

Aus der I. Medizinischen Klinik und Poliklinik
der Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Indikationen und Wirkung der Immunadsorptionsbehandlungen zwischen 2018 und
2020 im Rheumazentrum Rheinland-Pfalz

Inauguraldissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin
der Universitätsmedizin
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Vorgelegt von

Matthias Ehl
aus Beckingen

Mainz, 2024

Wissenschaftlicher Vorstand:

1. Gutachter:

2. Gutachter:

Tag der Promotion: 24.05.2024

Meiner Familie

1 Inhaltsverzeichnis

| | | |
|----------|---------------------------------------|-----|
| 1 | Inhaltsverzeichnis | IV |
| 2 | Abkürzungsverzeichnis | VII |
| 3 | Tabellenverzeichnis | IX |
| 4 | Abbildungsverzeichnis | X |
| 5 | Einleitung | 1 |
| 6 | Literaturdiskussion | 2 |
| 6.1 | Immunadsorption | 2 |
| 6.1.1 | Adsorber | 5 |
| 6.1.1.1 | Protein A | 5 |
| 6.1.1.2 | Polyklonale IgG Antikörper | 6 |
| 6.1.1.3 | Aminosäuren | 6 |
| 6.1.1.4 | Dextransulfat | 7 |
| 6.1.1.5 | GAM® Peptide | 7 |
| 6.1.1.6 | C1q | 7 |
| 6.1.1.7 | VRT-101 | 7 |
| 6.1.1.8 | DNA | 7 |
| 6.1.1.9 | Human IgG | 8 |
| 6.1.1.10 | Styrol-Divenylbenzol Copolymere | 8 |
| 6.1.2 | Nebenwirkungen | 8 |
| 6.2 | Immunadsorption in der Rheumatologie | 9 |
| 6.2.1 | Rheumatoide Arthritis (RA) | 9 |
| 6.2.1.1 | Epidemiologie | 9 |
| 6.2.1.2 | Ätiologie | 9 |
| 6.2.1.3 | Pathophysiologie | 9 |
| 6.2.1.4 | Diagnostik | 10 |
| 6.2.1.5 | Therapie | 12 |
| 6.2.1.6 | Immunadsorption | 14 |
| 6.2.2 | Vaskulitiden | 16 |
| 6.2.2.1 | Thrombangiitis obliterans (TAO) | 17 |
| 6.2.2.2 | ANCA-assoziierte Vaskulitiden (AAV) | 19 |
| 6.2.2.3 | Anti-GBM-Antikörper-Erkrankung (GBMD) | 21 |
| 6.2.2.4 | Kryoglobulinämische Vaskulitis | 23 |
| 6.2.3 | Sjögren-Syndrom | 25 |

| | | |
|---------|---|----|
| 6.2.3.1 | Epidemiologie | 25 |
| 6.2.3.2 | Ätiologie | 26 |
| 6.2.3.3 | Pathogenese | 26 |
| 6.2.3.4 | Therapie | 26 |
| 6.2.3.5 | Immunadsorption | 27 |
| 6.2.4 | Dermatomyositis | 28 |
| 6.2.4.1 | Epidemiologie | 28 |
| 6.2.4.2 | Ätiologie und Pathogenese | 28 |
| 6.2.4.3 | Therapie | 29 |
| 6.2.4.4 | Immunadsorption | 29 |
| 6.2.5 | Systemischer Lupus erythematodes | 29 |
| 6.2.5.1 | Epidemiologie | 29 |
| 6.2.5.2 | Ätiologie und Pathogenese | 30 |
| 6.2.5.3 | Therapie | 32 |
| 6.2.5.4 | Immunadsorption | 34 |
| 7 | Material und Methoden | 39 |
| 7.1 | Literaturrecherche | 39 |
| 7.2 | Retrospektive Datenanalyse | 40 |
| 7.3 | Statistische Auswertung | 43 |
| 8 | Ergebnisse | 45 |
| 8.1 | Patient*innencharakteristika | 45 |
| 8.2 | Indikationen | 46 |
| 8.3 | Effekt | 48 |
| 8.3.1 | Immunglobuline | 48 |
| 8.3.1.1 | Immunglobulin G | 48 |
| 8.3.1.2 | Immunglobulin M | 49 |
| 8.3.1.3 | Immunglobulin A | 50 |
| 8.3.1.4 | Vergleich der Adsorptionsrate der Geschlechter: | 50 |
| 8.3.1.5 | Regeneration der IgG | 51 |
| 8.3.2 | CRP | 52 |
| 8.3.3 | Rheumafaktor | 53 |
| 8.3.4 | Anti-dsDNA-AK | 54 |
| 8.3.5 | Komplementfaktoren | 55 |
| 8.3.6 | Anti-NR2-Antikörper | 56 |
| 8.3.7 | Klinischer Verlauf | 57 |

| | | |
|---------|---|--------|
| 8.3.7.1 | DAS 28 | 57 |
| 8.3.7.2 | Fatigue | 58 |
| 8.4 | Abbruchkriterien und weiterführende Behandlung | 61 |
| 8.5 | Unerwünschte Ereignisse (UE) | 62 |
| 8.6 | Vergleich der verwendeten Adsorber | 63 |
| 9 | Diskussion | 65 |
| 9.1 | Einsatz der IA in der Literatur | 65 |
| 9.2 | Einsatz der IA im Rheumazentrum Rheinland Pfalz | 68 |
| 9.3 | Klinischer Effekt | 74 |
| 9.4 | Laborchemischer Effekt | 75 |
| 9.5 | Vergleich der verwendeten Adsorber | 78 |
| 9.6 | Problem der vorliegenden Daten | 79 |
| 9.7 | Schlussfolgerung | 80 |
| 10 | Zusammenfassung | 82 |
| 11 | Anhang | IX |
| 11.1 | Indikationen und Diagnosen | IX |
| 11.2 | Deskriptive Statistik Immunglobuline | X |
| 11.3 | Regressionsanalyse IgG-Regeneration | X |
| 11.4 | IgG-Veränderung Regression | XI |
| 11.5 | Unerwünschte Ereignisse nach Geschlecht: | XII |
| 11.6 | Fatigue | XIII |
| 12 | Literaturverzeichnis | XIV |
| 13 | Danksagung | XXXII |
| 14 | Lebenslauf | XXXIII |

2 Abkürzungsverzeichnis

| Abkürzung | Bedeutung |
|------------------|---|
| AAV | ANCA Assoziierte Vaskulitis |
| ACR | <i>American College of Rheumatology</i> |
| AK | Antikörper |
| ANA | Antinukleäre Antikörper |
| ANCA | Anti-Neutrophile cytoplasmatische Antikörper |
| APLS | Antiphospholipidsyndrom |
| AR | Adsorptionsrate |
| ASFA | <i>American Society for Apheresis</i> |
| AWMF | Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V. |
| AZA | Azathioprin |
| BAFF | B-Zell aktivierender Faktor |
| bDMARD | Biologisches DMARD |
| BSG | Blutsenkungsgeschwindigkeit |
| bzw. | beziehungsweise |
| CCP | Citrullinierte Peptide |
| CDAI | <i>Clinical Disease Activity Index</i> |
| CHCC | <i>Chapel Hill Consensus Conference</i> |
| CIDP | Chronisch inflammatorische demyelinisierende Polyradikulopathie |
| CRP | C-reaktives Protein |
| csDMARD | Konventionell synthetisches DMARD |
| CYC | Cyclophosphamid |
| DAS28 | <i>Disease Activity Score 28</i> |
| DFFP | Doppel-Filtrations-Plasmapherese |
| DMARD | Krankheitsmodifizierendes antirheumatisches Medikament |
| DNA | Desoxyribonukleinsäure |
| dsDNA | Doppelstrang Desoxyribonukleinsäure |
| EBV | Epstein-Barr-Virus |
| ECLAM-Score | <i>European Consensus Lupus Activity Measurement</i> |
| EGPA | Eosinophile Granulomatose mit Polyangiitis |
| EULAR | <i>European League Against Rheumatism</i> |
| FSGS | Fokal segmentale Glomerulosklerose |
| g | Gramm |
| GBM | Glomeruläre Basalmembran |
| GBMD | Anti-GBM-Antikörper-Erkrankung |
| GBS | Guillain-Barré-Syndrom |
| GM-CSF | Granulozyten-Monozyten-Kolonien-stimulierende Faktor |
| GPA | Granulomatose mit Polyangiitis |
| h:mm | Stunden:Minuten |
| Hep. | Hepatitis |
| HIV | Humanes Immundefizienz-Virus |
| Hkt | Hämatokrit |
| HLA | Humane Leukozyten Antigene |
| IA | Immunadsorption |
| IC | Immunkomplexe |
| Ig | Immunglobuline |
| IL | Interleukin |
| IQR | Interquartilsbereich |

| | |
|--------------|---|
| ITP | Immunthrombozytopenische Purpura |
| IVIG | Intravenöse Immunglobuline |
| JAK-I | Januskinase-Inhibitoren |
| KDIGO | <i>Kidney Disease: Improving Global Outcomes</i> |
| KG | Körpergewicht |
| Kg | Kilogramm |
| KI | Kontraindikation |
| L | Liter |
| LDL | <i>lowdensity lipoprotein</i> |
| LN | Lupusnephritis |
| mAch-Rez. | Muskarinischer Acetylcholin Rezeptor |
| MFM | Mycofenolat-Mofetil |
| mg | Milligramm |
| MHC | Hapthistokompatibilitätskomplex |
| min | Minute |
| mL | Milliliter |
| mmHg | Millimeter Quecksilbersäule |
| MPA | Mikroskopische Polyangiitis |
| MRT | Magnetresonanztomographie |
| MTX | Methotrexat |
| NMDA | N-Methyl-D-Aspartat |
| NMOSD | Neuromyelitis-Optica-Spektrum Erkrankungen |
| NSAR | nichtsteroidale Antiphlogistika |
| NYHA | <i>New York Heart Association</i> |
| PA | Plasmapherese |
| PV | Plasmavolumen |
| RA | Rheumatoide Arthritis |
| RF | Rheumafaktor |
| RG | Regenerationsrate |
| RNP-AK | Ribonukleoprotein-Komplex-AK |
| RPGN | Rapid progressive Glomerulonephritis |
| SD | Standardabweichung |
| SIS | <i>Structural Index Score</i> |
| SLE | Systemischer Lupus Erythematodes |
| SLEDAI Score | <i>SLE Disease Activity Index</i> |
| SLICC | <i>Systemic Lupus Erythematosus International Collaborating Clinics</i> |
| STEC-HUS | Shigatoxin assoziiertes hämolytisch- urämisches Syndrom |
| TAO | Thrombangiitis obliterans |
| TBC | Tuberkulose |
| TLR | Toll-like Rezeptoren |
| TNF | Tumornekrosefaktor |
| tsDMARD | Zielgerichtetes synthetisches DMARD |
| TTP | thrombotisch-thrombozytopenische Purpura |
| UE | Unerwünschtes Ereignis |
| USA | Vereinigte Staaten von Amerika |
| UV | Ultraviolett |
| ZNS | Zentrales Nervensystem |
| ZVK | Zentral venöser Katheter |

