

Immunadsorption

Autoimmunerkrankungen gezielt behandeln



Schnell, effektiv und selektiv



Inhalt

Schnell, effektiv und selektiv	2
Im Duo effektiver	4
Gezielt zu gewünschten Werten	8
Die Immunadsorption – technisch betrachtet	10
Literatur	12

Das Immunsystem Ihrer Patienten braucht häufig effektive Unterstützung: bei einer Autoimmunerkrankung oder einer Organtransplantation.

Unsere Antwort darauf heißt Immunadsorption. Ob mit Immunosorba® (Abb. 1a) oder mit GLOBAFFIN® (Abb. 1b): Hier werden die pathogenen Bestandteile weitgehend entfernt. Dadurch unterscheidet sich die Immunadsorption von der medikamentösen Therapie, bei der pharmakologisch aktive Substanzen eingesetzt werden.

Somit sind die therapeutische Apherese und besonders die Immunadsorption eine Therapieoption bei auto-antikörper-vermittelten (oder -verursachten) Krankheiten. Dies gilt vor allem dann, wenn sie durch Auto-Antikörper aus der IgG-Klasse verursacht wurden und medikamentös therapierefraktär sind.

Durch die Immunadsorption werden Auto-Antikörper schnell und effizient aus dem Blutkreislauf des Patienten entfernt. So wird eine selektive Absenkung der IgG-Antikörper-Konzentration im Blut ermöglicht und das bei möglichst kurzer Therapiedauer.

Die Immunadsorption mit Immunosorba®

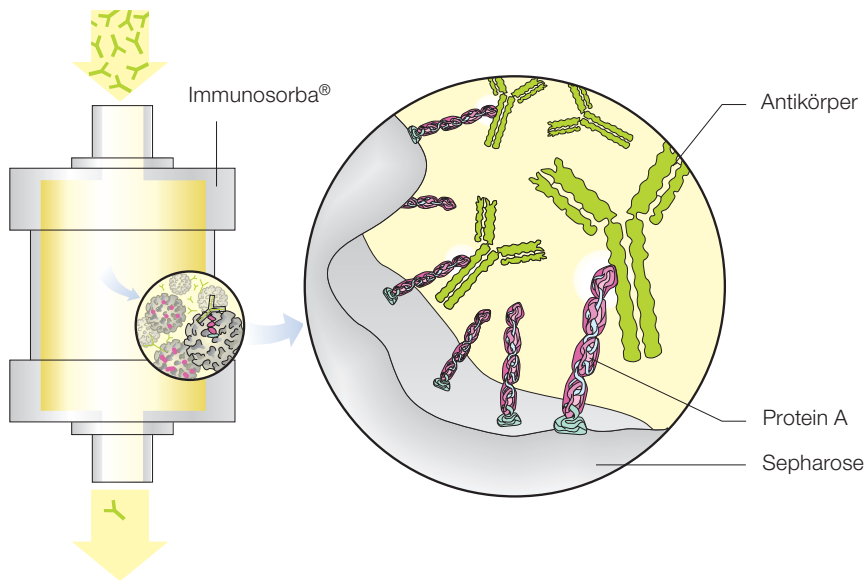


Abb. 1a: In Immunosorba®-Adsorbentern wird Protein A zur gruppenspezifischen Bindung von Antikörpern eingesetzt.

Die Immunadsorption mit GLOBAFFIN®

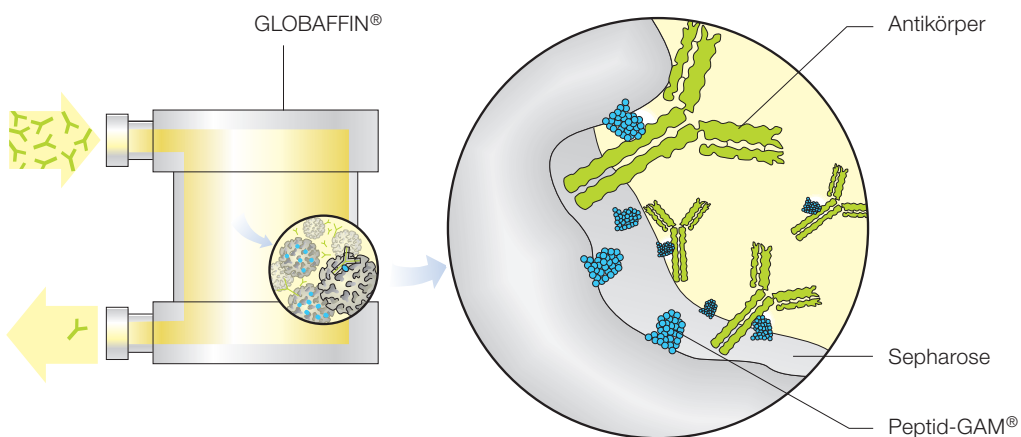


Abb. 1b: Im Breitband-Immunadsorber GLOBAFFIN® werden Peptid-GAM®-Liganden zur Bindung von Antikörpern eingesetzt.

