Präsentation, dem differenzialdiagnostischen Ausschluss konkurrierender Ursachen, der Detektion der spezifischen Antikörper im Serum oder Liquor und MRT-Befunden (MRT: Magnetresonanztomographie), die auf einen entzündlichen Prozess hinweisen [104, 105].

Retrospektive Kohortenstudien der häufigsten Autoimmunenzephalitis, der Anti-NMDAR-Enzephalitis (NMDAR: N-Methyl-D-Aspartat-Rezeptor), ergaben eine deutliche Besserung der Symptome bei etwa 75 % der Patienten [106] – insbesondere, wenn die Therapie zeitnah angesetzt wurde und bei einer Paraneoplasie ein adäquates Tumormanagement stattfand [107]. Die

Kontrolle der Entzündungsreaktion und die mit der Reduktion des Antikörpertiters häufig einhergehende klinische Besserung gelten daher als die wichtigsten Therapieziele.

Indikation für die therapeutische Apherese

Die therapeutische Apherese ist Teil der Erstlinientherapie der autoimmunen Enzephalitis und wird häufig in Kombination mit hochdosierten Steroiden und i.v. Immunglobulinen (IVIG) eingesetzt. Während die neuronale Schädigung bei intrazellulär bindenden Antikörpern indirekt durch die zytotoxischen T-Zellen vermittelt wird, wirken Antikörper gegen Zelloberflächenantigene direkt pathologisch [108]. Gleichzeitig ist ein Rückgang des Antikörpertiters mit einer Besserung der klinischen Symptome verbunden [109]. Einerseits ergibt sich daraus eine pathophysiologisch motivierte Therapieindikation für die therapeutische Apherese. Zum anderen erklärt die Pathogenität der Oberflächenantikörper auch das bessere Ansprechen der Patienten mit Oberflächenantikörpern auf diese Therapieform [110]. Die therapeutische Apherese ist daher insbesondere für Autoimmunenzephalitiden mit Antikörpern gegen Zelloberflächenantigene geeignet. Hier existieren die meisten Erfahrungen für die Anti-NMDAR-Enzephalitis [111–114]. Während für intrazellulär bindende Antikörper aufgrund ausbleibender Therapieeffekte in bisherigen Studien keine Empfehlung ausgesprochen werden kann [110, 111], ist eine klinische Besserung bei intrazellulär-synaptischen Antigenen (beispielsweise im Fall von GAD-Antikörpern [GAD: Glutamatdecarboxylase]) durch frühe Immuntherapie möglich [110, 115, 116].

In bisherigen Studien wurde v. a. der Einsatz des Plasmaaustausches zur Behandlung der Autoimmunenzephalitis evaluiert. Die häufigste Indikation für diese Therapieentscheidung ist das unvollständige oder ausbleibende Ansprechen der Symptome auf Steroide, IVIG bzw. Antikonvulsiva, sowohl in Einzelfallstudien [115, 117] als auch in größeren Fallserien [110, 112, 118]. Gleichmaßen wurde die Apherese im Rahmen der immuntherapeutischen Erstbehandlung durchgeführt [110, 113, 119–121]. Eine weitere Indikation ist das Auftreten eines Rezidivs [110, 113, 118]. Die Entscheidung zur Apherese kann auch als alternative Behandlungsmethode zu Steroiden getroffen werden. In einem Fall wurden die Steroidbehandlung als mögliche Ursache einer Osteoporoseerkrankung ausgesetzt und ein Plasmaaustausch vorgenommen [122]. Ein zweiter Fall berichtet den erfolgreichen Einsatz des Plasmaaustausches als Alternative zu IVIG, Rituximab oder Cyclophosphamiden bei einer schwangeren Patientin [123]. Für die Immunadsorption gelten übereinstimmende Indikationen in der klinischen Anwendung [110, 111, 114, 118, 124].

Bereits vor der Beschreibung der Antikörper wurde die therapeutische Apherese bei Patienten mit paraneoplastischem Syndrom [125, 126] und nichtparaneoplastischer limbischer Enzephalitis [127] eingesetzt, deren klinisches Bild auf eine autoimmune Genese hindeuten. Ob der Einsatz der therapeutischen Apherese neben der angestrebten raschen Besserung des Krankheitsbildes in der Akutphase der Erkrankung auch das Langzeitoutcome verbessert, muss gegenwärtig offen bleiben.

Eingesetzte Verfahren der therapeutischen Apherese und Therapieschemata

Die therapeutische Apherese erfolgte in bisherigen Studien im Rahmen der Erstlinientherapie oder bei Nichtansprechen auf die Behandlung mit Steroiden, IVIG, auf eine antikonvulsive, anti-psychotische oder antimikrobielle Therapie, auf Immunsuppression und Tumormanagement (Chemotherapie, Strahlentherapie und Resektion). Therapieschemata und zeitliche Verläufe der Behandlung sind entsprechend der heterogenen Autoimmunenzephalitiden uneinheitlich. Etwa die Hälfte der Patienten erhielt eine begleitende oder ergänzende Immuntherapie, beispielsweise Steroide oder IVIG.

Plasmaaustausch. In der Mehrheit der Studien wurde das 1- bis 1,5-fache Plasmavolumen über 5–7 Zyklen behandelt (Spanne 4–28 Zyklen). Gelegentlich wurde die Durchführung von 2–3 konsekutiven Zyklen berichtet. Der Plasmaaustausch erfolgte jeden zweiten Tag bzw. 2- bis 3-mal pro Woche, nur vereinzelt an aufeinanderfolgenden Tagen oder mit abnehmender Frequenz über mehrere Wochen. Üblicherweise wird eine 4–5 %ige Albuminlösung als Substitution verwendet. Vereinzelt wurde die Umstellung auf FFP („fresh frozen plasma“) bei erhöhtem Blutungsrisiko während der Therapien berichtet.

Immunadsorption. Behandelt wurden das 1,5- bis 2,2-fache des Plasmavolumens bzw. 2000–2500 ml Plasma. Die Anzahl der Immunadsorptionen war heterogen und reichte von 3–10 Einzelbehandlungen. Eine Besserung der Symptome wurde – abhängig von der Studie – sowohl nach einem Median von 5–6 Behandlungen als auch nach 8–10 Behandlungen berichtet. Die Immunadsorption erfolgte, in Abhängigkeit vom Zentrum, täglich oder alle 2–3 Tage.

Empfehlung für die Praxis

Immunadsorption und Plasmaaustausch sind insbesondere für die schwer verlaufenden Autoimmunenzephalitiden, wie die NMDA-Rezeptor-Antikörper-Enzephalitis, ein wichtiger Bestandteil der Erstlinientherapie. Es sollte möglichst frühzeitig mit einem Aphereseverfahren begonnen werden, insbesondere um die pathophysiologisch relevanten Antikörper (v. a. gegen synaptische oder Oberflächenantigene) zu entfernen. Begleitende (Glukokortikoide) oder direkt anschließende Immuntherapien (IVIG) sind zu erwägen.

IV. Myasthenia gravis und Lambert-Eaton-Myasthenie-Syndrom

Kurze Beschreibung des Krankheitsbildes

Die Myasthenia gravis (MG) und das Lambert-Eaton-Myasthenie-Syndrom (LEMS) sind neurologische Autoimmunerkrankungen, die durch eine Störung der Signalübertragung zwischen Nerv und Muskel gekennzeichnet sind und zu einer unterschiedlich schweren belastungsabhängigen Muskelschwäche führen. Bei MG blockieren Autoantikörper die postsynaptischen Acetylcholinrezeptoren (AChR) an der motorischen Endplatte der quergestreiften Muskulatur. Bei 90 % der Patienten treten Antikörper gegen den Acetylcholinrezeptor auf, in 5 % der Fälle werden Antikörper gegen die muskelspezifische Kinase (MuSK) nachgewiesen, sodass zumindest 2 Varianten der MG vorliegen:

- die AChR-positive MG und
- die MuSK-positive MG.

Zunehmend werden Autoantikörper gegen weitere postsynaptische Proteine nachgewiesen, wie etwa das LRP4 („anti-low-density lipoprotein receptor related protein 4“, [128]), Antiagrin [129], Anti-Kollagen Q [130] oder Anticortactin [131], deren therapierelevante und prognostische Bedeutung noch nicht umfassend geklärt ist [132]. Mit einer Inzidenz von 2,3–2,7/100.000 und einer Prävalenz von 16,3–26,3/100.000 gehört die AChR-positive MG zu den seltenen Erkrankungen. Frauen sind häufiger betroffen als Männer, rund 10 % sind Kinder unter 16 Jahre. Die Prävalenz der MuSK-positiven MG wird mit 0,05–0,65/100.000 angegeben, sodass sie zu den sehr seltenen Erkrankungen gehört.

Die myasthenische Krise ist eine lebensbedrohliche Exazerbation im Verlauf einer MG, gekennzeichnet durch eine akute schwere Ateminsuffizienz bzw. Atemlähmung, einschließlich Beatmungspflichtigkeit sowie bulbäre Störungen und schwere allgemeine muskuläre Schwäche.

Das LEMS ist ebenfalls eine seltene neuromuskuläre Erkrankung, die durch Autoantikörper gegen präsynaptische spannungsgesteuerte Kalziumkanäle ausgelöst wird (VGKC-Antikörper). Das LEMS tritt in bis zu 60 % der Fälle paraneoplastisch auf. Die verbleibenden Fälle haben eine idiopathische autoimmune Ätiologie und sind häufig mit anderen Autoimmunerkrankungen vergesellschaftet [133].

Für Deutschland maßgebliche Therapieleitlinie

Die Grundlagen für eine symptomatische, immunsuppressive oder -modulierende Therapie der MG sind in den Leitlinien der DGN in einem Stufenschema zusammengefasst [134]. In der verlaufsmodifizierenden Therapie werden als Basistherapeutika neben symptomatisch wirkenden Acetylcholinesterasehemmern Glukokortikosteroide (GKS) und Azathioprin (alternativ als „off-label use“: Ciclosporin A, Methotrexat, Mykophenolatmofetil, Tacrolimus) empfohlen. Bei Versagen oder Unverträglichkeit werden in erster Linie Rituximab, ggf. andere monoklonale Antikörper, Eculizumab bei refraktärer AChR-positiver MG oder eine i.v. Cyclophosphamidpulstherapie eingesetzt.

Bei generalisierter MG ist eine therapeutische Apherese (Immunadsorption, Plasmaaustausch) als Interventionstherapie bei einer absehbar krisenhaften Verschlechterung sowie einer manifesten myasthenischen Krise indiziert. Daneben wurde die Apherese in besonderen Situationen, wie myasthenischen Krisen während der Schwangerschaft, sowie in Fällen mit therapierefraktären, schwer beeinträchtigenden und behindernden Symptomen eingesetzt [135–137]. Als alternative Interventionstherapie bei generalisierter MG sind hochdosierte IVIG bei krisenhafter myasthenischer Symptomatik Teil der Leitlinienempfehlung, deren Wirkungseintritt bei AChR-positiver MG zwar verzögert, deren Wirkung jedoch vergleichbar der von Aphereseverfahren eingeschätzt wird [138].