3 Tabellenverzeichnis

| | |
|---|----|
| Tabelle 1: Indikation für Immunadsorption nach ASFA..... | 4 |
| Tabelle 2: Überblick über die in der Rheumatologie verwendeten Adsorber | 5 |
| Tabelle 3: Laboruntersuchungen bei RA | 11 |
| Tabelle 4: Prädilektionsmodell für die frühe RA..... | 11 |
| Tabelle 5: Mögliche Prädiktoren für eine schlechte Prognose..... | 13 |
| Tabelle 6: Immunadsorption bei Rheumatoider Arthritis..... | 14 |
| Tabelle 7: Immunadsorption bei Thrombangiitis obliterans | 18 |
| Tabelle 8: Immunadsorption bei ANCA assoziierten Vaskulitiden | 20 |
| Tabelle 9: Immunadsorption bei Anti-GBM-Erkrankung | 23 |
| Tabelle 10: Immunadsorption bei kryoglobulinämischer Vaskulitis..... | 25 |
| Tabelle 11: Immunadsorption bei Sjögren Syndrom;..... | 27 |
| Tabelle 12: Immunadsorption bei Dermatomyositis..... | 29 |
| Tabelle 13: Antikörper bei Systemischem Lupus erythematodes | 31 |
| Tabelle 14: Immunadsorption bei Systemischem Lupus erythematodes..... | 35 |
| Tabelle 15: Literaturrecherche..... | 39 |
| Tabelle 16: Erfasste Parameter | 40 |
| Tabelle 17: Erfasste Laborwerte..... | 41 |
| Tabelle 18: Patient*innencharakteristik | 45 |
| Tabelle 19: Indikationen | 48 |
| Tabelle 20: Vergleich der Adsorptionsrate nach Geschlecht | 51 |
| Tabelle 21: Deskriptive Statistik CRP | 53 |
| Tabelle 22: Deskriptive Statistik Rheumafaktor | 54 |
| Tabelle 23: Deskriptive Statistik Anti-dsDNA-AK | 55 |
| Tabelle 24: Deskriptive Statistik Komplementfaktoren..... | 56 |
| Tabelle 25: Deskriptive Statistik Anti-NR2-AK | 57 |
| Tabelle 26: Deskriptive Statistik DAS28 | 58 |
| Tabelle 27: Abbruchkriterien..... | 61 |
| Tabelle 28: Adsorbervergleich | 64 |
| Tabelle 29: Diagnosen nach Patienten | IX |
| Tabelle 30: Diagnosen nach Behandlungen | IX |
| Tabelle 31: Deskriptive Statistik Immunglobuline | X |
| Tabelle 32: Modellzusammenfassung IgG-Regeneration..... | X |
| Tabelle 33: ANOVA IgG-Regeneration..... | X |
| Tabelle 34: Koeffizienten IgG-Regeneration..... | XI |

| | |
|---|-----|
| Tabelle 35: Regression IgG-Veränderung Modellzusammenfassung..... | XI |
| Tabelle 36: Regression IgG-Veränderung ANOVA..... | XI |
| Tabelle 37: Regression IgG-Veränderung Koeffizienten | XI |
| Tabelle 38: Unerwünschte Ereignisse | XII |

4 Abbildungsverzeichnis

| | |
|--|------|
| Abbildung 1: Therapiealgorithmus RA | 13 |
| Abbildung 2: Therapie des Systemischen Lupus erythematodes | 33 |
| Abbildung 3: Geschlechtsverteilung | 46 |
| Abbildung 4: Hauptdiagnosen der Patient*innen | 47 |
| Abbildung 5: Indikationen | 47 |
| Abbildung 6: Veränderung IgG | 49 |
| Abbildung 7: Veränderung IgM | 49 |
| Abbildung 8: Veränderung IgA..... | 50 |
| Abbildung 9: Adsorptionsrate nach Geschlecht..... | 51 |
| Abbildung 10: IgG Regeneration; | 52 |
| Abbildung 11: Veränderung CRP | 53 |
| Abbildung 12: Veränderung Rheumafaktor | 54 |
| Abbildung 13: Vergleich der Anti-dsDNA-AK Mittelwerte der Patientinnen..... | 55 |
| Abbildung 14: Veränderung Mittelwerte der Komplementfaktoren der Patient*innen | 56 |
| Abbildung 15: Veränderung Anti-NR2-AK | 57 |
| Abbildung 16: Veränderung DAS28..... | 58 |
| Abbildung 17: FSMC Verläufe | 59 |
| Abbildung 18: Fatigue Mittelwerte; | 60 |
| Abbildung 19: Individueller Verlauf einer Patientin | 60 |
| Abbildung 20: Abbruchkriterien..... | 62 |
| Abbildung 21: Verteilung der unerwünschten Ereignisse | 63 |
| Abbildung 22: Unerwünschte Ereignisse nach Geschlecht | 63 |
| Abbildung 23 Adsorbervergleich..... | 64 |
| Abbildung 24: Fatigue - Anzahl der im Mittelwert enthaltenen Werte | XIII |

5 Einleitung

Die Rheumatologie beschäftigt sich mit Erkrankungen der Gefäße, Gelenke und des Bindegewebes. Viele dieser Erkrankungen gehen mit der Bildung von Antikörpern einher. Diese Antikörper sind in einigen Fällen wie bei der rheumatoiden Arthritis (RA) und dem Systemischen Lupus erythematodes (SLE) eng mit dem Krankheitsverlauf assoziiert und es wird Ihnen eine entscheidende Rolle bei der Pathogenese der Erkrankung zugeschrieben. Therapeutisch werden die rheumatologischen Erkrankungen vor allem mit Medikamenten behandelt, die das Immunsystem beeinflussen und die Bildung von Antikörpern reduzieren sollen. Die Immunadsorption (IA) stellt ein Aphereseverfahren dar, mit dem Antikörper aus dem Blut entfernt werden und, das seit vielen Jahren immer wieder in der Rheumatologie eingesetzt wird. Auch im Rheumazentrum Rheinland-Pfalz in Bad Kreuznach werden regelmäßig Patient*innen mittels IA behandelt. Das Rheumazentrum ist das größte Zentrum zur Behandlung von rheumatologischen Erkrankungen und Autoimmunerkrankungen in Rheinland-Pfalz. Neben einem Akutkrankenhaus für Rheumatologie besteht es aus einer Rehaeinrichtung, einer Tagesklinik, einer Ambulanz und einem Infusionszentrum.

Diese Arbeit soll die Rolle der IA in der Rheumatologie beleuchten. Dazu wird die Literatur nach Berichten zum Einsatz der IA in der Rheumatologie durchsucht und dargestellt. Zudem wird retrospektiv der Einsatz der IA im Rheumazentrum Rheinland-Pfalz analysiert, um das Einsatzspektrum und die klinischen sowie laborchemischen Effekte zu beschreiben.

6 Literaturdiskussion

6.1 Immunadsorption

Die Apherese ist ein in der Medizin Überbegriff für Verfahren, bei dem nur bestimmte Bestandteile aus dem Blut von Patienten entfernt werden. Es können sowohl zelluläre als auch plasmatische Anteile entfernt werden (1). Die Plasmapherese stellt dabei ein Verfahren dar, Eine, bei der zunächst das Plasma und die zellulären Bestandteile getrennt werden, das Plasma dann verworfen wird und die zellulären Bestandteile zurück in die Patient*innen infundiert werden. Die zellulären Bestandteile des Blutes bleiben dabei erhalten.(3). Damit ist die Plasmapherese eine anerkannte Behandlungsmethode bei vielen Erkrankungen, insbesondere im Bereich der Inneren Medizin und Neurologie. Die American Society for Apheresis (ASFA) listet in ihren Guidelines 21 Indikationen, bei denen die Plasmapherese ein Teil der Erstlinientherapie ist und 20 Indikationen, bei denen sie in der Zweitlinientherapie zum Einsatz kommen kann. Zur Erstlinientherapie gehört die Plasmapherese zum Beispiel beim Guillain-Barré Syndrom (GBS), der thrombotisch-thrombozytopenischen Purpura (TTP) oder der fokal segmentalen Glomerulosklerose (FSGS). Bei 57 Indikationen bleibt die Plasmapherese nach Guideline der ASFA eine individuelle Entscheidung (4). Der Nachteil der Plasmapherese liegt darin, dass das gesamte Plasma verworfen und ersetzt werden muss. Dabei kann es zu allergischen Reaktionen sowie im schlimmsten Fall zu Infektionen durch die Ersatzprodukte kommen (5). Des Weiteren ist das pro Sitzung behandelbare Blutvolumen begrenzt (6). Aus diesen Gründen sind neue Methoden entwickelt worden, die gezielt einzelne Bestandteile wie zum Beispiel Low-Density-Lipoprotein LDL aus dem Plasma zu entfernen. Die sogenannte IA ist eines dieser Verfahren. Sie hat speziell das Ziel, Immunglobuline (Ig) aus dem Blut zu eliminieren (3).