Im Duo effektiver

Zwei Adsorber wechseln sich ab

Bei vielen Autoimmunerkrankungen sowie in der Transplantationsmedizin müssen möglichst viele Antikörper rasch eliminiert werden. Hier erweisen sich regenerierbare Doppeladsorber als besonders effektiv. Dabei arbeiten während einer Behandlung zwei Adsorber im Wechsel.

Während der eine adsorbiert, wird der andere desorbiert. Diese Regeneration kann während einer Behandlungszeit so oft stattfinden wie nötig (Abb. 2a).

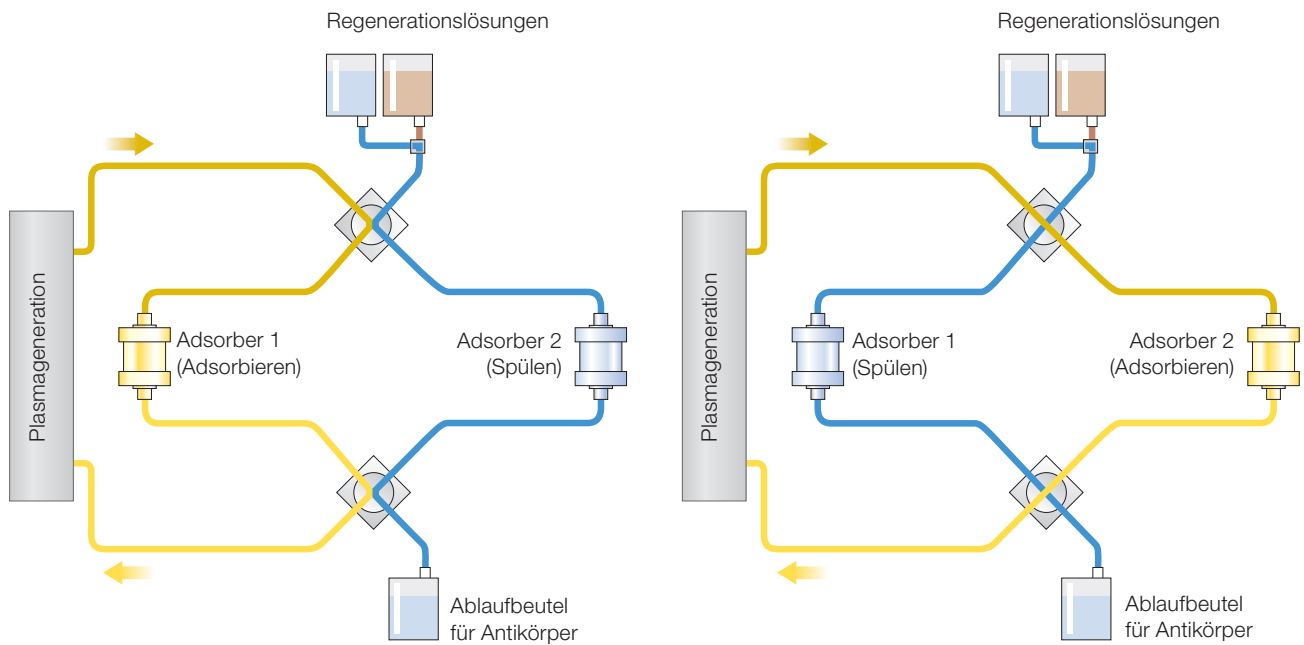


Abb. 2a: Das Prinzip der Immunapherese mit Doppeladsorbern. Ein Adsorber wird zur Elimination von Antikörpern mit Plasma durchströmt, während der zweite Adsorber gleichzeitig regeneriert wird.

Die Regeneration erfolgt in drei Schritten (Abb. 2b):

1. Das noch im Adsorber befindliche Plasma wird mithilfe einer neutralen Lösung aus dem Adsorber zum Patienten zurückgeführt.
2. Danach wird der Adsorber mit Eluat, einer sauren Lösung, durchspült. Das Eluat entfernt die Antikörper vom Adsorber, der damit für den nächsten Zyklus wieder vorbereitet ist.
3. Das Eluat wird durch neutrale Lösung verdrängt. Der Adsorber ist vollständig regeneriert.

Der neue Behandlungszyklus beginnt mit der Verdrängung der neutralen Lösung durch Plasma. Diese Lösung wird in den Ablaufbeutel geleitet. Sobald der Adsorber mit Plasma gefüllt ist, wird das von Antikörpern gereinigte Plasma an den Patienten zurückinfundiert.