Zur Krisenintervention bei MuSK-positiven Patienten wurde die therapeutische Apherese ebenfalls empfohlen, wobei sich insbesondere der Plasmaaustausch als hochwirksam erwies und als Mittel der ersten Wahl gilt [139]. Der Einsatz der Immunadsorption bei MuSK-positiven Patienten ist noch nicht ausreichend untersucht.

Das idiopathische LEMS kann in der Regel gut mit einer medikamentösen immunsuppressiven Therapie mit GKS und Aza-

thioprin behandelt werden. Der erfolgreiche Einsatz der Immunadsorption ist vereinzelt beschrieben, aber nicht systematisch untersucht [140, 141].

Rationale für den Einsatz der therapeutischen Apherese

Die MG ist eine klassische autoantikörpervermittelte Erkrankung. Auch bei Patienten mit einem myasthenischen Syndrom ohne Antikörpernachweis geht man aufgrund des guten klinischen Ansprechens auf eine immunsuppressive Therapie oder die Apherese von einer antikörpervermittelten Pathogenese aus. Die Pathogenität der Antikörper konnte bereits früh am Tiermodell gezeigt werden [142]. Die rasche und effiziente Entfernung der pathogenen Autoantikörper und Immunkomplexe mittels therapeutischer Apherese bei myasthenischer Krise ist ein plausibler Therapieansatz und entsprechend der neurologischen Leitlinien indiziert [134, 143, 144]. Die Reduktion des AChR-Autoantikörpertiters durch Immunadsorption korreliert beim einzelnen Patienten sehr gut mit einer Verbesserung der Klinik, gemessen am Myastheniescore [16, 137, 145]. Interindividuell können gleiche Autoantikörpertiter jedoch zu völlig unterschiedlichen Schweregraden der MG führen [17, 137]. Durch die therapeutische Apherese wird die Autoantikörper- und Immunkonzentration im Intravasalraum unmittelbar reduziert. Es folgt eine gepulste Induktion der Antikörperumverteilung weg von der motorischen Endplatte mit nachfolgenden immunmodulatorischen Veränderungen [146, 147] als mögliche Erklärung dafür, dass der rasch eintretende Therapieeffekt der therapeutischen Apherese teilweise über Monate anhält [17, 148].

Indikation für die therapeutische Apherese als Teil der Akut- und Intensivtherapie

Die Immunadsorption und der Plasmaaustausch sind bei Patienten mit generalisierter MG und drohender oder manifester myasthenischer Krise indiziert sowie im Einzelfall bei besonderen Situationen mit instabiler Klinik (vor Thymektomie, als Dauertherapie bei schweren, chronischen Verläufen; [134]).

In kontrollierten Studien zum Einsatz des Plasmaaustausches bei MG wurden 84 Patienten mit mittel- bis hochgradiger Verschlechterung einer MG randomisiert und entweder mit IVIG, 1 g/kgKG, an 2 aufeinanderfolgenden Tagen oder 5-mal mit Plasmaaustausch (jeweils ein Plasmavolumen) behandelt. Beide Behandlungen führten zu einer vergleichbaren Verbesserung auf der quantitativen Myasthenia-gravis-Skala [138, 149]. Die Nachhaltigkeit der Verbesserung war in beiden Behandlungsgruppen ähnlich. In einer weiteren Fallserie von 72 Patienten wurde der Einsatz des Plasmaaustausches, der Immunadsorption und einer Kombination beider Apheresemethoden bei Patienten mit myasthenischer Krise untersucht. Die Immunadsorption alleine oder in Kombination mit Plasmaaustausch war mit einer schnelleren Besserung und einer kürzeren Krankenhausverweildauer assoziiert als ein Plasmaaustausch alleine. Die Immunadsorption erwies sich als signifikant nebenwirkungsärmer als der Plasmaaustausch, kann die Liegedauer verkürzen und zu einem besseren klinischen Ergebnis führen [3, 15, 150]. Auch bei pädiatrischen MG-Patienten wurde in Einzelfällen ein erfolgreicher Einsatz des Plasmaaustausches beschrieben [59, 151, 152].

Langzeittherapie mit intermittierender Immunadsorption bei der therapierefraktären MG

In seltenen therapierefraktären Fällen mit schwerer generalisierter MG kann die intermittierende Immunadsorption als Teil der Langzeittherapie zur Stabilisierung der neurologischen Rehabilitation bei MG-Patienten eingesetzt werden [143]. In einer retrospektiven Untersuchung wurden insgesamt 14 Betroffene im Durchschnitt über 6,4 Jahre 1-mal wöchentlich mit Immunadsorption behandelt. Die Anzahl der myasthenischen Krisen pro Jahr sank um 89 %, die der Krankenhausaufenthalte um 60 % [137]. Ähnliche Ergebnisse wurden in einer weiteren Studie an 13 Patienten erzielt [135]. Im Verlauf der intermittierenden Immunadsorption war auch eine Reduktion der medikamentösen Immunsuppression möglich, bei der Hälfte der Patienten konnte die Immunadsorption bei hinreichend stabilem klinischem Befund nach im Mittel 33 Monaten beendet werden.

Eingesetzte Verfahren der therapeutischen Apherese und Therapieschema

Der Plasmaaustausch wird seit den 1970er Jahren zur Therapie der MG eingesetzt. In der Regel werden 3–6 Behandlungen bzw. Austausche bis zur Stabilisierung durchgeführt. Für die Myasthenie werden häufig umtägige Behandlungsintervalle empfohlen. Die Empfehlungen zum Plasmaaustauschvolumen schwanken, meist wird das 1- bis 1,5-fache Patientenplasmavolumen jeden zweiten Tag bis zur Stabilisierung ausgetauscht [134]. Die vorübergehende Depletion von Gerinnungsfaktoren begrenzt die Behandlungsfrequenz beim Plasmaaustausch [30]. Multimorbide Patienten, insbesondere mit Herzerkrankungen, sollten aufgrund der möglichen Volumenbelastung kontinuierlich überwacht werden. Die Immunadsorption wird bei MG als vergleichbar wirksam angesehen und heute meist anstelle des klassischen Plasmaaustausches eingesetzt [134, 143, 144]. Die Behandlung der myasthenischen Krise scheint bei beiden Aphereseverfahren bereits mit Behandlungsvolumina unterhalb eines Plasmavolumens effektiv möglich zu sein. Bereits nach 2–3 Behandlungen mit einem Austausch von jeweils deutlich weniger als einem Plasmavolumen wurde eine Verbesserung der akuten klinischen Symptomatik beschrieben, bei entsprechend verringerten Nebenwirkungen [3, 140, 154, 155].

In einer randomisierten kontrollierten Studie erwies sich die Behandlung von MG-Patienten mit Immunadsorption als vergleichbar effektiv zum Plasmaaustausch, jedoch mit signifikant weniger Nebenwirkungen. Die Patienten erhielten im Mittel 3,5 Behandlungen, die Behandlungsvolumina betragen in beiden Gruppen 1,5 l [3].

Empfehlung für die Praxis

Die therapeutische Apherese (Immunadsorption, Plasmaaustausch) ist bei Patienten mit generalisierter MG und drohender bzw. manifester myasthenischer Krise indiziert. Zudem kann sie in Einzelfällen bei anderen therapierefraktären Situationen zur Stabilisierung labiler Verhältnisse (Langzeittherapie), in der Schwangerschaft oder vor der Thymektomie bei schwerer Myasthenie eingesetzt werden. Bei vergleichbar guter Wirksamkeit wird bei der Myasthenie die Immunadsorption vielfach aufgrund des signifikant besseren Nebenwirkungsprofils einer Plasmaaustauschbehandlung vorgezogen.

V. Immunneuropathien

Kurze Beschreibung der Krankheitsbilder

Immunneuropathien umfassen ein heterogenes Spektrum an Erkrankungen.

Die chronisch inflammatorische demyelinisierende Polyradikuloneuropathie (CIDP) ist eine chronische Variante und durch das subakute Auftreten symmetrischer, proximaler und distaler Paresen gekennzeichnet. Neben der CIDP sind eine Vielzahl weiterer chronischer Varianten definiert, die teilweise nur distale Paresen oder isolierte Sensibilitätsstörungen aufweisen, durch asymmetrische Paresen und/oder Sensibilitätsstörungen gekennzeichnet sind oder mit einem Paraprotein einhergehen [156].

Das Guillain-Barré-Syndrom (GBS) ist eine akute Polyradikuloneuritis mit Symptomprogredienz von unter 4 Wochen und monophasischem Verlauf [157]. Seine Inzidenz beträgt 1–2/100.000 [158–160]. Neben dem GBS in Form einer akuten inflammatorischen demyelinisierenden Polyradikuloneuropathie (AIDP) gibt es akute axonale Varianten und das Miller-Fisher-Syndrom. In Abgrenzung hierzu ist die multifokale motorische Neuropathie (MMN) zu nennen, eine ausschließlich motorische, asymmetrische Neuropathie mit Anti-Gangliosid-GM1-IgM-Antikörpern [161, 162].

Für Deutschland maßgebliche Therapieleitlinie

Zur Akuttherapie der CIDP sind Steroide, IVIG, 1 g/kgKG im 3- bis 4-wöchigen Intervall, oder der Plasmaaustausch hinsichtlich der klinischen Wirksamkeit über einen Behandlungszeitraum von 6 Wochen gleichwertig [163, 164]. Etwa zwei Drittel der Patienten sprechen auf die zuerst gewählte Therapie (64 % auf Steroide, 78 % auf IVIG und 56 % auf Plasmaaustausch) und ungefähr die Hälfte der primären Therapieversager auf die zweite Behandlungsmaßnahme an [165]. Glukokortikoide können oral (60–80 mg Prednisolonäquivalent für 4 Wochen mit anschließender Reduktion) oder als hochdosierte Pulstherapie verabreicht werden [166–169]. Die Wirksamkeit von IVIG bei der CIDP ist durch kontrollierte Studien [170], sowohl kurz- als auch mittelfristig über bis zu 48 Wochen, belegt [171]. Die IVIG wird besser toleriert als i.v. Methylprednisolon [172], jedoch bleiben mit Letzterem behandelte Patienten nach dem Absetzen länger beschwerdefrei [173].

Der therapeutische Goldstandard zur Therapie des GBS sind Plasmaaustausch und IVIG [164, 174]. Die Wirksamkeit der IVIG zur Behandlung des GBS ist etabliert, und entsprechende Präparate sind zugelassen [175]. Das etablierte Behandlungsprotokoll sieht eine Dosis von 0,4 g/kgKG an 5 aufeinanderfolgenden Tagen vor [175, 176].