Bei der IA wird das Blut über einen venösen Gefäßzugang entnommen, antikoaguliert und eine Plasmaseparation durchgeführt. Der Plasmaanteil wird dann durch einen sogenannten Adsorber geleitet. Die Adsorber sind Säulen, in deren Inneren Moleküle gebunden sind, die wiederum in der Lage sind, Antikörper (AK) zu binden. Die Bindung kann dabei sowohl auf physikochemischen als auch auf biologischen Kräften beruhen. Eine Übersicht über die zur Verfügung stehenden Aphereseverfahren und Adsorber sowie deren Einsatzgebiet wurde von Sanchez et al. (2013) publiziert (7). Die in der Rheumatologie verwendeten Adsorber werden in Abschnitt 6.1.1 näher beschrieben.

Das durch den Adsorber geleitete Plasma wird danach wieder mit den zellulären Anteilen des Blutes vermischt und reinfundiert. Bei einigen Produkten ist es vorgesehen zwei Adsorber parallel zu verwenden. Dabei wird, immer im Wechsel, einer der beiden mit Plasma durchflossen, während der zweite desorbiert, also von den gebundenen AK befreit, wird (8).

Die IA hat gegenüber der Plasmapherese den Vorteil, dass das Plasma nicht verworfen wird, in der Folge keine Substitution erfolgen muss und somit die damit assoziierten Nebenwirkungen entfallen. Des Weiteren ist bei der IA das behandelte Plasmavolumen, zumindest theoretisch, nicht begrenzt. Außerdem werden weniger Plasmabestandteile aus dem Blut entfernt, sodass die protektive Plasmabestandteile erhalten bleiben. Dies ist jedoch zugleich auch die Schwäche der IA. Sie ist nur in geringem Umfang in der Lage andere Stoffe als Immunglobuline aus dem Plasma zu entfernen. Dadurch kann sie in Situationen, in der nicht allein die Antikörper für die Erkrankung von Bedeutung sind, wie zum Beispiel bei der TTP, die Plasmapherese nicht ersetzen (9).

Wurde die IA ursprünglich zur Behandlung von Tumorerkrankungen eingesetzt, da man vermutete, dass freie AK oder Immunkomplexe (IC) Tumore vor einem Angriff des Immunsystems schützen, so kommt sie heute vor allem bei Erkrankungen zum Einsatz, bei denen Antikörper als ursächlich betrachtet werden (10). Die ASFA listet in ihrer Guideline von 2019 acht Indikationen auf, bei denen die IA in der Erstlinientherapie eingesetzt wird, weitere acht Indikationen für die IA in der Zweitlinientherapie und sieben Indikationen, bei denen eine individuelle Entscheidung notwendig ist, da dort die Rolle der IA noch nicht abschließend geklärt ist. Tabelle 1 gibt einen Überblick über die Indikationen der IA laut ASFA.

Neben den in den Guidelines aufgeführten Indikationen wird die IA allerdings auch bei weiteren Erkrankungen eingesetzt. Rheumatologische Erkrankungen spielen in der aktuellen Guideline keine Rolle. In der Leitlinie von 2016 war die IA noch als mögliche Therapie bei der RA aufgeführt (11). Da der einzige in den USA zugelassene Adsorber jedoch nicht mehr hergestellt wird, wurde diese Indikation aus der Guideline entfernt. Allerdings stehen in der Rheumatologie bei vielen Erkrankungen Antikörper im Verdacht, an deren Ätiologie beteiligt zu sein. Deshalb scheint die IA in diesem Bereich eine interessante Behandlungsmethode zu sein, die bereits in zahlreichen Studien untersucht wurde. Im Folgenden wird dazu das Ergebnis einer systematischen Suche nach Berichten zum Einsatz der IA geliefert.

| Erkrankung | Indikation | Kategorie | Grad |
|---|---------------------------------------|-----------|------|
| Myasthenia gravis | Akute kurzzeitige Behandlung | I | 1B |
| | Langzeitbehandlung | II | 2B |
| Neuromyelitis Optica Spektrum Erkrankungen (NMOSD) | Akuter Schub/Rückfall | II | 1C |
| Paraneoplastische neurologische Syndrome | | III | 2C |
| Pemphigus vulgaris | Schwerer Verlauf | III | 2C |
| Akute inflammatorische demyelinisierende Polyradikulopathie (Guillain-Barré-Syndrom) | Primäre Behandlung | I | 1B |
| Atopisches Ekzem | Therapierefraktär | III | 2C |
| Chronisch inflammatorische demyelinisierende Polyradikulopathie (CIDP) | | I | 1B |
| Gerinnungsfaktoren Hemmkörper | | III | 2B |
| Kryoglobulinämie | Schwerer Verlauf | II | 2B |
| Idiopathische dilatative Kardiomyopathie | NYHA II-IV | II | 1B |
| Fokal segmentale Glomerulosklerose | Rezidiv nach Nierentransplantation | I | 1B |
| Immunthrombozytopenie (ITP) | Refraktär | III | 2C |
| Multiple Sklerose | Akuter Schub/Rückfall | II | 1B |
| | Chronisch | III | 2B |
| N-Methyl-D-Aspartat-Rezeptor Antikörper vermittelte Enzephalitis | | I | 1C |
| Infekt assoziierte thrombotische Mikroangiopathien | Schweres STEC-HUS | III | 2C |
| AB0 kompatible Nierentransplantation | Antikörpervermittelte Abstoßung | I | 1B |
| | Desensibilisierung von Lebendspendern | I | 1B |
| | Desensibilisierung postmortale Spende | II | 1B |
| AB0 inkompatible Nierentransplantation | Desensibilisierung Lebendspende | I | 1B |
| | Antikörpervermittelte Abstoßung | II | 1B |
| Erkrankungen assoziiert mit Antikörpern gegen spannungsgesteuerte Kalium Kanäle | | II | 1B |
| Kategorien: I: Erstlinientherapie allein oder mit anderer Behandlung II: Zweitlinientherapie allein oder mit anderer Behandlung III: Einsatz individuell zu entscheiden, Rolle der IA nicht abschließend geklärt IV: Hinweise darauf, dass IA schädlich oder nicht effektiv | | | |

Tabelle 1: Indikation für Immunadsorption nach ASFA nach Padmanabhan et al. (2019)(4) übersetzt durch den Autor. CIDP=Chronisch inflammatorische demyelinisierende Polyradikulopathie; NMOSD=Neuromyelitis Optica Spektrum Erkrankungen; ITP=Immunthrombozytopenie; NYHA=New York Heart Association Klassifikation; STEC-HUS=Shigatoxin assoziiertes hämolytisch-urämisches Syndrom

6.1.1 Adsorber

Die Adsorber stellen den entscheidenden Teil der IA dar. Inzwischen wurde eine Vielzahl von verschiedenen Adsorbentien entwickelt und erprobt. Sie unterscheiden sich in ihren Adsorptionseigenschaften und der Möglichkeit einer Wiederverwendung. Im folgenden Abschnitt sollen die verschiedenen Adsorber genauer vorgestellt werden. Tabelle 2 gibt einen Überblick über die in der Rheumatologie verwendeten Adsorber.

| Ligand | Produktname | Hersteller | Nutzung | Kommerziell verfügbar |
|--------------------------------|---------------|-------------------|-----------------------------|-----------------------|
| Dextran Sulfat | Selesorb® | Kaneka | Einmalprodukt | Ja |
| Phenylalanin | IM-PH 350 (L) | Ashai/Diamed | Einmalprodukt | Ja |
| Tryptophan | IM-TR 350 (L) | Ashai/Diamed | Einmalprodukt | Ja |
| Protein A | Immunosorba® | Fresenius | Recyclbar | Ja |
| | Prosorba® | Fresenius | Einmalprodukt | Nein |
| | KONPIA® | Koncen Bioscience | Recyclbar | Ja |
| | WCXJO-MA | Yuhuan Weikang | Keine Angabe | Keine Angabe |
| Anithuman IgG | Therasorb®-Ig | Miltenyi Biontec | Recyclbar und Einwegprodukt | Ja |
| C1q | MIRO® | Fresenius | Recyclbar | Nein |
| Peptid GAM | Globaffin® | Fresenius | Recyclbar | Ja |
| VRT 101 | Lupusorb™ | Verto LTD | Recyclbar | Nein |
| DNA | DNA280 | JafronLTD | Einwegprodukt | Ja |
| Syrol-Divenylbenzol Copolymere | HA280 | JafronLTD | Einwegprodukt | Ja |

Tabelle 2: Überblick über die in der Rheumatologie verwendeten Adsorber modifiziert nach Gaubitz et al. (2003)(12).

6.1.1.1 Protein A

Protein A ist ein Protein, das vom Bakterium *Staphylokokkus aureus* gebildet wird, um der Immunabwehr des Menschen zu entgehen, indem es das Fc-Fragment von Antikörpern bindet. Das Fc-Fragment ist der unspezifische Teil der Antikörper, der von Immunzellen mit dem Fc-Rezeptor gebunden wird und dadurch die Immunzellen aktiviert. Dadurch führt Protein A zu einer reduzierten Aktivierung der Immunzellen und ist als Ligand in einem Adsorber geeignet (13, 14).

Protein A bindet vor allem Ig der Subklassen IgG 1,2 und 4 während IgG 3, IgA und IgM weniger stark gebunden und durch IA zu einem geringeren Grad entfernt werden (15-18). Neben reinen Immunglobulinen werden auch Immunkomplexe durch Protein A gebunden und durch IA reduziert (19).