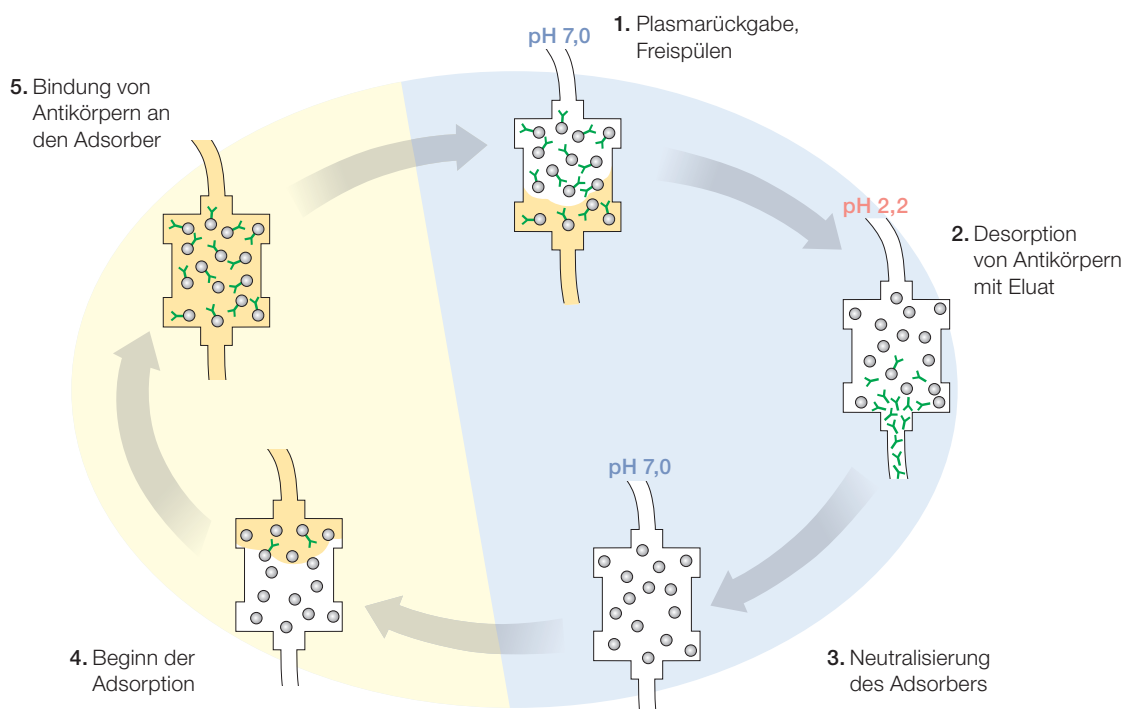


Abb. 2b: Die einzelnen Regenerationsschritte sind:

1. Ausspülen und Rückgabe des Plasmas mit neutraler Lösung
2. Desorption der Antikörper mit saurer Elutionslösung
3. Neutralisation des Adsorbers mit Neutralpuffer

Der Adsorber ist nun für den nächsten Behandlungszyklus bzw. die Adsorption von Antikörpern vorbereitet.

Zwei Adsorber, höhere Kapazität

Der Einsatz von Doppeladsorbern bedeutet eine gleichbleibend hohe Elimination der Immunglobuline während der gesamten Behandlungszeit. Hier wird die Adsorptionskapazität nicht durch die Kapazitätsgrenzen des Adsorbers eingeschränkt. Das Plasmavolumen variiert sehr stark zwischen den einzelnen Patienten. So kann die Dosierung der Immunadsorption gezielt auf das jeweilige Plasmavolumen des einzelnen Patienten abgestimmt werden. In der Regel wird das 1,5- bis 2,5-fache Plasmavolumen des Patienten behandelt. Dabei werden die IgG-Antikörper beim 1,5-fachen Plas-

mavolumen um ca. 61% reduziert und beim 2,5-fachen Plasmavolumen um ca. 87% (Abb. 3).

Das Besondere an diesem Immunadsorptionsverfahren ist seine hohe Selektivität für IgG. Das macht auch Therapieschemata mit mehreren Behandlungen an aufeinanderfolgenden Tagen möglich. Bei anderen extrakorporalen Verfahren, wie z. B. dem Plasmaaustausch, ist dies nicht möglich.