Neuropathien mit IgG- oder IgA-Paraprotein bei monoklonaler Gammopathie unklarer Signifikanz (MGUS) werden analog zur CIDP behandelt [164, 177]. Etwa 40 % der Patienten mit einer IgG-MGUS profitierten von einer Therapie mit IVIG [178], mit IgM-Paraprotein assoziierte Neuropathien sprechen schlechter auf die Standardtherapie an [179, 180]. Patienten mit IgM-Antikörpern gegen myelinassoziertes Glykoprotein (Anti-MAG) können von einer Therapie mit Rituximab profitieren [181], diese Beobachtung konnte jedoch in der Folgestudie nicht reproduziert werden [182]. In Einzelfallberichten wurden zudem therapeutische Effekte einer Stammzelltransplantation bei the-

rapierrefraktären MGUS-assoziierten Neuropathien beschrieben [183, 184].

Rationale und Indikation für die therapeutische Apherese

Chronische inflammatorische demyelinisierende Polyradikuloneuropathie. Der Plasmaaustausch kann zur Akuttherapie der CIDP eingesetzt werden, insbesondere bei schweren Verläufen [185, 186]. In 2 randomisierten, doppelblinden plazebokontrollierten Studien der Evidenzklasse I, mit jedoch kurzer Laufzeit, wurde demonstriert, dass der Plasmaaustausch dem Scheinaustausch überlegen ist, mit Ansprechraten zwischen 33 % und 80 % [186, 187]. Im Crossoverdesign erhielten Patienten 10 Plasma- bzw. Scheinaustausche über 1 Monat, gefolgt von einer 5-wöchigen Auswaschphase [187]. Von denjenigen Patienten, welche die Plasmaaustauschtherapie vollständig durchführten, erreichten 80 % eine nachhaltige Verbesserung der neurologischen Defizite, zumeist 3–6 Tage nach Initiierung des Plasmaaustausches. Nur in einer Studie wurden bei der CIDP die Standardtherapien IVIG und Plasmaaustausch direkt verglichen [188]. Dabei erhielten 20 Patienten entweder IVIG oder Plasmaaustausch für 6 Wochen, gefolgt von einer 6-wöchigen Auswaschphase und danach der entsprechend anderen Therapie. Es ergab sich in beiden Gruppen eine Verbesserung der neurologischen Defizite, jedoch ohne signifikanten Gruppenunterschied.

In einer retrospektiven Analyse von 105 Patienten wurde sowohl für Plasmaaustausch als auch IVIG eine Langzeitwirkung bei CIDP nachgewiesen, bei leicht höherer Komplikationsrate unter Plasmaaustausch. Unter diesem ergab sich nach kurzzeitiger klinischer Verbesserung bei 50–67 % der Patienten innerhalb von Wochen bis Monaten ein Rezidiv, was eine Wiederholung des Plasmaaustausches bzw. eine alternative Therapie notwendig machte [189]. Patienten mit einem kurzen klinischen Verlauf oder einer primär demyelinisierenden Neuropathie ohne axonalen Schaden profitieren am ehesten vom Plasmaaustausch [187, 190]. Die Resultate einer rezenten prospektiven randomisierten Pilotstudie mit 20 Patienten suggerieren eine ähnliche Wirksamkeit von Immunabsorption und Plasmaaustausch bei CIDP [191]. Die Autoren einer kleinen nicht kontrollierten, nicht verblindeten Studie sahen die Immunadsorption als Alternative für Patienten, die auf die erste Therapie nicht ansprechen [192].

Guillain-Barré-Syndrom. Auch beim GBS wurde die Wirksamkeit von IVIG und Plasmaaustausch in zahlreichen Studien eindeutig belegt [160, 174, 193–206]. Es liegen 2 kontrollierte Studien zum Plasmaaustausch vor [203, 204]. Dieser beschleunigt das Wiedererlangen der Gehfähigkeit, verkürzt in schweren Fällen die Zeitdauer der Beatmungspflichtigkeit und reduziert zudem den Anteil der beatmungspflichtigen Patienten. Hinsichtlich der Langzeitprognose erhöht er den Anteil der Patienten, welche die volle Muskelkraft zurückerlangen, und reduziert den Patientenanteil mit noch nach 1 Jahr bestehenden schweren Lähmungen [160]. Am effizientesten ist der Plasmaaustausch, wenn er in den ersten 7 Tagen nach dem Auftreten motorischer Symptome begonnen wird – nichtsdestotrotz profitierten in derselben Studie Patienten auch noch bis zu 30 Tage nach Erkrankungsbeginn [207]. Der positive Effekt des Plasmaaustausches ist unabhängig von der Erkrankungsschwere, so konnte dessen Nutzen auch beim milden GBS im Vergleich zur supportiven Therapie gezeigt

werden [193]. Im Jahr 1992 wurden IVIG als alternative Therapie beim GBS eingeführt [208]. Ein Vergleich der beiden Therapieoptionen in 2 randomisierten Studien ergab eine weitgehend gleichwertige Wirksamkeit [208, 209]. Werden IVIG in den ersten beiden Wochen der Erkrankung begonnen, ist der therapeutische Effekt ähnlich dem des Plasmaaustausches; eine Therapie mit IVIG wird jedoch eher abgeschlossen. Es gibt keine Evidenz dafür, dass der Plasmaaustausch nach einer IVIG-Therapie einen zusätzlichen Nutzen erbringt [176, 196, 208, 210–215]. Hinsichtlich der Immunadsorption beim GBS ist die Datenlage dünn; die Resultate einiger retrospektiver Analysen suggerieren deren Wirksamkeit [216, 217]. In einer retrospektiven Studie wurden bezüglich des Outcomes im Vergleich zwischen Plasmaaustausch, Immunadsorption über den Liganden Tryptophan und IVIG keine Unterschiede gefunden [218]. Ebenso schien die Immunadsorption über Tryptophan in einer weiteren retrospektiven Analyse eine ähnliche Wirksamkeit aufzuweisen wie Plasmaaustausch und Doppelfiltrationsplasmapherese, wobei in der Gruppe mit Immunadsorption die wenigsten Nebenwirkungen berichtet wurden [219]. Studien mit höherem Evidenzgrad zum Einsatz der Immunadsorption liegen jedoch bislang nicht vor.

Paraproteinämische Neuropathie. In einer doppelblinden, plazebokontrollierten Studie wurden 39 Patienten mit MGUS vom IgG-, IgA- oder IgM-Typ einem Plasmaaustausch oder einer Scheinwäsche zugeführt (2- oder 3-mal pro Woche; [220]). Insbesondere Patienten mit einer IgG- oder IgA-Gammopathie profitierten vom Plasmaaustausch. Untersucht wurden bisher jedoch nur die Kurzzeiteffekte, der therapeutische Nutzen konnte bislang nur hinsichtlich motorischer Defizite gezeigt werden. Weitere Untersuchungen sind notwendig [221].

Eingesetzte Verfahren der therapeutischen Apherese und Therapieschemata

Der therapeutische Effekt des Plasmaaustausches beruht auf der Entfernung von pathogenen humoralen Faktoren, wie Immunglobulinen, Autoantikörpern, inflammatorischen Zytokinen oder Komplement. Ein Austausch entfernt 3–4 l Plasmavolumen und reduziert das intravasculäre IgG um etwa 45 %, 3–5 Separationen um ungefähr 90 % [189]. Die erforderliche Zahl der Separationen wurde in 2 randomisierten, kontrollierten Studien beim GBS untersucht: Um die Erkrankung bei klinisch nur gering betroffenen Patienten zu verkürzen, reichten 2 Separationen aus, wohingegen für Patienten mit moderater bis schwerer klinischer Beteiligung 4 Separationen adäquat erschienen – weitere Separationen hingegen brachten keinen zusätzlichen Nutzen [221].

In aller Regel werden bei der CIDP analog zum GBS 4 Einzelbehandlungen eines Plasmaaustausches durchgeführt [221]. Eine Dauertherapie der CIDP mit Plasmaaustausch bleibt schwerwiegenden Verlaufsformen vorbehalten. Patienten mit milder oder moderater Symptomatik, die ambulant behandelt werden, profitieren von 2 oder 3 Plasmaaustauschen pro Woche über eine Zeit von 2–3 Wochen, gefolgt von einer 3-wöchigen Phase eines 1- bis 2-mal wöchentlich erfolgenden Plasmaaustausches [189].

Die Ergebnisse einer Studie zum GBS suggerieren, dass der Plasmaaustausch mit kontinuierlichem Fluss gegenüber einer intermittierenden Technik zu bevorzugen ist [203, 207], dies konnte jedoch nicht reproduziert werden [222, 223]. Die Resultate einer älteren randomisierten Studie legen nahe, dass Albumin mit

Gelatine (alternativ Kolloid oder Kristalloid) dem FFP (gefrorenes Frischplasma) vorgezogen werden sollte [222].

Empfehlung für die Praxis

Zusammenfassend wurde in mehreren kontrollierten Studien sowohl für das GBS als auch die CIDP zweifelsfrei die Wirksamkeit des Plasmaaustausches, im Vergleich zum Scheinaustausch, bestätigt. Für die Immunadsorption ist eine ähnliche Wirksamkeit anzunehmen, bei wahrscheinlich weniger Komplikationen. Dennoch muss die Entscheidung für Plasmaaustausch, Immunadsorption oder IVIG weiterhin individuell nach Verfügbarkeit, Gesamtsituation des Patienten und zu erwartenden Nebenwirkungen getroffen werden, bis weitere Daten vorliegen [164]. Auch bei paraproteinämischen Neuropathien ist der Plasmaaustausch dem Scheinaustausch überlegen.

Bei Immunneuropathien – insbesondere den akuten Verlaufsformen – muss im klinischen Alltag zwischen einer Therapie mit IVIG oder Plasmaaustausch/Immunadsorption entschieden werden. Bei der CIDP sind IVIG und der Plasmaaustausch (im Crossoverdesign getestet) weitgehend gleichwertig; auch beim GBS bleibt die Entscheidung, ob Plasmaaustausch oder IVIG eingesetzt werden, eine Einzelfallentscheidung. Laufende Studien werden zeigen, inwieweit Subgruppen der Immunneuropathien, wie z. B. antikörperpositive oder axonale Varianten von der einen oder anderen Therapie besser profitieren.