Es wurden verschiedene Protein A Adsorber hergestellt. Der *Prosorba*[®] (*Fresenius Hemocare Inc., Waltham, USA*) Adsorber wurde von Imre Corp. in den USA entwickelt. Das Protein A ist dabei auf Silica Matrix fixiert (20). Im Gegensatz dazu ist beim *Immunosorba*[®] Adsorber (*Fresenius Medical Care, Bad Homburg, Deutschland*) das Protein A auf Sepherose fixiert. Bei diesem Adsorber kommt es im Vergleich zum *Prosorba*[®] Adsorber zu weniger immunologischen Nebenwirkungen wie zum Beispiel Vaskulitiden (18). Außerdem kann der *Immunosorba*[®] Adsorber wiederverwendet werden. Der *Prosorba*[®] Adsorber wird aktuell nicht mehr vertrieben (7).

In einigen Arbeiten aus China wird außerdem der *KONPIA*[®] (*Koncen Bioscience, Guangzhou, China*) Adsorber verwendet, genauere Herstellerangaben sind nicht auf Englisch verfügbar (21-23). Das gleiche gilt für den *WCXJO-MA* Adsorber (*Yuhuan Weikang Medical Instrument Company, China*) (24).

6.1.1.2 Polyklonale IgG Antikörper

Zur Adsorption von AK werden im *Therasorb*[®] Ig Adsorber (*Miltenyi Biontec, Bergisch Gladbach, Deutschland*) polyklonale anti-Human IgG Antikörper des Schafes an Sepharose gekoppelt. Diese binden immunologisch alle Subklassen der IgG, und in geringerem Umfang IgM, IgA und IC (25, 26). Die Adsorber sind sowohl als Einmalprodukt verfügbar, werden aber auch als wiederverwendbares Produkt angeboten.

6.1.1.3 Aminosäuren

Die Adsorber *Immusorba*[™] (IM)-TR und PH (*AshaiKarsai Medical Co., LTD., Tokio, Japan*), bestehen aus auf Polyvinylalkohol fixiertem Tryptophan bzw. Phenylalanin. Die beiden Adsorber binden ihre Zielstoffe durch hydrophobe Wechselwirkungen, die die Aminosäuren mit den Antikörpern bilden. Der Phenylalanin Adsorber bindet verschiedene Antikörper und Immunkomplexe wie anti-Doppelstrang-DNA-AK (Anti-dsDNA-AK), Rheumafaktor (RF), Antiphospholipid-AK und in geringerem Maß auch Anti-Neutrophilen-zytoplasmatische-AK (ANCA), RO-AK und RNP-AK (27). Der Tryptophan Adsorber ist zusätzlich in der Lage in großem Umfang Acetylcholin-Rezeptor-AK und in geringerem Umfang auch IgG zu adsorbieren. Allerdings wird auch in hohem Maße Fibrinogen adsorbiert, was das maximal zu filtrierende Volumen einschränkt, da sonst vermehrt Blutungen auftreten können. (28). Beide Adsorber können nur einmal verwendet werden und haben ein auf 2,5L Plasma begrenztes Filtrationsvolumen, da bei größeren Volumina Stoffe aus dem Adsorber ins Blut gespült werden könnten (29).

6.1.1.4 Dextransulfat

Dextransulfat wurde ursprünglich zur Elimination von LDL eingesetzt (30). Allerdings interagieren auch Anti-dsDNA-AK mit der negativ geladenen Oberfläche (31). Aus diesem Grund erfolgte der Einsatz des Dextransulfat Adsorbers *Selesorb*[®] (*Kaneka Corporation*, Osaka, Japan) beim SLE. Eine Adsorption von Anti-dsDNA-AK, Immunkomplexen, und Antiphospholipid-AK konnte nachgewiesen werden, während der Effekt auf Komplementfaktoren, gesamt Immunglobuline sowie Albumin gering ist (30, 32, 33).

6.1.1.5 *GAM*[®] Peptide

Der *Globafin*[®] Adsorber (*Fresenius Medical Care*, Bad Homburg, Deutschland) stellt eine Weiterentwicklung der Protein A Adsorber dar. Anstelle des Protein A, das bakteriell produziert wird, wird das Peptid *GAM*[®] synthetisch hergestellt und an Sepharose gebunden. Das Peptid hat ähnliche Eigenschaften wie Protein A und zeigt auch klinisch ähnliche Adsorptionseigenschaften, bindet somit vor allem IgG der Klassen 1,2,4 sowie Immunkomplexe und in geringerem Umfang IgG der Klasse 3, IgM und IgA (34).

6.1.1.6 *C1q*

C1q ist ein Teil der Komplementkaskade, der Immunkomplexe sowie Immunglobuline bindet. Der *C1q* Adsorber *MIRO*[®] (*Fresenius Medical Care*, Bad Homburg, Deutschland) führt zu einer Reduktion von Immunkomplexen, anti-*C1q*-AK, IgG, IgM und IgA. Zusätzlich kommt es zu einer Verringerung des CRP und Fibrinogen. Die Komplementfaktoren wurden nicht signifikant beeinflusst (35). Aktuell ist der *C1q* Adsorber nicht mehr kommerziell erhältlich.

6.1.1.7 *VRT-101*

VRT-101 ist ein Laminin-Protein, das in Mäusen und Menschen mit Lupus Antikörpern interagiert (36). Der *VRT-101* Adsorber *Lupusorb*TM (*Verto LTD*, Jerusalem, Israel) verringert die Anti-dsDNA-AK, Anti-*VRT-101*-AK und C3. Die Veränderung der Immunglobuline ist nur gering ausgeprägt (37). Aktuell finden sich keine Informationen zu einem Vertrieb des Adsorbers.

6.1.1.8 *DNA*

Der erste Adsorber, der beim SLE zum Einsatz kam, ist ein DNA Adsorber, der die gegen dsDNA gerichteten AK binden sollte. Er zeigte eine Elimination der Anti-dsDNA-AK und der Immunkomplexe (38). Ein kommerzieller Einsatz dieses Adsorbers erfolgte

nicht.

In China wird ein Adsorber mit dem Namen *DNA280* (*Jafron Biomedical Co LTD.*, Zhuhai City, China) vertrieben, der auf einem ähnlichen Weg zu funktionieren scheint (39, 40).

6.1.1.9 *Human IgG*

Jimenez Klingberg beschreibt in seiner Dissertation einen Adsorber mit humanem IgG im experimentellen Einsatz bei der kryoglobulinämischen Vaskulitis, der durch die Interaktion von RF mit IgG zu einer Reduktion von RF führt (41). Dies bleibt jedoch der einzige Einsatz dieses Adsorbers.

6.1.1.10 *Styrol-Divenylbenzol Copolymere*

Der *HA280* Adsorber (*Jafron Biomedical Co LTD.*, Zhuhai City, China) ist ein in China verwendeter Adsorber. Der, neben der Adsorption von Antikörpern, auch in der Lage ist Zytokine wie Interleukin (IL)-6, IL-1 β und Tumornekrosefaktor (TNF)- α , zu reduzieren (40, 42, 43).

6.1.2 Nebenwirkungen

Die IA wurde als nebenwirkungsärmere Alternative zur Plasmapherese entwickelt. Allerdings sind Nebenwirkungen in keiner medizinischen Behandlung auszuschließen. Eine der gefürchtetsten Komplikationen sind bakterielle und virale Infektionen, die durch die Schwächung der Immunabwehr auftreten können. Besonders in der Kombination zwischen Plasmapherese und Cyclophosphamid-Gabe kommt es häufig zu schweren Infektionen (44). Stummvoll et al. (2004) verglichen in einer Studie Patient*innen mit und ohne IA miteinander. Dabei zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen. Auch Patient*innen die zusätzlich zur IA eine intravenöse Cyclophosphamid-Therapie erhielten, litten nicht signifikant häufiger unter Infektionen als Patient*innen, die nur eine Cyclophosphamid-Therapie erhielten (45). Kurzfristig können Nebenwirkungen wie Kältegefühl, niedriges Fieber, muskuloskelettale Schmerzen, Hypotension, Schwindel, Erbrechen sowie Gelenkschwellungen auftreten. Diese können bis zu zwei Stunden nach der Behandlung andauern (46). Weitere Nebenwirkungen sind anaphylaktische Reaktionen (47, 48), Komplikationen im Zusammenhang mit den venösen Zugängen (49), Kreislaufnebenwirkungen und Hypokalziämien (insbesondere bei Einsatz von Citrat zur Antikoagulation) (8). Im Zusammenhang mit der Protein A Apherese sind auch Vaskulitiden beschrieben (50). Im Gegensatz zur Plasmapherese wird Fibrinogen durch IA weniger reduziert (48-60% vs. 26%), was zu einer verringerten Rate an

klinisch relevanten Blutungen führt (51). Zudem ist bei der simultanen Anwendung von apheretischen Verfahren und der Einnahme von ACE-Hemmern beschrieben, dass es durch die negativ geladene Oberfläche der Adsorber zu einem Bradykinin-Syndrom kommen kann (52). Im Allgemeinen ist die Komplikationsrate jedoch gering. In einer Studie im Apherese-Zentrum der Universitätsklinik Dresden zeigten sich in 25.293 Apheresen (LDL-Apherese und IA) über 23 Jahre 1948 Nebenwirkungen (7,7%), in nur 0,13% der Behandlungen trat eine schwere Nebenwirkung mit Hospitalisierung auf (53). Ähnliche Ergebnisse hat eine Studie aus Registerdaten von Mörtzell Hendriksson et al. (2016) bei der in 6,5% der IAs eine Nebenwirkung auftritt (54).

6.2 Immunadsorption in der Rheumatologie

6.2.1 Rheumatoide Arthritis (RA)

Die RA ist eine systemische autoimmunologische Erkrankung, die insbesondere zu einer Zerstörung der Gelenke führt (55).