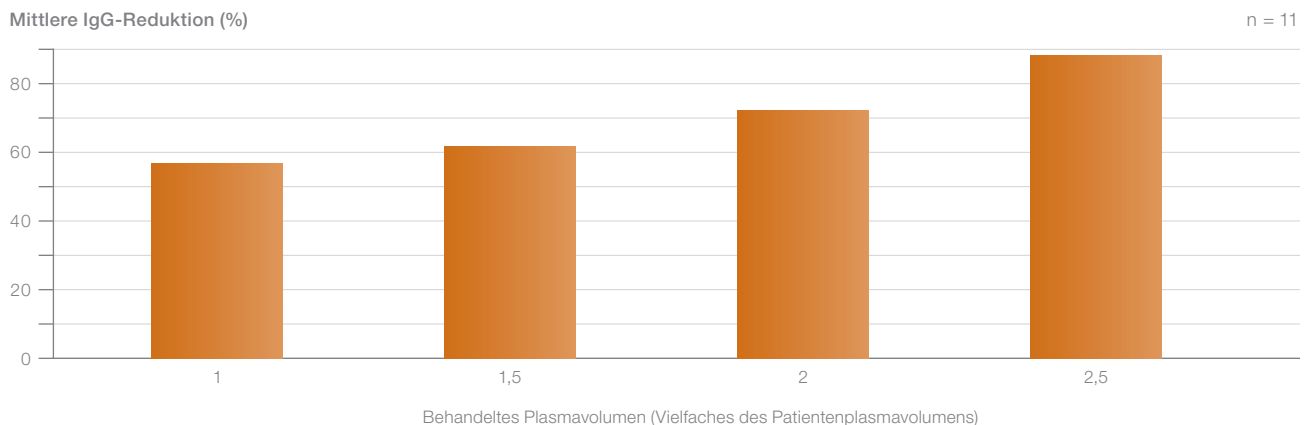


Abb. 3: Mittlere IgG-Reduktion (%) in Abhängigkeit vom behandelten Plasmavolumen (adaptiert nach 1)

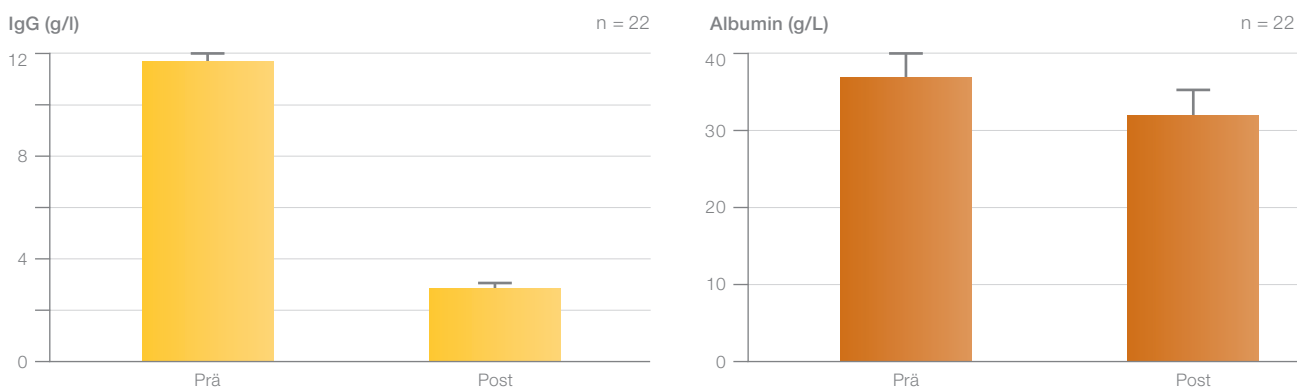


Abb. 4: Mittlere IgG- und Albumin-Reduktion nach der Behandlung von > 7,5 L Plasma. IgG wurde um 75%, Albumin um 10% reduziert (adaptiert nach 2).

Guter Erfolg bei vielen Indikationen

Die Immunadsorption wird bei vielen immunologischen Erkrankungen erfolgreich eingesetzt und das in ganz unterschiedlichen klinischen Disziplinen.

Kardiologie

- Herzerkrankungen mit immunologischem Hintergrund
- Pulmonale Hypertonie

Hämatologie

- Hämophilie mit Hemmkörpern gegen Faktor VIII oder IX
- Thrombotisch-thrombozytopenische Purpura (TTP)
- Chemotherapie-induziertes hämolytisch-urämisches Syndrom (c-HUS)
- Antiphospholipid-Syndrom

Transplantation

- Anti-HLA-Hyperimmunisierung
- Akute humorale Abstoßung (AHR)
- Nierentransplantation
- Herztransplantation

Dermatologie

- Pemphigus vulgaris
- Pemphigus foliaceus
- Bullöses Pemphigoid
- Pemphigoid Gestationis
- Epidermolysis bullosa acquisita

Neurologie

- Guillain-Barré-Syndrom (GBS)
- Myasthenia-Gravis (MG)
- Chronisch inflammatorische demyelinisierende Polyneuropathie (CIDP)
- Multiple Sklerose
- Lambert-Eaton-Syndrom
- Stiff-Person-Syndrom
- Morvan-Syndrom