Literatur

1. Schwartz J, Padmanabhan A, Aui N et al (2016) Guidelines on the use of therapeutic apheresis in clinical practice – evidence-based approach from the writing committee of the American Society for Apheresis: the seventh special issue. *J Clin Apher* 31:149–162 (Suppl. 163–338)
2. Boser M, Kielstein J (2016) Plasmaaustausch – „It's time for a change in plasma exchange“. *Dial Aktuell* 20(10):497–500
3. Köhler W, Bucka C, Klingel R (2011) A randomized and controlled study comparing immunoadsorption and plasma exchange in myasthenic crisis. *J Clin Apher* 26:347–355
4. Heigl F, Hettich R, Arendt R et al (2013) Immunoadsorption in steroid-refractory multiple sclerosis: clinical experience in 60 patients. *Atheroscler Suppl* 14:167–173
5. Heigl F, Hettich R (2015) Behandlung der steroidrefraktären Multiplen Sklerose. Einsatzgebiet der therapeutischen Apherese. *Dial Aktuell* 19(4):198–206
6. Krankheitsbezogenes Kompetenznetz Multiple Sklerose (2018) Qualitätshandbuch MS/NMOSD. Empfehlungen zur Therapie der Multiplen Sklerose/Neuromyelitis-optica-Spectrum-Erkrankungen. <http://www.kompetenznetz-multiplesklerose.de>. Zugriffen: 31.10.2018
7. Koessler J, Kobsar A, Kuhn S et al (2015) The effect of immunoadsorption with the immusorba TR-350 on coagulation compared to plasma exchange. *Vox Sang* 108:46–21
8. Cheng C, Hendrickson J, Tormey C, Sidu D (2017) Therapeutic plasma exchange and its impact on drug levels. An ACLPS critical review. *Am J Clin Pathol* 148:190–198
9. Lemaire A, Parquet N, Galicier L et al (2017) Plasma exchange in the intensive care unit: technical aspects and complications. *J Clin Apher*. <https://doi.org/10.1002/jca.21529>
10. McGuckin S, Westwood J, Webster H et al (2014) Characterization of the complications associated with plasma exchange for thrombotic thrombocytopenic purpura and related thrombotic microangiopathic anaemias: a single institution experience. *Vox Sang* 106:116–166

11. Álvarez M, Luis-Hidalgo M, Bracho MA et al (2016) Transmission of human immunodeficiency virus type-1 by freshfrozen plasma treated with methylene blue and light. *Transfusion* 56(4):831–836
12. Hauser L, Roque-Afonso AM, Beylouné A et al (2014) Hepatitis E transmission by transfusion of intercept blood system-treated plasma. *Blood* 123:796–797
13. Hewitt P, Ijaz S, Brailsford S et al (2014) Hepatitis E virus in blood components: a prevalence and transmission study in southeast England. *Lancet* 384:1766–1773
14. Zöllner S, Pablik E, Druml W et al (2014) Fibrinogen reduction and bleeding complications in plasma exchange, immunoadsorption and a combination of the two. *Blood Purif* 38:160–166
15. Schneider-Gold C, Krenzer M, Klinker E et al (2016) Immunoadsorption versus plasma exchange versus combination for treatment of myasthenic deterioration. *Ther Adv Neurol Disord* 9(4):297–303
16. Klingel R, Heibges A, Fassbender C (2009) Plasma exchange and immunoadsorption for autoimmune neurologic disorders – current guidelines and future perspectives. *Atheroscler Suppl* 10(5):129–132
17. Grob D, Simpson D, Mitsumoto H et al (1995) Treatment of myasthenia gravis by immunoadsorption of plasma. *Neurology* 45:338–344
18. Fassbender C, Heibges A (2013) Therapeutische Apherese – Kostenerstattung in Deutschland. *Dial Aktuell* 17(10):531–534
19. INEK-Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus (2018) G-DRG-System (www.g-drg.de)
20. Kribben A, Lütkes P, Müller H (2004) Kostenkalkulation für die Dialyse und andere Therapieverfahren in der Nephrologie. *Krankenhaus* 5:356–363
21. Petersen G, Wittmann R, Arndt V et al (2014) Epidemiologie der Multiplen Sklerose in Deutschland. *Nervenarzt* 85(8):990–998
22. Gold R (2012) Diagnose und Therapie der Multiplen Sklerose. In: Diener & Weimar Hrsg. Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie der Deutschen Gesellschaft für Neurologie. Stuttgart, New York: Thieme, September. <https://www.dgn.org/leitlinien/2333-ll-31-2012-diagnose-und-therapie-der-multiplen-sklerose>. Zugegriffen: 30. Juni 2018
23. Novotna M, Solán M, Zeid N et al (2015) Poorly relapse recovery affects onset of progressive disease course in multiple sclerosis. *Neurology* 85(8):722–729
24. Frohman EM, Racke MK, Raine CS (2006) Multiple sclerosis – the plaque and its pathogenesis. *N Engl J Med* 354:942–955
25. Meinl E, Derfuss T, Krumbholz M, Pröbstel AK, Hohlfeld R (2011) Humoral autoimmunity in multiple sclerosis. *J Neurol Sci* 306:180–182
26. Hemmer B, Kerschensteiner M, Korn T (2015) Role of the innate and adaptive immune response in the course of multiple sclerosis. *Lancet Neurol* 14:406–419
27. 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* 47:707–717
28. Keegan M, König F, McClelland R, Bruck W, Morales Y, Bitsch A et al (2005) Relation between humoral pathological changes in multiple sclerosis and response to therapeutic plasma exchange. *Lancet* 366(9485):579–582
29. Stork L, Ellenberger D, Reißbarth T, Friede T, Lucchinetti CL, Brück W, Metz I (2018) Differences in the response to apheresis therapy of patients with 3 histopathologically classified immunopathological patterns of multiple sclerosis. *JAMA Neurol* 75(4):428–435
30. Hauser SL, Waubant E, Arnold DL, Vollmer T, Antel J, Fox RJ, Bar-Or A, Panzara M, Sarkar N, Agarwal S, Langer-Gould A, Smith CH, HERMES Trial Group (2008) B-cell depletion with rituximab in relapsing-remitting multiple sclerosis. *N Engl J Med* 358(7):676–688
31. Hauser SL, Bar-Or A, Comi G, Giovannoni G, Hartung HP, Hemmer B, Lublin F, Montalban X, Rammohan KW, Selmaj K, Traboulsee A, Wolinsky JS, Arnold DL, Klingenschmitt G, Masterman D, Fontoura P, Belachew S, Chin P, Mairon N, Garren H, Kappos L, OPERA I and OPERA II Clinical Investigators (2017) Ocrelizumab versus interferon beta-1a in relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 376(3):221–234
32. Montalban X, Hauser SL, Kappos L, Arnold DL, Bar-Or A, Comi G, de Seze J, Giovannoni G, Hartung HP, Hemmer B, Lublin F, Rammohan KW, Selmaj K, Traboulsee A, Sauter A, Masterman D, Fontoura P, Belachew S, Garren H, Mairon N, Chin P, Wolinsky JS, ORATORIO Clinical Investigators (2017) Ocrelizumab versus placebo in primary progressive multiple sclerosis. *N Engl J Med* 376(3):209–220
33. Klingel R, Heibges A, Fassbender C (2013) Neurologic diseases of the central nervous system with pathophysiologically relevant autoantibodies – perspectives for immunoadsorption. *Atheroscler Suppl* 14:161–165
34. Ehler J, Koball S, Sauer M et al (2015) Response to therapeutic plasma exchange as a rescue treatment in clinically isolated syndromes and acute worsening of multiple sclerosis: a retrospective analysis of 90 patients. *PLoS ONE*. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0134583>
35. Schilling S, Linker R, König F et al (2006) Plasmaaustausch bei steroidresistenten Multiple Sklerose Schüben – Klinische Erfahrungen an 16 Patienten. *Nervenarzt* 77:430–438
36. Schröder A, Fischer M, Meyer C et al (2009) Plasmapherese in der Eskalationstherapie der Multiplen Sklerose: Verlaufsbeobachtung an 35 Patienten. *Aktuelle Neurol* 36:105–110
37. Trebst C, Reising A, Kielstein J et al (2009) Plasma exchange therapy in steroid unresponsive relapses in patients with multiple sclerosis. *Blood Purif* 28:108–115
38. Weinschenker BG, O'Brien PC, Petterson TM et al (1999) A randomized trial of plasma exchange in acute central nervous system inflammatory demyelinating disease. *Ann Neurol* 46:878–886
39. Hoffmann F, Kraft A, Heigl F et al (2015) Tryptophan-Immunoabsorption bei Multipler Sklerose und Neuromyelitis optica. Therapieoption bei akuten Schüben in der Schwangerschaft und Stillphase. *Nervenarzt* 86:179–186
40. Koziolok M, Tampe D, Bähr M et al (2012) Immunoadsorption therapy in patients with multiple sclerosis with steroidrefractory optical neuritis. *J Neuroinflammation* 9:80
41. Mauch E, Zwanzger J, Hettich R et al (2011) Immunoadsorption bei steroidrefraktärem Schub der Multiplen Sklerose. *Nervenarzt* 82:1590–1595
42. Schimrigk S, Adibi I, Eberl A et al (2012) Immunoadsorption zur Eskalation der Schubtherapie bei MS. *Aktuelle Neurol* 39:174–179
43. Schimrigk S, Faiss J, Köhler W et al (2016) Escalation therapy of steroid refractory multiple sclerosis relapse with tryptophan immunoadsorption – observational multicenter study with 147 patients. *Eur Neurol* 75:300–306
44. Trebst C, Bronzlik P, Kielstein J et al (2012) Immunoadsorption therapy for steroid-unresponsive relapses in patients with multiple sclerosis. *Blood Purif* 33:1–6
45. De Masi R, Accoto S, Orlando S et al (2015) Dramatic recovery of steroid-refractory relapsed multiple sclerosis following fingolimod discontinuation using selective immune adsorption. *BMC Neurol* 15:125
46. Dorst J, Kunz M, Vintonyak O, Senel M, Rau D, Fathinia P, Hansel A, Endruhn S, Fangerau T, Taranu D, Gastl R, Jesse S, Schuster J, Ludolph AC, Tümani H (2016) Immunoadsorption with regenerating columns in treatment of steroid refractory relapse in multiple sclerosis and optic neuritis. *J Mult Scler (Foster City)* 3:2. <https://doi.org/10.4172/2376-0389.1000178>
47. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) – Ständige Kommission Leitlinien (2018) S2e Leitlinie: Optikusneuritis; AWMF-Register Nr. 045-010; Stand 31.03.2018. <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/045-010.html>. Zugegriffen: 12. Sept. 2018
48. Sutton D, Nair R, Rock G et al (1989) Complications of plasma exchange. *Transfusion* 29(2):121–127
49. Hellwig K, Haghikia A, Rockhoff M et al (2012) Multiple sclerosis and pregnancy: experience from a nationwide database in Germany. *Ther Adv Neurol Disord* 5(5):247–253
50. Park-Wyllie L, Mazzotta P, Pastuszak A et al (2000) Birth defects after maternal exposure to corticosteroids: prospective cohort study and meta-analysis of epidemiological studies. *Teratology* 62(6):385–392