6.2.1.1 Epidemiologie

Die Prävalenz wird mit 0,5-1% angegeben. Dabei nimmt die Inzidenz auf der Nordhalbkugel von Norden nach Süden ab. Allerdings gibt es in einigen indigenen Bevölkerungen in Amerika deutlich höhere Prävalenzen (56-59).

6.2.1.2 Ätiologie

Für die Entstehung der RA scheinen sowohl genetische als auch epigenetische und Umwelteinflüsse eine Rolle zu spielen (60). Von den zahlreichen Genen, die mit der RA assoziiert sind, wird den Genen des Humanen Leukozyten Antigen – Systems (HLA) die größte Bedeutung zugeschrieben (60). Das Erkrankungsrisiko ist bei einer positiven Familienanamnese um das Zwei- bis Vierfache erhöht (56). Frauen sind deutlich häufiger betroffen als Männer. Der Grund für die ungleiche Verteilung zwischen den Geschlechtern ist bislang unklar (56). Weitere Umweltfaktoren, die mit einem erhöhten Risiko für eine RA assoziiert sind, stellen das Rauchen, ein niedriger sozio-ökonomischer Status sowie ein niedriges Bildungsniveau dar. Des Weiteren wird der Einfluss von Infektionen und des Mikrobioms diskutiert (60).

6.2.1.3 Pathophysiologie

Die genaue Pathophysiologie der RA ist nicht abschließend geklärt und heterogen. Eine wichtige Rolle scheinen Antikörper, insbesondere Antikörper gegen zyklisch citrullinierte Peptide (CCP), und der Rheumafaktor (RF) zu spielen, die beide mit dem

Auftreten schwererer klinischer Symptome, aber auch einem schnelleren Fortschreiten der Erkrankung assoziiert sind.

Anti-CCP Antikörper können sowohl IgG, IgA als auch IgM Antikörper sein. Sie sind in der Lage citrullinierte Peptide zu binden, sowie Makrophagen und Osteoklasten zu aktivieren. Zusätzlich bilden sie zusammen mit dem RF Immunkomplexe, die zu einer Makrophagenaktivierung und einer Zytokinproduktion führen.

Eine entscheidende Rolle bei der Entstehung der Erkrankung spielt die Inflammation, die vor allem durch Zytokine bedingt ist. TNF α , IL-6 und Granulozyten-Monozyten-Kolonien-stimulierende Faktor (GM-CSF) haben einen Einfluss auf die Aktivität der Erkrankung. Durch die Inflammation kommt es zu einer Immunzellaktivierung, die wiederum eine Fibroblasten- und Osteoklastenaktivierung nach sich zieht. Des Weiteren werden die Chondrozyten durch Zytokine zu einer Makrophagen ähnlichen Funktion stimuliert. All das führt zu einer Zerstörung des Knochens und Knorpels der Gelenke (60, 61).

Die daraus entstehende chronische Inflammation hat eine Dysregulation der Leukozyten und Stromazellen zur Folge und führt zu weiteren Komorbiditäten, sodass die RA nicht nur auf die Gelenke beschränkt bleibt, sondern auch Vaskulitiden und kardiale Erkrankungen nach sich zieht. All das führt schlussendlich zur Steigerung der Mortalität der RA-Patient*innen im Vergleich zu gesunden Individuen (60).

6.2.1.4 Diagnostik

Eine frühe Diagnose und Therapie sind entscheidend für den Erfolg der Behandlung der RA (63-66). In der S3-Leitlinie der frühen rheumatoiden Arthritis wurde ein Diagnostikleitfaden erarbeitet (62). Die Leitsymptome sind eine nicht anders zu erklärende Gelenkschwellung über mehr als sechs Wochen, ein „polyartikuläres (symmetrisches) Verteilungsmuster“ sowie eine Morgensteifigkeit für mehr als 60 Minuten (62). Laborchemisch werden in der Leitlinie die in Tabelle 3 aufgeführten Untersuchungen empfohlen. Insbesondere BSG, CRP, RF und CCP-AK werden hervorgehoben. Zusätzlich kann die Untersuchung durch bildgebende Verfahren ergänzt werden. Dabei können Röntgenaufnahmen der Hände und Füße, sowie Sonographie und MRT zum Einsatz kommen.

Ebenfalls in der S3 Leitlinie ist ein Prädilektionsmodell für die RA aufgeführt, das auf der Arbeit von Visser et al. (2002) beruht und auf Grundlage der klinischen Symptome und der Serologie eine Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer RA schätzt (s. Tabelle 4) (67).

| Klinische Symptome | | Serologie | | |
|---|-----|-----------|----------|-----------------|
| | | RF + | CCP-AK + | RF und CCP-AK + |
| <ul style="list-style-type: none"> - Synovitiden in mehr als zwei Gelenkregionen - Dauer > 6 Wochen - Morgensteife ≥ 60 Minuten | | | | |
| Wahrscheinlichkeit für persistierende Arthritis: | 46% | 71% | 80% | 92% |
| davon werden erosiv: | 52% | 78% | 86% | 95% |

| Laboruntersuchungen | |
|---|--|
| Blutsenkungsgeschwindigkeit (BSG) | Häufig erhöht bei (unbehandelter) RA, unspezifisch (bspw. auch bei Anämien, anderen entzündlichen Erkrankungen) |
| C-reaktives Protein (CRP) | Quantitativ genauer und schneller im Verlauf als die BSG, reflektiert besser die sog. Akut-Phase-Reaktion (Krankheitsaktivität), genauso unspezifisch wie die BSG |
| Blutbild | Bei länger dauernder aktiver Erkrankung: Entzündungsanämie (normochrom oder hypochrom, normozytär), Thrombozytose |
| IgM-Rheumafaktor (RF) | Positiv bei 65–80% der RA-Patienten; 55–85% bei ERA. Spezifität ca. 80%, da auch bei Kollagenosen, Virushepatitiden, Malignomen und (selten) auch bei Normalpersonen nachweisbar |
| Antikörper gegen citrullinierte Proteine/Peptide (CCP-AK) | Hochspezifisch für die RA (>95%) und dabei genauso sensitiv (64–86%) wie der Rheumafaktor. Kann schon vor klinischer Manifestation einer RA positiv sein und ist bei Vorliegen einer frühen Arthritis hoch-prädiktiv für einen chronischen (RA) und prädiktiv für einen erosiven Verlauf |
| Urinuntersuchung | Ausschluss einer Hämaturie, Proteinurie als Hinweis für andere Erkrankungen (z. B. Kollagenosen) |
| Antinukleäre-AK (ANA) | Differentialdiagnostischer Hinweis für Kollagenosen (z. B. systemischer Lupus erythematoses), schwach positiv auch bei der RA oder Normalpersonen |
| Antineutrophilen-Cytoplasma-AK (ANCA) | Differentialdiagnostischer Hinweis für Vaskulitiden (z. B. Granulomatose mit Polyangiitis) |
| HLA-B27 | Differentialdiagnostischer Hinweis für Spondyloarthritiden |
| Harnsäure/Gelenkpunktat | Abgrenzung zur polyartikulären Gicht (selten) und infektiösen Arthritiden (meist einzelne, große Gelenke) |

Tabelle 3: Laboruntersuchungen bei RA

aus Schneider et al. (2020) (62). RA=Rheumatoide Arthritis, ERA=frühe Rheumatoide Arthritis.

Tabelle 4: Prädilektionsmodell für die frühe RA aus Schneider et al. (2020) (62)

6.2.1.5 Therapie

Die Therapie der RA ist maßgeblich durch den Einsatz von krankheitsmodifizierenden Medikamenten, sogenannten *disease modifying antirheumatic drugs* (DMARDs), geprägt. Dabei wird zwischen konventionellen synthetischen DMARDs (csDMARDs), zielgerichteten synthetischen DMARDs (tsDMARDs) und biologischen DMARDs (bDMARDs) (68) unterschieden. Allen DMARDs ist gemein, dass sie den Krankheitsverlauf verändern und nicht rein symptomatisch wirken (68). Die csDMARDs sind die ersten Mittel im Einsatz gegen die RA, die insbesondere aufgrund empirischer Ergebnisse eingesetzt werden. Dazu zählen allen voran Methotrexat (MTX) aber auch Leflunomid, Sulfasalazin, Gold und Antimalariamittel, wie beispielsweise Hydroxychloroquin. Der genaue Wirkmechanismus ist bei diesen Medikamenten nicht abschließend geklärt. Im Gegensatz dazu sind tsDMARDs Medikamente, die gezielt entwickelt wurden, um mit bestimmten Molekülen zu interagieren. Dazu zählen vor allem die Januskinase-Inhibitoren (JAK-I) Tofacitinib und Baricitinib. Die bDMARDs sind künstlich hergestellte Proteine, häufig monoklonale Antikörper, die mit Rezeptoren oder Zytokinen interagieren, die im Verdacht stehen, an der RA beteiligt zu sein. (69).

Die deutsche S2e Leitlinie schlägt einen Therapiealgorithmus vor, der in Abbildung 1 dargestellt ist. Das Therapieziel ist in jedem Fall die Remission. Dabei soll ein Composite Score wie der *Disease Activity Score 28* (DAS28) oder *Clinical Disease Activity Index* (CDAI) genutzt werden, um die Krankheitsaktivität einzuordnen. Des Weiteren sollen alle Patient*innen mit RA ab Diagnosestellung mit einem csDMARD, bevorzugt MTX, in Kombination mit Glukokortikoiden behandelt werden, da ein verzögerter Therapiebeginn zu einem schlechteren Outcome führt (70). Eine Behandlung ab dem Zeitpunkt, zu dem lediglich eine Verdachtsdiagnose gestellt werden kann, wird diskutiert, aber nicht generell empfohlen. Um den Therapieverlauf zu überwachen und zu steuern, soll die Krankheitsaktivität alle ein bis drei Monate mit Hilfe eines Composite Scores analysiert werden und, bei fehlendem Ansprechen oder Nichteintreten des Therapieziels, die Therapie entsprechend dem Therapiealgorithmus angepasst werden. Dabei werden, je nach Risikokonstellation, alle Formen von DMARDs in Kombination eingesetzt werden. Die genaue Darstellung der Empfehlung würde den Rahmen dieser Arbeit überschreiten. Aus diesem Grund wird hier auf die AWMF S-2 Leitlinie von Fiehn et al. (2018) (69) verwiesen. Neben der Therapie mit DMARDs sollten die Patient*innen auch symptomatisch behandelt werden. Dabei sind die NSAR dem Paracetamol in der Schmerztherapie überlegen

und Opioide sollten möglichst vermieden werden. Zusätzlich sollten Physio- und bei Bedarf Ergo- sowie Psychotherapie durchgeführt werden (62).