Rheumatologie

- Systemischer Lupus erythematodes (SLE)
- Wegenersche Granulomatose
- Rheumatoide Arthritis

Nephrologie

- Rapid-progressive Glomerulonephritis (RPGN)
- Goodpasture-Syndrom
- Rekurrenente fokal segmentale Glomerulosklerose (FSGS)

Gezielt zu gewünschten Werten

Zwei Adsorber leisten mehr

Für die verschiedenen Indikationen der Immunapherese sind unterschiedliche Zielwerte und damit unterschiedliche Reduktionsraten beschrieben. Daher finden sich in der Literatur Behandlungsschemata, die sich im behandelten Plasmavolumen und der Häufigkeit der Behandlungen unterscheiden (Abb. 5)⁴.

Am Ende einer Behandlung befinden sich nur noch wenige Antikörper im Blut, die Mehrzahl ist im extravasalen Raum. Das führt dazu, dass Antikörper aus den extravasalen Kompartimenten zügig in den Intra-

salraum nachströmen und die Immunglobuline im Blut am nächsten Tag vor Beginn der Behandlung wieder angestiegen sind (Abb. 6)³.

Durch die Behandlung mit zwei Adsorbern an mehreren aufeinanderfolgenden Tagen kann die intra- und extravasale Antikörperkonzentration dennoch auf den gewünschten Wert abgesenkt werden. Abbildung 7 zeigt den typischen sägezahnähnlichen Konzentrationsverlauf der IgG-Antikörper während einer mehrtägigen Therapie.

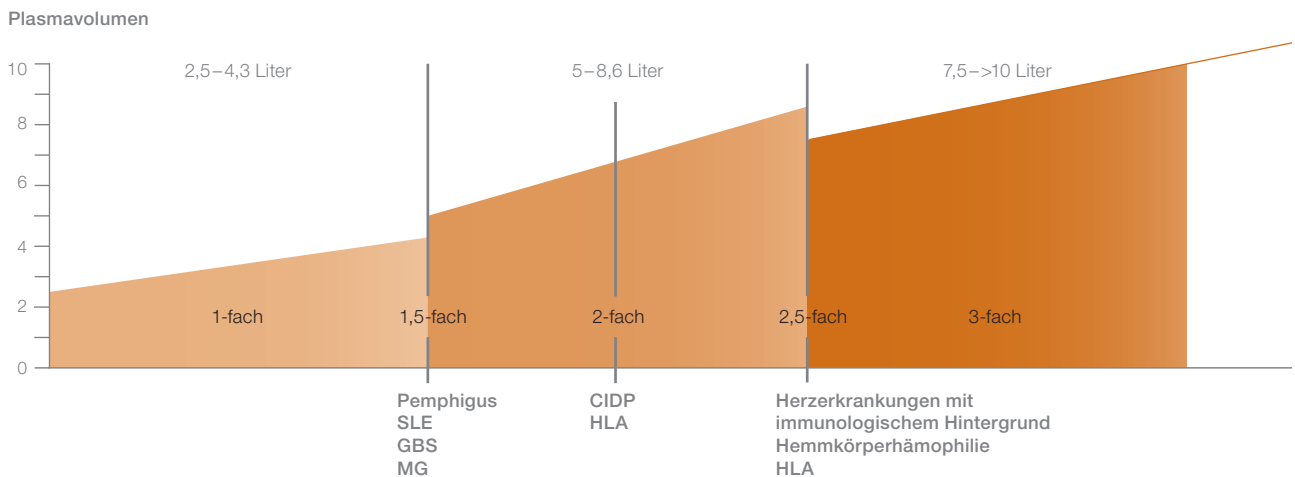


Abb. 5: Plasmavolumen in Abhängigkeit von der Indikation

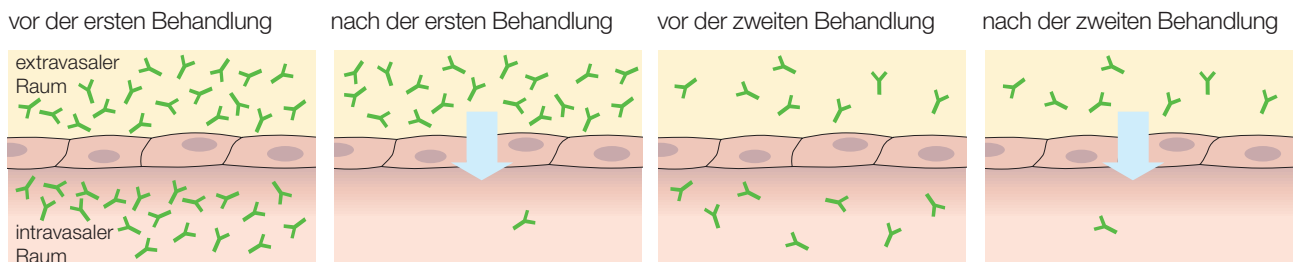


Abb. 6: Prinzip der Umverteilung von Antikörpern zwischen intravasalem und extravasalem Raum während der Immunadsorption an mehreren aufeinanderfolgenden Tagen