51. Smets I, Deun L, Bohyn C et al (2017) Corticosteroids in the management of acute multiple sclerosis exacerbations. *Acta Neurol Belg*. <https://doi.org/10.1007/s13760-017-0772-0>
52. Gur C, Diav-Citrin O, Shechtman S et al (2004) Pregnancy outcome after first trimester exposure to corticosteroids: a prospective controlled study. *Reprod Toxicol* 18(1):93–101
53. Hoffmann F, Kraft A, Heigl F et al (2018) Tryptophan immunoadsorption during pregnancy and breastfeeding in patients with acute relapse of multiple sclerosis and neuromyelitis optica. *Ther Adv Neurol Disord* 11:1–12
54. Marson P, Gervasi MT, Tison T et al (2015) Therapeutic apheresis in pregnancy: general considerations and current practice. *Transfus Apher Sci* 53:256–261
55. Narula S, Hopkins S, Banwell B (2015) Treatment of pediatric multiple sclerosis. *Curr Treat Options Neurol*. <https://doi.org/10.1007/s11940-014-0336-z>
56. Waldman A, Ghezzi A, Bar-Or A, Mikaeloff Y, Tardieu M, Banwell B (2014) Multiple sclerosis in children: an update on clinical diagnosis, therapeutic strategies, and research. *Lancet Neurol* 13(9):936–948
57. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)-Ständige Kommission Leitlinien (2016) S1 Leitlinie: Pädiatrische Multiple Sklerose; AWMF-Register Nr. 022/014 Stand 01/2016. http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/022-014_S1_Multiple-Sklerose_Kinderalter_2016-02.pdf. Zugegriffen: 3. März 2016
58. Koziolok M, Mühlerhaus J, Friede T et al (2013) Therapeutic apheresis in pediatric patients with acute CNS inflammatory demyelinating disease. *Blood Purif* 36:92–97
59. Paglialonga F, Schmitt C, Shroff R et al (2015) Indications, technique, and outcome of therapeutic apheresis in European pediatric nephrology units. *Pediatr Nephrol* 30(1):103–111
60. Clifford DB, De Luca A, Simpson DM et al (2010) Natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy in patients with multiple sclerosis: lessons from 28 cases. *Lancet Neurol* 4:438–446
61. Wenning W, Haghighi A, Laubenberger J et al (2009) Treatment of progressive multifocal leukoencephalopathy associated with natalizumab. *N Engl J Med* 361(11):1075–1108
62. Landi D, Rossi N, Zagaglia S et al (2017) No evidence of beneficial effects of plasma-apheresis in natalizumab-associated PML. *Neurology* 88:1144–1152
63. Pitarokoili K, Gold R (2018) Ziel der PML-Behandlung: die immunologische Balance erhalten. *Kommentar. Info Neurol Psychiatr* 20(1):18
64. Jarius S, Wildemann B, Paul F (2014) Neuromyelitis optica: clinical features, immunopathogenesis and treatment. *Clin Exp Immunol* 176:149–164
65. Kremer L, Mealy M, Jacob A et al (2014) Brainstem manifestations in neuromyelitis optica: a multicenter study of 258 patients. *Mult Scler* 20:843–847
66. Lennon VA, Wingerchuk DM, Kryzer TJ et al (2004) A serum autoantibody marker of neuromyelitis optica: distinction from multiple sclerosis. *Lancet* 364:2106–2112
67. Jarius S, Wildemann B (2010) AQP4 antibodies in neuromyelitis optica: diagnostic and pathogenetic relevance. *Nat Rev Neurol* 6:383–392
68. Zekeridou A, Lennon VA (2015) Aquaporin-4 autoimmunity. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2:e110
69. Wingerchuk DM, Banwell B, Bennett JL et al (2015) International consensus diagnostic criteria for neuromyelitis optica spectrum disorders. *Neurology* 85:177–189
70. Mader S, Gredler V, Schanda K et al (2011) Complement activating antibodies to myelin oligodendrocyte glycoprotein in neuromyelitis optica and related disorders. *J Neuroinflammation* 8:184
71. Zamvil SS, Slavin AJ (2015) Does MOG Ig-positive AQP4-seronegative opticospinal inflammatory disease justify a diagnosis of NMO spectrum disorder? *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2:e62
72. Jarius S, Paul F, Aktas O et al (2018) MOG encephalomyelitis: international recommendations on diagnosis and antibody testing. *J Neuroinflammation* 15(1):134
73. Sellner J, Boggild M, Clanet M et al (2010) EFNS guidelines on diagnosis and management of neuromyelitis optica. *Eur J Neurol* 17:1019–1032
74. Trebst C, Berthele A, Jarius S et al (2011) Diagnostik und Therapie der Neuromyelitis optica: Konsensusempfehlungen der Neuromyelitis optica Studiengruppe. *Nervenarzt*. <https://doi.org/10.1007/s00115-010-3192-4>
75. Trebst C, Jarius S, Berthele A et al (2014) Update on the diagnosis and treatment of neuromyelitis optica: recommendations of the Neuromyelitis Optica Study Group (NEMOS). *J Neurol* 261:1–16
76. Bonnan M, Cabre P (2012) Plasma exchange in severe attacks of neuromyelitis optica. *Mult Scler Int*. <https://doi.org/10.1155/2012/787630>
77. Takeshita Y, Obermeier B, Cotleur AC et al (2016) Effects of neuromyelitis optica-IgG at the blood brain barrier in vitro. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 4(1):e311
78. Jarius S, Ruprecht K, Wildemann B et al (2012) Contrasting disease patterns in seropositive and seronegative neuromyelitis optica: a multicentre study of 175 patients. *J Neuroinflammation* 9:14
79. Kleiter I, Gold R (2016) Present and future therapies in neuromyelitis optica spectrum disorders. *Neurotherapeutics* 13:70–83
80. Aguilera AJ, Carlow TJ, Smith KJ, Simon TL (1985) Lymphocytapheresis in Devic's syndrome. *Transfusion* 25:5456
81. Konttinen YT, Kinnunen E, von Bonsdorff M et al (1987) Acute transverse myelopathy successfully treated with plasmapheresis and prednisone in a patient with primary Sjogren's syndrome. *Arthritis Rheum* 30:339–344
82. Watanabe S, Nakashima I, Mitsu T et al (2007) Therapeutic efficacy of plasma exchange in NMO-IgG-positive patients with neuromyelitis optica. *Mult Scler* 13:128–132
83. Bonnan M, Valentino R, Olindo S, Mehdaoui H, Smadja D, Cabre P (2009) Plasma exchange in severe spinal attacks associated with neuromyelitis optica spectrum disorder. *Mult Scler* 15:487–492
84. Merle H, Olindo S, Jeannin S et al (2012) Treatment of optic neuritis by plasma exchange (add-on) in neuromyelitis optica. *Arch Ophthalmol* 130:858–862
85. Magana SM, Keegan BM, Weinschenker BG et al (2011) Beneficial plasma exchange response in central nervous system inflammatory demyelination. *Arch Neurol* 68:870–878
86. Lim YM, Pyun SY, Kang BH, Kim J, Kim KK (2013) Factors associated with the effectiveness of plasma exchange for the treatment of NMO-IgG-positive neuromyelitis optica spectrum disorders. *Mult Scler* 19:1216–1218
87. Abboud H, Petrak A, Mealy M, Sasidharan S, Siddique L, Levy M (2016) Treatment of acute relapses in neuromyelitis optica: steroids alone versus steroids plus plasma exchange. *Mult Scler* 22:185–192
88. Kim SH, Kim W, Huh SY, Lee KY, Jung IJ, Kim HJ (2013) Clinical efficacy of plasma-apheresis in patients with neuromyelitis optica spectrum disorder and effects on circulating anti-aquaporin-4 antibody levels. *J Clin Neurol* 9:3642
89. Deschamps R, Gueguen A, Parquet N et al (2016) Plasma exchange response in 34 patients with severe optic neuritis. *J Neurol* 263:883–887
90. Kleiter I, Gahlen A, Borisow N et al (2016) Neuromyelitis optica: evaluation of 871 attacks and 1153 treatment courses. *Ann Neurol* 79:206–216
91. Lufriu S, Castillo J, Blanco Y et al (2009) Plasma exchange for acute attacks of CNS demyelination: predictors of improvement at 6 months. *Neurology* 73:949–953
92. Bonnan M, Valentino R, Debeugny S et al (2018) Short delay to initiate plasma exchange is the strongest predictor of outcome in severe attacks of NMO spectrum disorders. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 89:346–351
93. Jurewicz A, Selmaj K (2015) Relapse of neuromyelitis optica during pregnancy – treatment options and literature review. *Clin Neurol Neurosurg* 130:159–161
94. Rubio Tabares J, Amaya Gonzalez PF (2016) Plasma exchange therapy for a severe relapse of Devic's disease in a pregnant woman: a case report and concise review. *Clin Neurol Neurosurg* 148:88–90
95. Kobayashi M, Nanri K, Taguchi T et al (2015) Immunoadsorption therapy for neuromyelitis optica spectrum disorders long after the acute phase. *J Clin Apher* 30:43–45
96. Faissner S, Nikolayczik J, Chan A et al (2016) Immunoadsorption in patients with neuromyelitis optica spectrum disorder. *Ther Adv Neurol Disord* 9(4):281–286