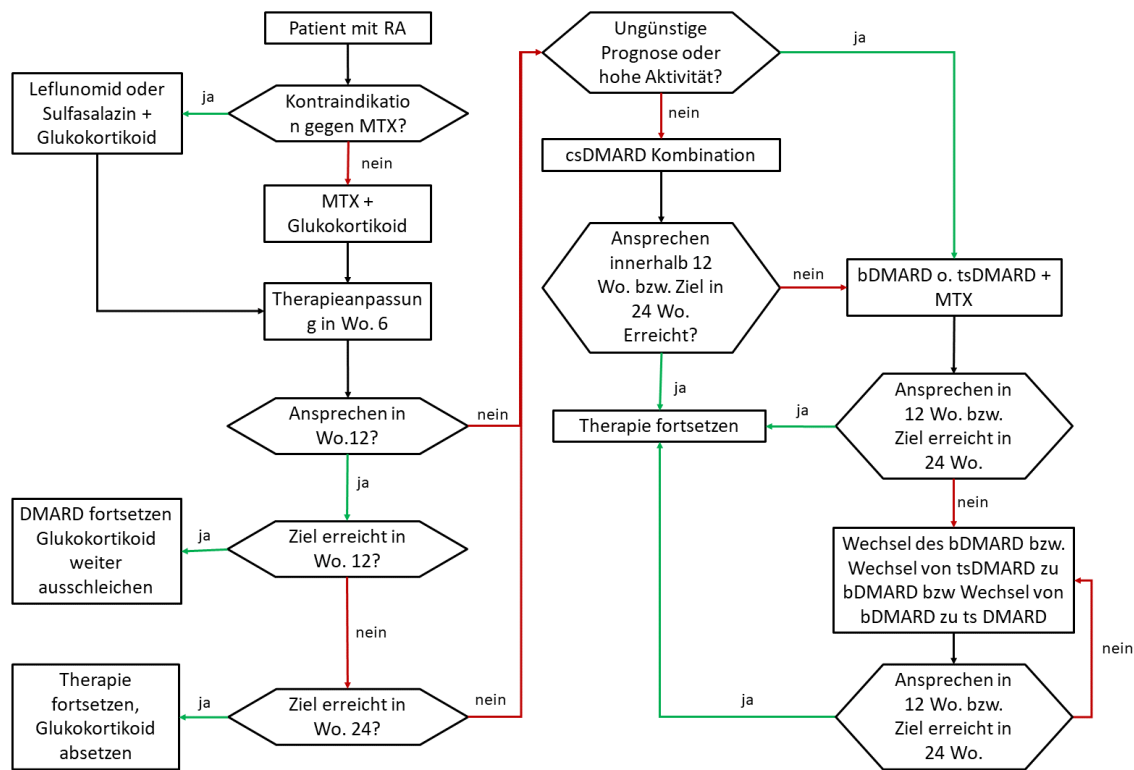


Abbildung 1: Therapiealgorithmus RA modifiziert nach Fiehn et al. (2018) (69). RA=Rheumatoide Arthritis, MTX=Methotrexat; DMARD=Krankheitsmodifizierendes antirheumatisches Medikament; csDMARD=konventionell synthetisches DMARD; bDMARD=biologisches DMARD; tsDMARD=Zielgerichtetes synthetisches DMARD; Wo.=Wochen.

| Prädiktor | Evidenzgrad |
|---|-------------|
| Nach einer csDMARD-Therapie weiterbestehende, moderate oder hohe Krankheitsaktivität gemäß akzeptierter Indizes | 1b |
| Hohe Akute-Phase-Reaktion (z.B. C-reaktives Protein oder BSG) | 1b,2 |
| Hohe Anzahl geschwollener Gelenke | 1b,2 |
| Nachweis von Rheumafaktor und/oder Anti-CCP-Antikörper | 1b,2,2 |
| Initial hoher DAS28-Score | 2 |
| Nachweis von frühen Erosionen | 1b |
| Versagen von 2 oder mehr csDMARDs | 2 |

Tabelle 5: Mögliche Prädiktoren für eine schlechte Prognose modifiziert nach Fiehn et al. (2018)(69) csDMARD=konventionell synthetisches DMARD

6.2.1.6 Immunadsorption

| Adsorber Ligand | | Quelle: | n | Kommentar |
|---|--------------|--|----|---|
| Protein-A | Prosorba® | Wiesenhutter et al. 1994 (74) | 11 | Open Label Studie |
| | | Caldwell et al. 1999 (20) | 15 | Open Label Studie (Nur Abstract) |
| | | Felson/Furst/Gendreau et al. 1999/2000/2001 (75, 77, 78) | 47 | Randomisiert, Sham-kontrolliert |
| | | Kunkel et al. 2000 (79) | 2 | Untersuchung der Heparinelimination. Patient*innen aus der Prosorba® Studie (75) |
| | | Sasso et al 2001 (80) | 3 | Untersuchung der Ig-, Albumin- und Immunkomplex-Elimination Patient*innen aus Prosorba® Studie (75) |
| | | Scroggie et al. 2001(81) | 1 | Vaskulitis nach IA bei RA+ Hepatitis B und NHL |
| | | Deodhar et al. 2002 (82) | 1 | Vaskulitis nach IA bei RA |
| | | Mugnier et al. 2003 (83) | 1 | RA + Hepatitis B |
| | | Iglesias et al. 2004 (84) | 1 | Glomerulonephritis nach IA bei RA |
| | | Roth 2004 (85) | 91 | Post-approval-market Surveillance |
| | Immunosorba® | Hehmke et al. 2000 (86) | 4 | Refraktäre RA, Zytokinanalyse |
| | | Schneidewind-Müller et al. 2002 (87) | 6 | RA + andere Erkrankungen; Effekt auf Immunsystem |
| Phenylalanin (IMMUSORBA™ PH-350) | | Yamazaki et al. 1984 (88) | 8 | Fallserie, RA + weitere Erkrankungen |
| | | Suzuki et al. 1995 (89) | 1 | Untersuchung der Antikoagulation mit Agatroban |
| Tryptophan (IMMUSORBA™ TR-350) | | Thomaidis et al. 2009 (90) | 1 | RA + Osteomyelitis |
| Polyklonale Antikörper gegen Humane IgG (Therasorb®-Ig) | | Xing et al. 2018 (91) | 47 | IA zur schnelleren Remissionsinduktion (Chinesisch, nur Abstract) |
| C1q (Miro®) | | Prophet 2002 (92) | 3 | Individueller Heilversuch (nur Titel) |
| Nicht bekannt | | Sawa et al. 1999 (93) | 1 | Einzelfall von RA und Myasthenia Gravis (Japanisch, nur Abstract) |
| | | Lazarus et al 1991 (94) | 61 | Reduktion der RF (nur Abstract) |

Tabelle 6: Immunadsorption bei Rheumatoider Arthritis NHL=Non Hodgkin Lymphom; Ig=Immunglobulin; RA=Rheumatoide Arthritis; IA=Immunadsorption; RF=Rheumafaktor.

Der erste Einsatz der Plasmapherese ist zur Behandlung der RA bereits im Jahr 1962 beschrieben (71). Allerdings zeigte sich in kontrollierten Studien kein dauerhafter Effekt, sodass die Plasmapherese als Behandlungsmethode bei RA von der ASFA als Kategorie IV und damit als „ineffektiv oder schädlich“ bezeichnet wird (4, 72).

1987 wurde die IA mittels Prosorba® Adsorber für die Behandlung der ITP entwickelt und durch die FDA zugelassen (71, 73). In den Jahren 1994 und 1999 erschienen dann zwei nicht verblindete, nicht kontrollierte Studien zur Behandlung der RA mittels

IA durch ProSORba® Adsorber (20, 74) Daraufhin wurde von Felson et al. (1999) eine randomisierte, verblindete, Sham-kontrollierte Studie durchgeführt, die aufgrund der positiven Ergebnisse vorzeitig beendet wurde (75). In dieser Studie wurden 91 Patient*innen mit schwerer refraktärer RA (im Mittel 15,5 Jahre Krankheitsdauer und 4,2 Zweitlinienbehandlungen ohne Erfolg) über 12 Wochen einmal pro Woche mittels IA behandelt. 33,9% der Patient*innen in der Interventionsgruppe zeigten ein Ansprechen nach den ACR Response Kriterien (76), während es in der Kontrollgruppe nur 9,3% ($p=0,006$) waren. Des Weiteren konnte eine signifikante Reduktion der Zahl schmerzhafter und geschwollener Gelenke sowie einer Verringerung der Behinderung durch die Erkrankung erreicht werden (75).

Der Effekt der IA hielt im Mittel bis zur 32. Woche nach Behandlungsbeginn an, es gab jedoch auch einzelne Patient*innen bei denen ein Ansprechen nach den ACR Response Kriterien bis zum Ende der Beobachtungszeit nach 82 Wochen feststellbar war (75).