Hohe Behandlungsrate, hoher Erfolg

Durch die Behandlung des zweieinhalbfachen Plasmavolumens an 5 aufeinanderfolgenden Tagen werden die IgG-Antikörper in der Regel um **95 %** abgesenkt

(typisches Behandlungsschema bei Hemmkörperhä-mophilie) (Abb. 7)².

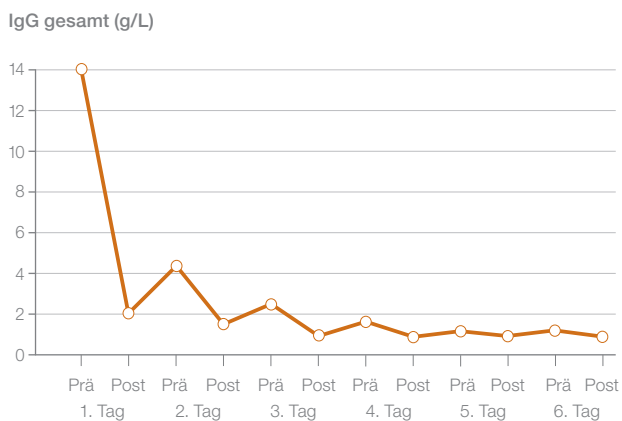


Abb. 7: Änderungen der IgG-Konzentration im Blut während der Immunapherese. Daten von einem Patienten mit erworbener Hemmkörperhä-mophilie (Autoantikörper gegen Faktor VIII), Behandlungsvolumen 2,36-faches Plasmavolumen (adaptiert nach 2)

Kostenübernahme nach OPS-Codes

In Deutschland werden die Behandlungskosten der Immunadsorption als krankenhausespezifisches Zusatzentgelt abgerechnet.

Die Immunadsorption ist als stationäre Leistung in Anlage 6 der Fallpauschalenverordnung gelistet. Sie fällt unter die von Klinik zu Klinik individuell zu verhandelnden Leistungen.

Es gelten folgende OPS-Codes:

8-821.10: Immunadsorption:

Mit regenerierbarer Säule: Ersteinsatz

8-821.11: Immunadsorption:

Mit regenerierbarer Säule: Weitere Anwendung

Somit ist eine verfahrensassoziierte Kostenabdeckung für die Immunapherese mit regenerierbarer Säule gegeben.

Die Immunadsorption – technisch betrachtet

Das antikoagulierte Blut des Patienten wird mithilfe des Plasmafiltrationsgeräts **Art** Universal (Abb. 8a) oder eines Zellseparators (AS.TEC 204, COM.TEC) (Abb. 8b) in Plasma und Blutzellen getrennt. Das so kontinuierlich gewonnene Plasma wird für die Apherese über einen der beiden Doppeladsorber (Immunosorba® oder GLOBAFFIN®) geleitet und so von Antikörpern und Immunkomplexen befreit (siehe auch Seite 3, Abb. 1a und b). Dabei wird die Überwachung und Steuerung von Plasmafluss und Spüllösungen vom Apheresegerät ADAsorb übernommen.

Zunächst wird ein Adsorber mit Antikörpern aus dem Plasma des Patienten beladen. Bevor die Bindungskapazität dieses Adsorbers erreicht ist, wird das Plasma über den zweiten Adsorber geleitet. Während Antikörper an den zweiten Adsorber gebunden werden, wird der erste Adsorber wieder von Antikörpern freigespült und für einen weiteren Zyklus vorbereitet. Der Wechsel zwischen den beiden Adsorbern kann häufig wiederholt werden. Das behandelte Plasma wird mit dem Blut zusammengeführt und dem Patienten reinfundiert.



Abb. 8a: Plasmafiltrationsgerät **Art** Universal mit Apheresegerät ADAsorb



Abb. 8b: Zellseparator COM.TEC mit Apheresegerät ADAsorb

Wie viel, wie oft – liegt ganz bei Ihnen

Die Selektivität des Verfahrens erlaubt es, große Plas-mavolumina zu behandeln, da gleichzeitig essenzielle Plasmabestandteile weitgehend unbeeinflusst bleiben.

Der Vorteil dabei: Der Wechsel zwischen den beiden Adsorbern kann vom Anwender bestimmt und häufig wiederholt werden. So können bei diesem kontinuierlichen Prozess große Mengen von Antikörpern und Immunkomplexen aus dem Plasma des Patienten eliminiert werden (Abb. 9).