97. Yasuda T, Mikami T, Kawase Y (2015) Efficacy of tryptophan immunoadsorption plasmapheresis for neuromyelitis optica in two cases. *Ther Apher Dial* 19:411–412
98. Mauch E, Zwanzger J, Hettich R, Fassbender C, Klingel R, Heigl F (2011) Immunoadsorption for steroid-unresponsive multiple sclerosis-relapses: clinical data of 14 patients. *Nervenarzt* 82:1590–1595
99. Kohsaka M, Tanaka M, Tahara M, Araki Y, Mori S, Konishi T (2010) A case of subacute myelitis with anti-aquaporin 4 antibody after thymectomy for myasthenia gravis: review of autoimmune diseases after thymectomy. *Rinsho Shinkeigaku* 50:111–113
100. Arai M (2009) Relapsing transverse myelitis with anti-aquaporin 4 seropositivity: possible beneficial effects of ciclosporin. *Rinsho Shinkeigaku* 49:48–51
101. Miyamoto K, Kusunoki S (2009) Intermittent plasmapheresis prevents recurrence in neuromyelitis optica. *Ther Apher Dial* 13:505–508
102. Khatri BO, Kramer J, Dukic M, Palencia M, Verre W (2012) Maintenance plasma exchange therapy for steroid-refractory neuromyelitis optica. *J Clin Apher* 27:183–192
103. Kleiter I, Gahlen A, Borisow N et al (2018) Apheresis therapies for NMOSD attacks: a retrospective study of 207 therapeutic interventions. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 5:e504. <https://doi.org/10.1212/NXI.0000000000000504>
104. Graus F et al (2016) A clinical approach to diagnosis of autoimmune encephalitis. *Lancet Neurol* 15(4):391–404
105. Heine J, Prüss H, Bartsch T, Ploner CJ, Paul F, Finke C (2015) Imaging of autoimmune encephalitis – relevance for clinical practice and hippocampal function. *Neuroscience* 309:68–83
106. Dalmau J et al (2008) Anti-NMDA-receptor encephalitis: case series and analysis of the effects of antibodies. *Lancet Neurol* 7(12):1091–1098
107. Titulaer MJ et al (2013) Treatment and prognostic factors for long-term outcome in patients with anti-NMDA receptor encephalitis: an observational cohort study. *Lancet Neurol* 12(2):157–165
108. Kreye J et al (2016) Human cerebrospinal fluid monoclonal N-methyl-D-aspartate receptor autoantibodies are sufficient for encephalitis pathogenesis. *Brain*. <https://doi.org/10.1093/brain/aww208>
109. Dalmau J, Lancaster E, Martinez-Hernandez E, Rosenfeld MR, Balice-Gordon R (2011) Clinical experience and laboratory investigations in patients with anti-NMDAR encephalitis. *Lancet Neurol* 10(1):63–74
110. Heine J et al (2016) Immunoadsorption or plasma exchange in the treatment of autoimmune encephalitis: a pilot study. *J Neurol* 263(12):2395–2402
111. Dogan Onugoren M et al (2016) Immunoadsorption therapy in autoimmune encephalitis. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 3(2):e207–e207
112. DeSena AD et al (2015) Intravenous methylprednisolone versus therapeutic plasma exchange for treatment of anti-nmethyl-d-aspartate receptor antibody encephalitis: a retrospective review. *J Clin Apher* 30(4):212–216
113. Pham HP, Daniel-Johnson JA, Stotler BA, Stephens H, Schwartz J (2011) Therapeutic plasma exchange for the treatment of anti-NMDA receptor encephalitis. *J Clin Apher* 26(6):320–325
114. Köhler W et al (2014) Tryptophan immunoadsorption for the treatment of autoimmune encephalitis. *Eur J Neurol* 22:203–206
115. Mazzi G, De Roia D, Cruciatti B, Matà S, Catapano R (2008) Plasma exchange for anti GAD associated non paraneoplastic limbic encephalitis. *Transfus Apher Sci* 39(3):229–233
116. Ariño H et al (2014) Cerebellar ataxia and glutamic acid decarboxylase antibodies: immunologic profile and long-term effect of immunotherapy. *JAMA Neurol* 71(8):1009–1016
117. Smith JH (2011) N-methyl-D-aspartate receptor autoimmune encephalitis presenting with opsoclonus-myooclonus. *Arch Neurol* 68(8):1069
118. Ehrlich S et al (2012) Therapeutische Apherese bei autoimmuner Enzephalitis. *Nervenarzt* 84(4):498–507
119. Chan SHS, Wong VCN, Fung C, Dale RC, Vincent A (2010) Anti-NMDA receptor encephalitis with atypical brain changes on MRI. *Pediatr Neurol* 43(4):274–278
120. Vincent A et al (2004) Potassium channel antibody-associated encephalopathy: a potentially immunotherapy-responsive form of limbic encephalitis. *Brain* 127(Pt 3):701–712
121. Jaben EA, Winters JL (2012) Plasma exchange as a therapeutic option in patients with neurologic symptoms due to antibodies to voltage-gated potassium channels: a report of five cases and review of the literature. *J Clin Apher* 27(5):267–273
122. Martin IW, Martin C-LB, Dunbar NM, Lee SL, Szczepiorkowski ZM (2016) Therapeutic plasma exchange as a steroid-sparing therapy in a patient with limbic encephalitis due to antibodies to voltage-gated potassium channels. *J Clin Apher* 31(1):63–65
123. Shahani L (2015) Steroid unresponsive anti-NMDA receptor encephalitis during pregnancy successfully treated with plasmapheresis. *Case Rep*. <https://doi.org/10.1136/bcr-2014-208823>
124. Tselmin S, Julius U, Bornstein SR, Hohenstein B (2017) Low rate of infectious complications following immunoadsorption therapy without regular substitution of intravenous immunoglobulins. *Atheroscler Suppl*. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosisup.2017.05.010>
125. Rickman OB, Parisi JE, Yu Z, Lennon VA, Vernino S (2000) Fulminant autoimmune cortical encephalitis associated with thymoma treated with plasma exchange. *Mayo Clin Proc* 75(12):1321–1326
126. Batchelor TT, Platten M, Hochberg FH (1998) Immunoadsorption therapy for paraneoplastic syndromes. *J Neurooncol* 40(2):131–136
127. Mori M, Kuwabara S, Yoshiyama M, Kanesaka T, Ogata T, Hattori T (2002) Successful immune treatment for nonparaneoplastic limbic encephalitis. *J Neurol Sci* 201(1–2):85–88
128. Pevzner A, Schoser B, Peters K et al (2012) Anti-LRP4 autoantibodies in AChR- and MuSK-antibody-negative myasthenia gravis. *J Neurol* 259:427–435
129. Gasperi C, Melms A, Schoser B et al (2014) Anti-agrin autoantibodies in myasthenia gravis. *Neurology* 82:1976–1983
130. Otsuka K, Ito M, Ohkawara B et al (2011) Collagen Q and anti-MuSK autoantibodies competitively suppress agrin/LRP4/MuSK signaling. *Sci Rep* 5:1392
131. Cortes-Vicente E, Gallardo E, Martinez MA et al (2016) Clinical characteristics of patients with double-seronegative myasthenia gravis and antibodies to cortactin. *JAMA Neurol* 73:1099–1104
132. Gilhus NE, Verschuur JJ (2015) Myasthenia gravis: subgroup classification and therapeutic strategies. *Lancet Neurol* 14:1023–1036
133. Schoser B, Eymard B, Datt J, Mantegazza R (2017) Lambert-Eaton myasthenic syndrome (LEMS): a rare autoimmune presynaptic disorder often associated with cancer. *J Neurol*. <https://doi.org/10.1007/s00415-017-8541-9>
134. Wiendl H (2012) Diagnostik und Therapie der Myasthenia gravis und des Lambert-Eaton-Syndroms. In: Diener, Weimar (Hrsg) Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie der Deutschen Gesellschaft für Neurologie. Thieme, Stuttgart, New York (Zuletzt überprüft am: 20.03.2018; Zugriff am 21.08.2018) URL:<http://www.dgn.org/>
135. Haas M, Mayr N, Zeithofer J et al (2002) Long-term treatment of myasthenia gravis with immunoadsorption. *J Clin Apher* 17:84–87
136. Klehmet J, Ohlraun S, Meisel A (2014) Myasthenia gravis und Schwangerschaft. *Aktuelle Neurol* 41:447–453
137. Wagner S, Janzen RW, Mohs C et al (2008) Langzeitbehandlung der therapierefraktären Myasthenia gravis mittels Immunadsorption. *Dtsch Med Wochenschr* 133:2377–2382
138. Barth D, Nouri MN, Ng E et al (2011) Comparison of IVIg and PLEX in patients with myasthenia gravis. *Neurology* 76(23):2017–2023
139. Yamada C, Pham HP, Wu Y et al (2017) Report of the ASFA apheresis registry on muscle specific kinase antibody positive myasthenia gravis. *J Clin Apher* 32(1):5–11
140. Antozzi C (2013) Immunoadsorption in patients with autoimmune ion channel disorders of the peripheral nervous system. *Atheroscler Suppl* 14:219–222