Diese Beobachtungen wurden 2004 von Roth et al. anhand einer *post approval market Surveillance* Studie bei 91 Patient*innen reevaluiert. In dieser Studie werden die Ansprechraten mit 53,8% angegeben. Es wurde jedoch keine Intention to treat analyse durchgeführt und nur die Patient*innen berücksichtigt, die die Behandlung vollständig abgeschlossen hatten, sodass 40 Patient*innen in der Auswertung nicht berücksichtigt wurden (85).

Der genaue Wirkmechanismus des ProSORba® Adsorbers bei der RA ist nicht komplett verstanden. Da durch die Behandlung nur 462mg, also etwa 1,5% der Immunglobuline entfernt werden, wird vermutet, dass der Adsorber einen immunmodulatorischen Effekt hat, das heißt die Immunkomplexe verändert, sodass sich deren Wirkung ebenfalls ändert (80, 95). Auch die Aktivierung des Komplementsystems und Effekte durch ins Blut gelangtes Protein A werden diskutiert (85, 96).

Der Einsatz des ProSORba® Adsorbers führte insbesondere bei RA häufig zu Gelenkschmerzen und Schwellungen. Außerdem sind Fälle von Vaskulitiden aufgetreten. Dieser Effekt ist bisher lediglich für den ProSORba® Adsorber beschrieben (77, 81, 82, 84).

Der Einsatz der IA bei RA ist neben dem therapierefraktären Verlauf auch bei Patient*innen beschrieben, bei denen aufgrund einer Infektion oder eines Tumors immunsupprimierende Medikamente kontraindiziert sind. So ist ein Einsatz bei einer

reaktivierten Hepatitis B beschrieben. In diesem Fall kam es erstaunlicherweise auch zu einer Reduktion der Hepatitis B-Titer, was ein Zeichen für einen immunmodulatorischen Effekt sein kann (83).

Neben dem Protein A Adsorbern werden auch solche mit Tryptophan eingesetzt. So beschreiben Thomaidis et al. (2009) den Einsatz der IA zum Überbrücken der Therapie bei einer Patientin mit Osteomyelitis und RA (90). Ein mit Tryptophan bestückter Adsorber kam auch in einer Studie von Xing et al. (2018) zum Einsatz, bei der die IA vor Einleitung einer medikamentösen Kombinationstherapie aus MTX und Infliximab eingesetzt wird. Durch diese Intervention konnte eine schnellere Remission als in der Kontrollgruppe ohne IA, erreicht werden (91). Diese Studie ist jedoch auf Chinesisch publiziert und nur der Abstract auf Englischen verfügbar. Neben diesen beiden Berichten publizierten Yamazaki et al. (1984) eine kleine Fallserie von acht therapierefraktären Patient*innen, die mit einem phenylalaninhaltigen Adsorber behandelt wurden. Auch hier zeigte sich eine klinische Besserung, wenn auch nicht bei allen Patient*innen (88). Hehmke et al. (2000) verwendeten in ihrer Untersuchung zur Veränderung der Zytokine sowohl einen regenerierbaren Protein-A Adsorber als auch einen Anti-Human-Ig Adsorber. Auch mit diesen beiden Adsorbern konnte eine klinische Verbesserung beobachtet werden (86).

Insgesamt lässt sich festhalten, dass die IA für die RA bisher nur in einer einzigen kontrollierten Studie untersucht wurde. Allerdings wird der dort verwendete Adsorber seit 2006 nicht mehr produziert (7). Es fehlen zudem Langzeitbeobachtungen und ein Vergleich zu medikamentösen Interventionen. Sie kann jedoch im Einzelfall eine sinnvolle Alternative bzw. Ergänzung zum Behandlungskonzept sein, vor allem wenn Medikamentennebenwirkungen vermieden werden sollen. Die Patient*innen-Selektion muss dabei insbesondere im Hinblick auf die hohen Kosten von ca. 30.000€ für 13 Behandlungen sehr sorgfältig geschehen (96).

In den Guidelines der ASFA ist der Einsatz der IA seit 2006 nicht mehr erwähnt, da sie nie einen Platz in der Therapieroutine fand (4). Auch im Standard zur Apherese der deutschen Gesellschaft für Nephrologie ist die RA nicht extra aufgeführt, da sie in der Praxis kaum eine Rolle spiele (97).

6.2.2 Vaskulitiden

Vaskulitiden sind Erkrankungen, die durch die Einlagerung von Lymphozyten in die Gefäßwand definiert sind und dadurch zu einer Veränderung der Wandstruktur führen.

Sie können verschiedene Organsysteme betreffen und sehr ausgeprägte und variable Symptome verursachen. Die Vaskulitiden werden nach der *Chapel Hill Consensus Conference* (CHCC) Nomenklatur benannt, die sich zuerst nach der Größe der betroffenen Gefäße richtet und dann weiter einteilt (98). Aufgrund der Vielzahl an Untergruppen wird im Folgenden ausschließlich auf die Vaskulitiden eingegangen, für die eine Behandlung mittels IA beschrieben ist.

6.2.2.1 Thrombangiitis obliterans (TAO)

Die TAO ist eine Vaskulitis, die sich durch die Bildung von nicht arteriosklerotischen Thromben in kleinen und mittelgroßen Arterien und Venen, meist der Extremitäten, auszeichnet. Sie führt zu Durchblutungsstörungen mit Ulzerationen, Claudicatio intermittens und Raynaud Phänomen. Sie kann bis zur Amputation von Extremitäten führen (99).

6.2.2.1.1 Epidemiologie

Die Inzidenz der Erkrankung weist starke geografische Unterschiede auf. Unter den Patient*innen mit peripherer Gefäßerkrankung leiden in Nordamerika 0,75% an einer TAO, während es in Japan 16,6% sind. Das mittlere Erkrankungsalter liegt bei 34,5 Jahren und Männer sind 7,5 mal häufiger betroffen als Frauen (100).

6.2.2.1.2 Ätiologie und Pathogenese

Die Ätiologie der TAO ist bisher nicht geklärt. Es gibt jedoch eine starke Assoziation mit dem Rauchen, ohne dass bisher eine ätiopathologische Erklärung für diese Assoziation gefunden werden konnte (99, 101, 102). Auch genetische Aspekte spielen möglicherweise eine Rolle : So konnte eine Häufung von HLA A9 und B5 gezeigt werden (103). Aufgrund der inflammatorischen Komponente der Erkrankung scheint auch eine autoinflammatorische Genese möglich zu sein, auch wenn bisher kein spezifisches Antigen identifiziert werden konnte (99).

Pathophysiologisch kommt es bei der TAO zur Bildung eines zellreichen Thrombus, der Blutgefäße verschließt. Im Gegensatz zu anderen Vaskulitiden bleibt die Wand der Gefäße, trotz T-Zell Infiltration, intakt (104-106). Daran scheint eine TNF- α vermittelte, verstärkte Expression von Adhäsionsmolekülen auf den Endothelzellen beteiligt zu sein, die die Migration von Immunzellen erleichtert (99, 107).

6.2.2.1.3 Therapie

Der wichtigste Ansatz in der Therapie ist eine Nikotinkarenz, die zu einer signifikant geringeren Amputationsrate führt (101). Pharmakologisch sind Prostacyclinanaloga

als Vasodilatoren ein wichtiger Bestandteil der Therapie, da sie die Symptome der TAO lindern und ebenfalls die Amputationsrate zu senken vermögen (108). Dagegen resultiert eine Behandlung mit Cyclophosphamid nur in einer Besserung der Symptome ohne, dass die Durchblutung der Extremitäten verbessert wird (109). Operative und interventionelle Rekanalisierungen spielen eher eine untergeordnete Rolle, da sie hohe Restenosierungsraten aufweisen. Im Endstadium mit Gangrän ist eine Amputation indiziert (99).

6.2.2.1.4 Immunadsorption

| Adsorber Ligand | Quelle | Patientenzahl | Kommentar |
|---|--------------------------------|---------------|-----------------------------------|
| Polyklonale Antikörper gegen Humane IgG (Therasorb®-Ig) | Baumann et al. 2011 (110) | 10 | Pilotstudie |
| | Klein-Wiegel et al. 2012 (111) | 12 | |
| Peptid GAM Globafin® | Klein-Wiegel et al. 2014 (112) | 11 | Betrachtung spezieller Antikörper |

Tabelle 7: Immunadsorption bei Thrombangiitis obliterans

Da auch bei der TAO der Einfluss von Antikörpern auf die Entstehung der Erkrankung diskutiert wird, führten Baumann et al. (2011) eine Pilotstudie mit 10 Patient*innen zur IA bei der TAO durch. Die Patient*innen erhielten einen Zyklus von fünf IAs an fünf aufeinanderfolgenden Tagen mit anschließender Gabe von intravenösen Immunglobulinen (IVIg). Dabei wird ein Adsorber mit Anti – human – IgG verwendet (*Therasorb®*-Ig). Darunter konnte bei allen Patient*innen bereits nach einer IA eine Schmerzreduktion festgestellt werden, nach sechs Monaten waren alle Patient*innen schmerzfrei. Des Weiteren kam es zu einer verbesserten Durchblutung der Extremitäten und dem Abheilen aller Ulcera. Bei keinem Patienten musste eine Amputation durchgeführt werden. Die Gehstrecke verbesserte sich kontinuierlich sogar noch sechs Monate nach der letzten IA (110).

In einer weiteren Untersuchung an zwölf Patient*innen von Klein-Weigel et al. (2012) konnte ebenfalls die Mehrzahl der Patient*innen davon profitieren, es kam jedoch auch zu drei Therapieversagern, bei denen eine Amputation nötig wurde. In dieser Studie wurde festgestellt, dass vier Patient*innen innerhalb von maximal 14 Monaten (2-14 Monate) erneut Krankheitszeichen zeigten und bis zum Beobachtungsende einen weiteren Zyklus IA benötigten (111).

In beiden Untersuchungen traten wenige Nebenwirkungen auf. Die einzig schwere Nebenwirkung war ein Thrombus in der V. jugularis interna durch einen zentralvenösen Katheter (ZVK) (110, 111).