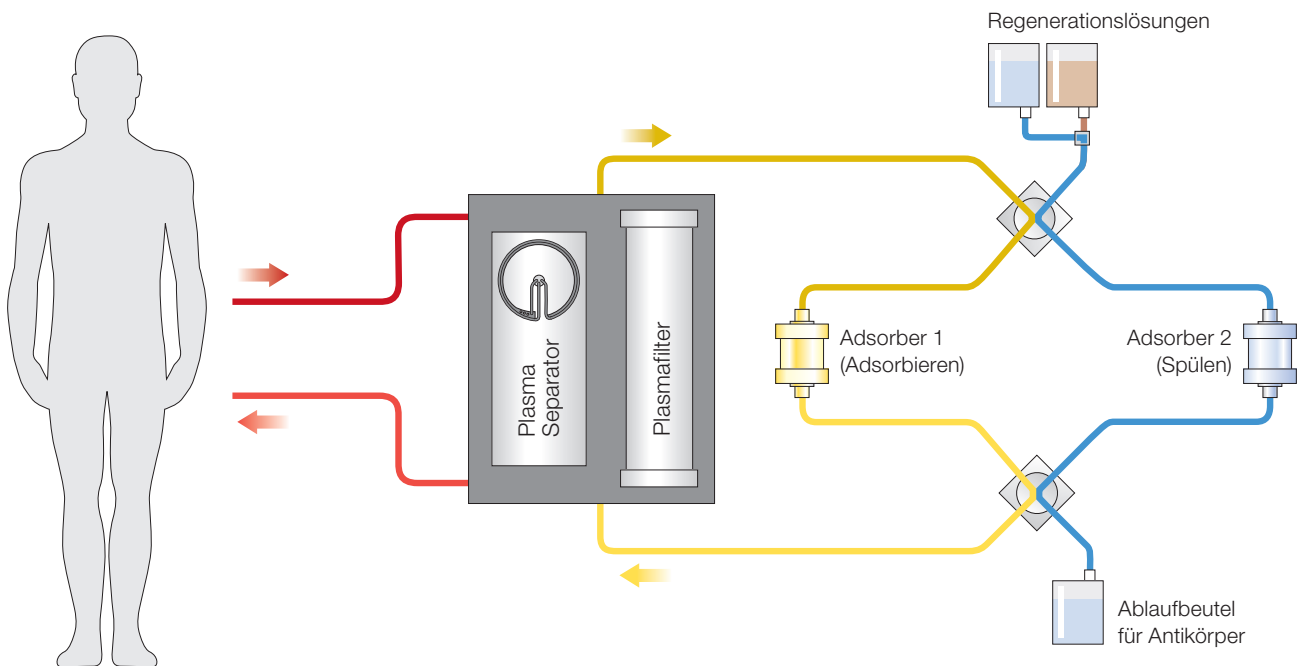


Abb. 9: Schema der Immunapherese mit Doppelsäulen. Während der Bindung von Antikörpern am ersten Adsorber wird der zweite Adsorber regeneriert und für den nächsten Zyklus vorbereitet.

Literatur

- 1 Belàk M, Borberg H, Jimenez C, Oette K: Technical and Clinical Experience With Protein A Immunoabsorption Columns. *Transfus. Sci.* 1994; 15: 419–422
- 2 Gjørstrup P, Watt R M: Therapeutic Protein A Immunoabsorption. A Review. *Transfus. Sci.* 1990; 11: 281–302
- 3 Schmaldienst S, Müllner M, Goldammer A, Spitzauer S, Banyai S, Hörl WH, Derfler K: Intravenous Immunoglobulin Application Following Immunoabsorption: Benefit or Risk in Patients With Autoimmune Diseases? *Rheumatology.* 2001; 40(5): 513–521
- 4 Braun N: *Fundamentals and Applications of Immunoabsorption/Norbert Braun-1st Edition – Bremen: UNI-MED, 2009*