141. Sauter M, Bender A, Heller F, Sitter T (2010) A case report of the efficient reduction of calcium channel antibodies by tryptophan ligand immunoabsorption in a patient with Lambert-Eaton syndrome. *Ther Apher Dial* 14:364–367
142. Toyka K, Drachman D, Griffin D et al (1977) Myasthenia gravis. Study of humoral immune mechanisms by passive transfer to mice. *N Engl J Med* 296:125–131
143. Henze T, Janzen RW, Schumm F et al (2010) Immuntherapie bei Myasthenia gravis und Lambert-Eaton-Syndrom. Teil 2: Intravenöse Immunglobuline und Plasmaaustauschverfahren. *Aktuelle Neurol* 37:518–523
144. Skeie GO, Apostolski S, Evoli A et al (2010) Guidelines for treatment of autoimmune neuromuscular transmission disorders. *Eur J Neurol* 17:893–902
145. Hohenstein B, Passauer J, Ziemssen T, Julius U (2015) Immunoabsorption with regenerating systems in neurological disorders – a single center experience. *Atheroscler Suppl* 18:119–123
146. Baggi F, Ubiali F, Nava S et al (2008) Effect of IgG immunoabsorption on serum cytokines in MG and LEMS patients. *J Neuroimmunol* 201–202:104–110
147. Bucka C, Köhler W, Hertel G et al (1993) Immunadsorption bei Myasthenia gravis. Wirkungsweise, immunologische Parameter und klinischer Verlauf. *Aktuelle Neurol* 20:207–213
148. Zeitler H, Ulrich-Merzenich G, Hoffmann L et al (2006) Long-term effects of a multimodal approach including immunoabsorption for the treatment of myasthenic crisis. *Artif Organs* 30:597–605
149. Sanders D, Wolfe G, Benatar M et al (2016) International consensus guidance for management of myasthenia gravis. *Neurology* 87:419–425
150. Gold R, Hohlfeld R, Toyka KV (2008) Progress in the treatment of myasthenia gravis. *Ther Adv Neurol Disord* 1(2):36–51
151. Liew WK, Powell CA, Sloan SR et al (2014) Comparison of plasmapheresis and intravenous immunoglobulin as maintenance therapies for juvenile myasthenia gravis. *JAMA Neurol* 71:575–580
152. Della Marina A, Tripp H, Lutz S, Schara U (2014) Juvenile myasthenia gravis: recommendations for diagnostic approaches and treatment. *Neuropediatrics* 45:75–83
153. Koessler J, Kobsar A, Kuhn S et al (2015) The effect of immunoabsorption with the immusorba TR-350 on coagulation compared to plasma exchange. *Vox Sang* 108:46–21
154. Köhler W, Sieb J (2012) Myasthenia gravis. UNI-MED, Bremen
155. Trikha I, Singh S, Goyal V et al (2007) Comparative efficacy of low dose, daily versus alternate day plasma exchange in severe myasthenia gravis. *J Neurol* 254:989–995
156. Koller H, Kieseier BC, Jander S, Hartung HP (2005) Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *N Engl J Med* 352:1343–1356
157. Goodfellow JA, Willison HJ (2016) Guillain-Barre syndrome: a century of progress. *Nat Rev Neurol* 12:723–731
158. Alter M (1990) The epidemiology of Guillain-Barre syndrome. *Ann Neurol* 27(Suppl):S7–S12
159. Chio A, Cocito D, Leone M, Giordana MT, Mora G, Mutani R, The Piemonte and Valle d'Aosta Register for Guillain-Barre Syndrome (2003) Guillain-Barre syndrome: a prospective, population-based incidence and outcome survey. *Neurology* 60:1146–1150
160. Raphael JC, Chevret S, Hughes RA, Annane D (2012) Plasma exchange for Guillain-Barre syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. <https://doi.org/10.1002/14651858.cd001798.pub2>
161. Chad DA, Hammer K, Sargent J (1986) Slow resolution of multifocal weakness and fasciculation: a reversible motor neuron syndrome. *Neurology* 36:1260–1263
162. Roth G, Rohr J, Magistris MR, Ochsner F (1986) Motor neuropathy with proximal multifocal persistent conduction block, fasciculations and myokymia. Evolution to tetraplegia. *Eur Neurol* 25:416–423
163. PNS-Task-Force (2010) Joint Task Force of the EFNS and the PNS: European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society guideline on management of multifocal motor neuropathy. Report of a joint task force of the European Federation of Neurological Societies and the Peripheral Nerve Society – first revision. *J Peripher Nerv Syst* 15:295–301
164. Sommer C et al (2018) Therapie akuter und chronischer immunvermittelter Neuropathien und Neuritiden, S2eLeitlinie. In: Deutsche Gesellschaft für Neurologie (Hrsg) Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie (www.dgn.org/leitlinien) abgerufen am 05.09.2018)
165. Cocito D, Paolasso I, Antonini G, Benedetti L, Briani C, Comi C, Fazio R, Jann S, Mata S, Mazzeo A, Sabatelli M, Nobile-Orazio E, The Italian Network for CIDP Register (2010) A nationwide retrospective analysis on the effect of immune therapies in patients with chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Eur J Neurol* 17:28994
166. Hughes RA, Mehndiratta MM (2015) Corticosteroids for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Cochrane Database Syst Rev*. <https://doi.org/10.1002/14651858.cd002062.pub3>
167. Lopate G, Pestronk A, Al-Lozi M (2005) Treatment of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy with high-dose intermittent intravenous methylprednisolone. *Arch Neurol* 62:249–254
168. Muley SA, Kelkar P, Parry GJ (2008) Treatment of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy with pulsed oral steroids. *Arch Neurol* 65:1460–1464
169. van Schaik IN, Eftimov F, van Doorn PA, Brusse E, van den Berg LH, van der Pol WL, Faber CG, van Oostrom JC, Vogels OJ, Hadden RD, Kleine BU, van Norden AG, Verschuur J, Dijkgraaf MG, Vermeulen M (2010) Pulsed high-dose dexamethasone versus standard prednisolone treatment for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy (PREDICT study): a double-blind, randomised, controlled trial. *Lancet Neurol* 9:245–253
170. Eftimov F, Winer JB, Vermeulen M, de Haan R, van Schaik IN (2013) Intravenous immunoglobulin for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Cochrane Database Syst Rev*. <https://doi.org/10.1002/14651858.cd001797.pub3>
171. Hughes RA, Donofrio P, Bril V, Dalakas MC, Deng C, Hanna K, Hartung HP, Latov N, Merkies IS, van Doorn PA, I. C. E. Study Group (2008) Intravenous immune globulin (10% caprylate-chromatography purified) for the treatment of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy (ICE study): a randomised placebocontrolled trial. *Lancet Neurol* 7:136–144
172. Nobile-Orazio E, Cocito D, Jann S, Uncini A, Beghi E, Messina P, Antonini G, Fazio R, Gallia F, Schenone A, Francia A, Pareyson D, Santoro L, Tamburin S, Macchia R, Cavaletti G, Giannini F, Sabatelli M, I. M. C. Trial Group (2012) Intravenous immunoglobulin versus intravenous methylprednisolone for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: a randomised controlled trial. *Lancet Neurol* 11:493–502
173. Nobile-Orazio E, Cocito D, Jann S, Uncini A, Messina P, Antonini G, Fazio R, Gallia F, Schenone A, Francia A, Pareyson D, Santoro L, Tamburin S, Cavaletti G, Giannini F, Sabatelli M, Beghi E, I. M. C. Trial Group (2015) Frequency and time to relapse after discontinuing 6-month therapy with IVIg or pulsed methylprednisolone in CIDP. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 86:729–734
174. Lehmann HC, Hartung HP, Hetzel GR, Stuve O, Kieseier BC (2006) Plasma exchange in neuroimmunological disorders: part 2. Treatment of neuromuscular disorders. *Arch Neurol* 63:1066–1071
175. Hughes RA, Swan AV, van Doorn PA (2014) Intravenous immunoglobulin for Guillain-Barre syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. <https://doi.org/10.1002/14651858.cd002063.pub6>
176. Gold R, Stangel M, Dalakas MC (2007) Drug insight: the use of intravenous immunoglobulin in neurology-therapeutic considerations and practical issues. *Nat Clin Pract Neurol* 3:36–44
177. Stork AC, Lunn MP, Nobile-Orazio E, Notermans NC (2015) Treatment for IgG and IgA paraproteinaemic neuropathy. *Cochrane Database Syst Rev*. <https://doi.org/10.1002/14651858.cd005376.pub3>

178. Gorson KC, Ropper AH, Weinberg DH, Weinstein R (2002) Efficacy of intravenous immunoglobulin in patients with IgM monoclonal gammopathy and polyneuropathy. *Arch Neurol* 59:766–772
179. Lunn MP, Nobile-Orazio E (2012) Immunotherapy for IgM anti-myelin-associated glycoprotein paraprotein-associated peripheral neuropathies. *Cochrane Database Syst Rev*. <https://doi.org/10.1002/14651858.cd002827.pub3>
180. Joint Task Force of the EFNS and the PNS (2010) European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society Guideline on management of paraproteinemic demyelinating neuropathies. Report of a Joint Task Force of the European Federation of Neurological Societies and the Peripheral Nerve Society – first revision. *J Peripher Nerv Syst* 15:185–195
181. Dalakas MC, Rakocevic G, Salajegheh M, Dambrosia JM, Hahn AF, Raju R, McElroy B (2009) Placebo-controlled trial of rituximab in IgM anti-myelin-associated glycoprotein antibody demyelinating neuropathy. *Ann Neurol* 65:286–293
182. Leger JM, Viala K, Nicolas G, Creange A, Vallat JM, Pouget J, Clavelou P, Vial C, Steck A, Musset L, Marin B, Rimag Study Group (2013) Placebo-controlled trial of rituximab in IgM anti-myelin-associated glycoprotein neuropathy. *Neurology* 80:2217–2225
183. Hummel HD, Rath JC, Wiendl H, Hetzel W, Bargou RC, Toyka KV, Sommer C, Einsele H, Topp MS (2011) Auto-SCT in severe paraproteinemic neuropathy. *Bone Marrow Transplant* 46:457–459
184. Lee YC, Came N, Schwarer A, Day B (2002) Autologous peripheral blood stem cell transplantation for peripheral neuropathy secondary to monoclonal gammopathy of unknown significance. *Bone Marrow Transplant* 30:53–56
185. Mehndiratta MM, Hughes RA, Pritchard J (2015) Plasma exchange for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Cochrane Database Syst Rev*. <https://doi.org/10.1002/14651858.cd003906.pub4>
186. Dyck PJ, Daube J, O'Brien P, Pineda A, Low PA, Windebank AJ, Swanson C (1986) Plasma exchange in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *N Engl J Med* 314:461–465
187. Hahn AF, Bolton CF, Pillay N, Chalk C, Benstead T, Bril V, Shumak K, Vandervoort MK, Feasby TE (1996) Plasma-exchange therapy in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. A double-blind, sham-controlled, cross-over study. *Brain* 119(Pt 4):1055–1066
188. Dyck PJ, Litchy WJ, Kratz KM, Suarez GA, Low PA, Pineda AA, Windebank AJ, Karnes JL, O'Brien PC (1994) A plasma exchange versus immune globulin infusion trial in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Ann Neurol* 36:838–845
189. Choudhary PP, Hughes RA (1995) Long-term treatment of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy with plasma exchange or intravenous immunoglobulin. *QJM* 88:493–502
190. Pollard JD, McLeod JG, Gatenby P, Kronenberg H (1983) Prediction of response to plasma exchange in chronic relapsing polyneuropathy. A clinico-pathological correlation. *J Neurol Sci* 58:269–287
191. Lieker I, Slowinski T, Harms L, Hahn K, Klehmet J (2017) A prospective study comparing tryptophan immunoadsorption with therapeutic plasma exchange for the treatment of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *J Clin Apher*. <https://doi.org/10.1002/jca.21546>
192. Galldiks N, Burghaus L, Dohmen C, Teschner S, Pollok M, Leebmann J, Frischmuth N, Hollinger P, Nazli N, Fassbender C, Klingel R, Benzinger T, Fink GR, Haupt WF (2011) Immunoadsorption in patients with chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy with unsatisfactory response to first-line treatment. *Eur Neurol* 66:183–189
193. Raphael JC (1997) Appropriate number of plasma exchanges in Guillain-Barre syndrome. The French Cooperative Group on Plasma Exchange in Guillain-Barre Syndrome. *Ann Neurol* 41:298–306
194. Abd-Allah SA, Jansen PW, Ashwal S, Perkin RM (1997) Intravenous immunoglobulin as therapy for pediatric Guillain-Barre syndrome. *J Child Neurol* 12:376–380
195. Abou-Khalil B (2008) Levetiracetam in the treatment of epilepsy. *Neuropsychiatr Dis Treat* 4:507–523
196. Bril V, Ilse WK, Pearce R, Dhanani A, Sutton D, Kong K (1996) Pilot trial of immunoglobulin versus plasma exchange in patients with Guillain-Barre syndrome. *Neurology* 46:100–103
197. Donofrio PD (2003) Immunotherapy of idiopathic inflammatory neuropathies. *Muscle Nerve* 28:273–292
198. Epstein MA, Sladky JT (1990) The role of plasmapheresis in childhood Guillain-Barre syndrome. *Ann Neurol* 28:65–69
199. Esperou H, Jars-Guincestre MC, Bolgert F, Raphael JC, Durand-Zaleski I (2000) Cost analysis of plasmaexchange therapy for the treatment of Guillain-Barre syndrome. French Cooperative Group on Plasma Exchange in Guillain-Barre Syndrome. *Intensive Care Med* 26:1094–1100
200. Hughes RA, Wijdicks EF, Barohn R, Benson E, Cornblath DR, Hahn AF, Meythaler JM, Miller RG, Sladky JT, Stevens JC, The Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology (2003) Practice parameter: immunotherapy for Guillain-Barre syndrome: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 61:736–740
201. Jansen PW, Perkin RM, Ashwal S (1993) Guillain-Barre syndrome in childhood: natural course and efficacy of plasmapheresis. *Pediatr Neurol* 9:16–20
202. Jones HR (1996) Childhood Guillain-Barre syndrome: clinical presentation, diagnosis, and therapy. *J Child Neurol* 11:4–12
203. McKhann GM, Griffin JW, Cornblath DR, Mellits ED, Fisher RS, Quaskey SA (1988) Plasmapheresis and Guillain-Barre syndrome: analysis of prognostic factors and the effect of plasmapheresis. *Ann Neurol* 23:347–353
204. Osterman PO, Fagius J, Lundemo G, Pihlstedt P, Pirskanen R, Siden A, Safwenberg J (1984) Beneficial effects of plasma exchange in acute inflammatory polyradiculoneuropathy. *Lancet* 2:1296–1299
205. Vallee L, Dulac O, Nuyts JP, Leclerc F, Vamecq J (1993) Intravenous immune globulin is also an efficient therapy of acute Guillain-Barre syndrome in affected children. *Neuropediatrics* 24:235–236
206. Yuki N, Tagawa Y, Hirata K (1998) Minimal number of plasma exchanges needed to reduce immunoglobulin in Guillain-Barre syndrome. *Neurology* 51:875–877
207. McKhann GM (1985) Plasmapheresis and acute Guillain-Barre syndrome. The Guillain-Barre syndrome Study Group. *Neurology* 35:1096–1104
208. van der Meche FG, Schmitz PI (1992) A randomized trial comparing intravenous immune globulin and plasma exchange in Guillain-Barre syndrome. Dutch Guillain-Barre Study Group. *N Engl J Med* 326:1123–1129
209. PSGBS-Group (1997) Randomised trial of plasma exchange, intravenous immunoglobulin, and combined treatments in Guillain-Barre syndrome. Plasma Exchange/Sandoglobulin Guillain-Barre Syndrome Trial Group. *Lancet* 349:225–230
210. Diener HC, Haupt WF, Kloss TM, Rosenow F, Philipp T, Koepfen S, Vitorisz A, Group Study (2001) A preliminary, randomized, multicenter study comparing intravenous immunoglobulin, plasma exchange, and immune adsorption in Guillain-Barre syndrome. *Eur Neurol* 46:107–109
211. El-Bayoumi MA, El-Refaey AM, Abdelkader AM, El-Assmy MM, Alwakeel AA, El-Tahan HM (2011) Comparison of intravenous immunoglobulin and plasma exchange in treatment of mechanically ventilated children with Guillain Barre syndrome: a randomized study. *Crit Care* 15:R164
212. Gurses N, Uysal S, Cetinkaya F, Islek I, Kalayci AG (1995) Intravenous immunoglobulin treatment in children with Guillain-Barre syndrome. *Scand J Infect Dis* 27:241–243
213. Haupt WF, Rosenow F, van der Ven C, Borberg H, Pawlik G (1997) Sequential treatment of Guillain-Barre syndrome with extracorporeal elimination and intravenous immunoglobulin. *Ther Apher* 1:55–57
214. Korinthenberg R, Schessl J, Kirschner J, Monting JS (2005) Intravenously administered immunoglobulin in the treatment of childhood Guillain-Barre syndrome: a randomized trial. *Pediatr Electron Pages* 116:8–14

215. Raphael JC, Chevret S, Harboun M, Jars-Guincestre MC, French Guillain-Barre Syndrome Cooperative Group (2001) Intravenous immune globulins in patients with Guillain-Barre syndrome and contraindications to plasma exchange: 3 days versus 6 days. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 71:235–238
216. Galldiks N, Dohmen C, Neveling M, Fink GR, Haupt WF (2009) Selective immune adsorption treatment of severe Guillain Barre syndrome in the intensive care unit. *Neurocrit Care* 11:317–321
217. Marn Pernat A, Buturovic-Ponikvar J, Svigelj V, Ponikvar R (2009) Guillain-Barre syndrome treated by membrane plasma exchange and/or immunoadsorption. *Ther Apher Dial* 13:310–313
218. Seta T, Nagayama H, Katsura K, Hamamoto M, Araki T, Yokochi M, Utsumi K, Katayama Y (2005) Factors influencing outcome in Guillain-Barre syndrome: comparison of plasma adsorption against other treatments. *Clin Neurol Neurosurg* 107:491–496
219. Okamiya S, Ogino M, Ogino Y, Irie S, Kanazawa N, Saito T, Sakai F (2004) Tryptophan-immobilized columnbased immunoadsorption as the choice method for plasmapheresis in Guillain-Barré syndrome. *Ther Apher Dial* 8:248253
220. Dyck PJ, Low PA, Windebank AJ, Jaradeh SS, Gosselin S, Bourque P, Smith BE, Kratz KM, Karnes JL, Evans BA et al (1991) Plasma exchange in polyneuropathy associated with monoclonal gammopathy of undetermined significance. *N Engl J Med* 325:1482–1486
221. Stork AC, Lunn MP, Nobile-Orazio E, Notermans NC (2015) Treatment for IgG and IgA paraproteinaemic neuropathy. *Cochrane Database Syst Rev*. <https://doi.org/10.1002/14651858.cd005376.pub3>
222. Raphael JC (1987) Efficiency of plasma exchange in Guillain-Barre syndrome: role of replacement fluids. *French Cooperative Group on Plasma Exchange in Guillain-Barre syndrome. Ann Neurol* 22:753–761
223. Raphael JC (1992) Plasma exchange in Guillain-Barre syndrome: one-year follow-up. *French Cooperative Group on Plasma Exchange in Guillain-Barre Syndrome. Ann Neurol* 32:94–97

Korrespondenzadresse

W. Köhler
 Neurologische Klinik und Poliklinik,
 Universitätsklinikum Leipzig A.ö.R.
 Liebigstr. 20, 04103 Leipzig, Deutschland
 Wolfgang.Koehler@medizin.uni-leipzig.de

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. C.G. Bien erhielt Vortrags- oder Beraterhonorare der Firmen UCB, Desitin, Biogen, Eurimmun und Labor Krone. Weiterhin erhielt C.G. Bien finanzielle Unterstützung durch die Deutsche Forschungsgemeinschaft (Bonn, Deutschland) und die Gerd Altenhof-Stiftung (Deutsches Stiftungs-Zentrum, Essen). S. Ehrlich erhielt Vortrags- und Beraterhonorare sowie Reisekosten- und Weiterbildungsunterstützung der Firmen Allegran, Bayer, Biogen, Genzyme, Grifols, Merck Serono, Novartis, TEVA. J. Faiss erhielt Vortragshonorare von Bayer, Böhlinger, Biogen, Merck, Novartis, Sanofi-Genzyme, Roche. C. Finke erhielt Vortragshonorare der Firma Bristol-Myers Squibb und Forschungsförderung von Euroimmun. R. Gold erhielt Vortrags- und Beraterhonorare von Bayer Schering, BiogenIdec, Genzyme, Merck Serono, Novartis, TEVA. Seine Abteilung erhielt Forschungsunterstützung der Firmen Bayer Schering, BiogenIdec, Genzyme, Merck Serono, Novartis, TEVA. Er besitzt Aktien der Firmen Merck Serono und Roche. A. Günther erhielt Vortrags- und Beraterhonorare und sowie Reisekostenunterstützungen von Boehringer Ingelheim, Daiichi Sankyo, Pfizer, Bayer, Ipsen. L. Harms erhielt Vortragshonorare von Biogen, TEVA, Bayer, Grifols, Merck Serono, Novartis, Genzyme, Roche und vom Apherese-Forschungsinstitut sowie Forschungsunterstützung von Diamed und TEVA, Reiseunterstützung von Biogen, Bayer, Merck Serono sowie Beraterhonorare von Biogen, Roche, Novartis und Argencx. F. Heigl erhielt Referentenhonorare und Zuwendungen für medizinische Fortbildungen von den Firmen Abbott, Amgen, B. Braun, Berlin-Chemie AG, Boehringer Ingelheim, Bristol-Myers Squibb, Diamed, Fresenius, MSD, Novartis, RiePharm GmbH, Roche, Sanofi Aventis. F. Hoffmann erhielt Vortrags- und Beraterhonorare sowie Reiseunterstützung von Alexion, Bayer, Biogen, Diamed, Genzyme, Ipsen, Merck Serono, Novartis, Roche, TEVA, Forschungsunterstützung von Bayer, Cyliax-Stiftung, Merck Serono, Novartis. R.W.C. Janzen ist Mitglied der Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft und Vorsitzender der Expertengruppe („off-label“) Neurologie/Psychiatrie. G. J. Jungehülsing erhielt Beraterhonorare der Firmen Cipro Partners, München und Elron Electronic Industries Ltd., Tel Aviv. W. Köhler erhielt Vortrags- und Beraterhonorare sowie Reisekostenunterstützungen von Alexion, Bayer, Genzyme, Grifols, Hormosan, MedDay, Merck, Minoryx, Novartis, Pharmalee, Roche. B. Kieseier erhielt Vortrags- bzw. Beratungshonorare von Bayer HealthCare, Biogen, Genzyme/Sanofi Aventis, Grifols, Merck Serono, Mitsubishi Europe, Novartis, Roche, Talecris und TEVA. Darüber hinaus ist er gegenwärtig auch Angestellter der Firma Biogen. A. Kraft erhielt Vortragshonorare/Reisekostenunterstützung von Bayer HealthCare, Boehringer-Ingelheim, Bristol-Myers Squibb, Daiichi Sankyo; Projektunterstützung von Novartis, Ipsen, Bayer HealthCare, Diamed, Merz Pharma GmbH & Co. KG. I. Kleiter erhielt Berater- und Vortragshonorare der Firmen Bayer HealthCare, BiogenIdec, Chugai, Merck, Novartis, Sanofi, Shire, Roche sowie Unterstützung für Forschungsvorhaben von Chugai und Diamed. F. Paul erhielt Referentenhonorare und Reisekosten der Firmen Novartis, Merck, TEVA, Sanofi, Bayer; Honorare für Beratung von MedImmune, Novartis; Forschungsunterstützung von Roche, Chugai, MedImmune, Merck Serono, Sanofi-Genzyme, Parexel, Bayer, Biogen, TEVA, Novartis. H. Prüß erhielt Vortragshonorare der Firmen Roche, Euroimmun und Fresenius. S. Schimrigk erhielt Vortragshonorare und Forschungsunterstützung von Bayer vital, Biogen, Bionorica, Diamed, Genzyme, Merck, Novartis, Pfizer, Roche, Sanofi-Aventis, TEVA, UCB. C. Sommer erhielt Vortrags und Beraterhonorare von Air Liquide, Alnylam, AStellas, CSL Behring, Grifols, Kedrion, Pfizer, Sanofi-Genzyme, Shire, UCB. M. Stettner erhielt Vortrags- und Beraterhonorare oder Reisekostenunterstützung von BiogenIdec, Novartis, UCB, LFB, Roche, Merck, Octapharma, Grifols und TEVA sowie Forschungsunterstützung von UCB. C. Trebst erhielt Honorare für Vorträge auf Fortbildungsveranstaltungen von BiogenIdec, Genzyme und Novartis Pharmaceuticals. H. Tumani erhielt Forschungsunterstützung, Vortragshonorare und Reiseunterstützung der Firmen Bayer, Biogen, Genzyme, Fresenius, Merck, Mylan, Novartis, Roche, Siemens Health Diagnostics, TEVA sowie Forschungsunterstützung durch die Hertie-Stiftung, DMSG, BMBF, Universität Ulm und die Landesstiftung BW. J. Heine gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Dieser Beitrag beinhaltet keine von den Autoren durchgeführten Studien an Menschen oder Tieren.