Weiterführende Literatur

- 5 Staudt A, Dörr M, Staudt Y, Böhm M, Probst M, Empen K, Plötz S, Maschke HE, Hummel A, Baumann G, Felix SB; Role of Immunoglobulin G3 Subclass in Dilated Cardiomyopathy: Results from Protein A Immunoabsorption. *Am Heart J* 2005; 150(4): 729–736
- 6 Doesch AO, Konstandin M, Celik S, Kristen A, Frankenstein L, Hardt S, Goeser S, Kaya Z, Katus HA, Dengler TJ; Effects of Protein A Immunoabsorption in Patients With Advanced Chronic Dilated Cardiomyopathy. *J Clin Apher.* 2009; 24(4): 141–149
- 7 Rummler S, Althaus K, Maak B, Barz D. A Case Report of Successful Treatment with Immunoabsorption onto Protein A in Mixed Connective Tissue Disease in Childhood. *Ther Apher Dial.* 2008 Aug; 12(4): 337–342
- 8 Freedman J, Rand ML, Russell O, Davis C, Cheatley PL, Blanchette V, Garvey MB; Immunoabsorption May Provide a Cost-Effective Approach to Management of Patients with Inhibitors to FVIII. *Transfusion* 2003; 43(11): 1508–1513
- 9 Négrier C, Dechavanne M, Alfonsi F, Tremisi PJ; Successful Treatment of Acquired Factor VIII Antibody by Extracorporeal Immunoabsorption. *Acta Haematol* 1991; 85(2): 107–110
- 10 Kasper S, Neurath M, Huber C, Theobald M, Scharrer I; Protein A Immunoabsorption Therapy for Refractory, Mitomycin C-Associated Thrombotic Microangiopathy. *Transfusion* 2007; 47: 1263–1267
- 11 Borghardt EJ, Kirchertz EJ, Marten I, Fenchel K. Protein A-Immunoabsorption in Chemotherapy Associated Hemolytic-Uremic Syndrome. *Transfus Sci.* 1998 Mar; 19 Suppl: 5–7 Transplantation
- 12 Schwenger V, Morath C; Immunoabsorption in Nephrology and Kidney Transplantation. *Nephrol Dial Transplant* (2010) 25: 2407–2413
- 13 Ruiz JC, Berciano J, Polo JM, de Francisco AL, Arias M. Treatment of Guillain-Barré Syndrome With Protein-A Immunoabsorption: Report of Two Cases. *Ann Neurol.* 1992 May; 31(5): 574–575
- 14 Rech J, Hueber AJ, Kallert S, Leipe J, Kalden JR, Beck M, Schett G, Schulze-Koops H; Remission of Demyelinating Polyneuropathy With Immunoabsorption, Low Dose Corticosteroids and Anti-CD20 Monoclonal Antibody. *Ther Apher Dial*, Vol. 12, No. 3, 2008 205–208
- 15 Schneidewind JM, Winkler R, Ramlow W, Tiess M, Hertel U, Sehland D; Immunoabsorption - a New Therapeutic Possibility for Multiple Sclerosis? *Transfus Sci.* 1998 Mar; 19 Suppl: 59–63
- 16 Antozzi C, Frassoni C, Vincent A, Regondi MC, Andreetta F, Bernasconi P, Ciano C, Chang T, Cornelio F, Spreafico R, Mantegazza R; Sequential Antibodies to Potassium Channels and Glutamic Acid Decarboxylase in Neuromyotonia. *Neurology.* 2005 Apr 12; 64(7): 1290–1293
- 17 Braun N: Plasmapherese und verwandte Verfahren zur Behandlung des systemischen Lupus erythematoses. Nieren- und Hochdruckkrankheiten. 24/12, 1995; 702–706
- 18 Koch M, Kohnle M, Trapp R. A Case Report of Successful Long-Term Relapse Control by Protein-A Immunoabsorption in an Immunosuppressive-Treated Patient With End-Stage Renal Disease Due to Wegener's Granulomatosis. *Ther Apher Dial.* 2009 Apr; 13(2): 150–156
- 19 Matic G, Bosch T, Ramlow W. Background and Indications for Protein A-Based Extracorporeal Immunoabsorption. *Ther Apher.* 2001 Oct; 5(5): 394–403



**FRESENIUS
MEDICAL CARE**

Firmensitz: Fresenius Medical Care Deutschland GmbH · 61346 Bad Homburg v. d. H. · Deutschland
Telefon: +49 (0) 6172-609-0 · Fax: +49 (0) 6172-609-2191

Deutschland: Fresenius Medical Care GmbH · Else-Kröner-Straße 1 · 61352 Bad Homburg v. d. H.
Telefon: +49 (0) 6172-609-0 · Fax: +49 (0) 6172-609-8740 · E-mail: marketing.deutschland@fmc-ag.com

Österreich: Fresenius Medical Care Austria GmbH · Lundenburgergasse 5 · 1210 Wien
Telefon: +43 (0) 1-2923501 · Fax: +43 (0) 1-292350185 · E-mail: fmc.austria@fmc-ag.com

Schweiz: Fresenius Medical Care (Schweiz) AG · Aawasserstrasse 2 · 6370 Oberdorf NW
Telefon: +41 (0) 41-6195050 · Fax: +41 (0) 41-6195080 · E-mail: info.ch@fmc-ag.com

www.fmc-deutschland.com · www.fmc-austria.at · www.fresenius.ch