Die Ergebnisse dieser beiden Untersuchungen lassen hoffen, dass die IA eine gute Therapieoption darstellt. Es werden jedoch noch weitere, insbesondere kontrollierte, Studien benötigt, um darüber definitiv eine Aussage treffen zu können.

6.2.2.2 ANCA-assoziierte Vaskulitiden (AAV)

Die ANCA-assoziierten Vaskulitiden gehören nach CHCC-Klassifikation zu den Kleingefäßvaskulitiden und sind durch das Auftreten von Antikörpern gegen zytoplasmatische Antikörper von Neutrophilen (ANCA) gekennzeichnet. Sie werden je nach serologischem Antikörperprofil in die folgenden drei Entitäten eingeteilt (98):

1. Mikroskopische Polyangiitis (MPA)
2. Granulomatose mit Polyangiitis (GPA)
3. Eosinophile Granulomatose mit Polyangiitis (EGPA)

6.2.2.2.1 Epidemiologie

AAV haben eine Inzidenz zwischen 13 und 20,9 pro eine Million pro Jahr in Europa (113). Die Prävalenz für alle Formen zusammen in Deutschland liegt bei etwa 150 pro eine Million Einwohner für alle Formen zusammen (114). Die Inzidenz steigt mit dem Alter und zeigt für die GPA ein Gefälle von Norden nach Süden. Die MPA ist häufiger in Asien und Südeuropa als in Nordeuropa oder Neuseeland (113).

6.2.2.2.2 Ätiologie und Pathogenese

In einem Review von Nakazawa et al. (2019) zur Ätiologie der AAV werden genetische Faktoren, insbesondere die Haupthistokompatibilitätskomplex (MHC) II Gene, epigenetische und Umweltfaktoren besprochen, die mit den Vaskulitiden assoziiert sind (115). Die Entstehung der ANCAs ist nicht abschließend geklärt, eine ineffektive Apoptose von neutrophilen Granulozyten oder Infektionen könnten daran beteiligt sein (116). Die ANCAs selbst scheinen jedoch an der Entstehung der Vaskulitiden beteiligt zu sein (117).

6.2.2.2.3 Immunadsorption

Diese Überlegung führte auch bei den AAV zum Einsatz der Plasmapherese und dann auch der IA (118, 120-123). Die Plasmapherese wird in Deutschland von der Gesellschaft für Nephrologie bei rasch fortschreitender Nierenerkrankung empfohlen. Zur IA gibt es in deren Leitlinien keine Hinweise (97).

In einer Studie von Stegmeyer et al. aus dem Jahr 1999, in der die *Immunosorba*[®] IA und Plasmapherese bei einer RPGN verglichen wurden, konnte kein klinischer Unterschied zwischen den beiden Behandlungsmethoden festgestellt werden (119).

| Adsorber Ligand | | Quelle | n | Kommentar |
|--|---------------------|-----------------------------|-----------------------------------|---|
| Protein A | Immunosorba® | Palmer et al. 1991 (118) | 6 | RPGN bei MPA und GMPA |
| | | Stegmeyer et al. 1999 (119) | 15 | RPGN Vergleich zur PA |
| | | Matic et al. 2001 (120) | 3 | Frühe Therapie bei RPGN und GMPA |
| | | Koch et al. 2009 (121) | 1 | Nierenversagen bei GMPA |
| | unklar | Esnault et al. (1993) (122) | 2 | Nierenversagen auch bei SLE und GBM (nur Abstract) |
| | KONPIA | Chu et al (2021) (21) | 16 | Nierenversagen, schnelleres Ansprechen durch IA |
| Li et al. (2022) (22) | | 12 | Veränderung von Zytokinen bei MPA | |
| Polyklonale Antikörper gegen Humane IgG (Therasorb®-Ig) | | Matic et al. 2001 (120) | 3 | Frühe Therapie bei RPGN und GMPA |
| Tryptophan (IMMUSORBA™ TR-350) | | Elliot et al. 1998 (123) | 4 | PR3- und MPO-AK positive Patient*innen |
| Phenylalanin (IMMUSORBA™ PH-350) | | Welcker et al. 1995(124) | 3 | GMPA |
| Keine Angabe | | Jin et al. 2022 (125) | 1 | Nierenversagen und pulmonale Hämorrhagien bei MPO-AK. |

Tabelle 8: Immunadsorption bei ANCA assoziierten Vaskulitiden RPGN=Rapid progressive Glomerulonephritis; MPA=Mikroskopische Polyangiitis; GMPA=Granulomatose mit Polyangiitis; PR3=Proteinase 3; MPO=Myeloperoxidase; AK=Antikörper; IA=Immunadsorption, PA=Plasmapherese

In weiteren Fallberichten und Fallserien kommt die IA insbesondere im Rahmen einer, meist dialysepflichtigen, Nierenschädigung zum Einsatz. In allen Berichten ist eine Reduktion der ANCAs beschrieben sowohl mit einem Protein A Adsorber (118, 121), einem Tryptophan Adsorber (123) als auch einem anti-human-Ig Adsorber (120). Eine verbesserte Nierenfunktion konnte nur zum Teil erreicht werden, in drei Fällen jedoch auch, als die Nierenwerte nicht auf eine gesteigerte medikamentöse Immunsuppression ansprachen. Dies deutet auf einen zusätzlichen Effekt der IA hin (118).

Die Aussagekraft der Fälle ist sehr begrenzt, da es in keiner der Studien eine Kontrollgruppe gibt und in den meisten Fällen parallel die immunsuppressive Therapie angepasst wird. Durch diese sehr schwache Studienlage scheint es schwierig die IA breit einzusetzen, auch wenn es Hinweise auf ihre Wirksamkeit gibt. Hier sind weitere Studien nötig, um zu evaluieren, ob die IA als Alternative zur Plasmapherese eingesetzt werden kann und unter Umständen verträglicher ist.

6.2.2.3 Anti-GBM-Antikörper-Erkrankung (GBMD)

Die Anti-GBM-Antikörper-Erkrankung, auch Good-Pasture-Syndrom genannt, ist eine akut lebensbedrohliche Vaskulitis der kleinen Gefäße der Niere und Lunge. Die Erkrankung zeichnet sich durch eine meist rasch voranschreitende Glomerulonephritis bis zum akuten Nierenversagen, alveolaren Hämorrhagien und Antikörper gegen die glomeruläre Basalmembran aus (126). Unbehandelt führt sie in bis zu 95% der Fälle zum Tode (127).

6.2.2.3.1 Epidemiologie

Es handelt sich um eine sehr seltene Erkrankung, deren Inzidenz bei weniger als zwei Erkrankungen pro eine Millionen Menschen zu liegen scheint. Es gibt zwei Altersgipfel mit unterschiedlicher klinischer Ausprägung. Zum einen im dritten Jahrzehnt; Hier sind mehr Männer betroffen und es kommt häufig auch zu einer Lungenbeteiligung bei hohen Antikörpern gegen die glomeruläre Basalmembran (GBM-AK), und einen zweiten Gipfel im siebten Lebensjahrzehnt, mit geringerem GBM-AK-Titer, geringer Lungenbeteiligung sowie häufigerem Auftreten von ANCA. Alle Ethnien können betroffen sein mit einer Häufung bei europäischen Kaukasiern (126, 128).

6.2.2.3.2 Ätiologie und Pathogenese

In der Pathogenese der Erkrankung spielen die GBM-AK, die sich gegen das Kollagen IV der glomerulären und alveolären Basalmembran richten, eine entscheidende Rolle. Sie können im Tiermodell die Erkrankung auslösen und ihre Konzentration ist mit dem Ausmaß der Nierenschäden und dem Gesamtoutcome assoziiert (129, 130). Zudem scheinen jedoch auch T-Zellen an der Pathogenese beteiligt zu sein (126).

Als Auslöser werden diverse Umweltfaktoren diskutiert. Insbesondere solche, die die Basalmembran angreifen und damit „versteckte Epitope“ für Abwehrzellen leichter zugänglich machen (126). Zu diesen Umweltfaktoren gehören zum Beispiel Zigarettenrauchen, Entzündungen wie Influenza, Kontakt zu organischen Lösungsmitteln oder extrakorporale Lithotripsie (126, 128).

6.2.2.3.3 Therapie

Die Therapie der GBMD besteht aus einer Kombination aus medikamentöser Immunsuppression mit intravenösen Kortikosteroiden und Cyclophosphamid über drei bzw. sechs Monate sowie einer Plasmapherese bis zur Negativität der GBM-AK. Diese Therapie sollte so schnell wie möglich begonnen werden. Die Plasmapherese sollte nicht erfolgen, sofern die Patient*innen bereits dialysepflichtig sind und in der

Nierenbiopsie 100% Halbmonde zu finden sind. Bei pulmonalen Hämorrhagien sollte sie jedoch in jedem Fall durchgeführt werden. Bei fehlendem Ansprechen auf oben genannte Therapie ist teilweise eine intensivmedizinische Betreuung inklusive Beatmung nötig. Zudem kann auch der Einsatz von Rituximab erwogen werden (131).

Die KDIGO empfiehlt in der Leitlinie zur Behandlung der Glomerulonephritiden keine Erhaltungstherapie, da ein Wiederauftreten sehr selten ist. Eine Ausnahme stellen Patient*innen dar, die zusätzlich ANCA's aufweisen, bei Ihnen sollte eine Erhaltungstherapie entsprechend der ANCA-assoziierten Vaskulitiden erfolgen(131).

Eine Nierentransplantation ist nach mindestens sechsmonatiger Negativität der GBM-AK möglich und ein erneutes Auftreten im Transplantat mit 2% eher selten. Bei einem Nachweis von erhöhten GBM-AK ist ein erneutes Auftreten im Transplantat sehr häufig (126, 128, 131).

6.2.2.3.4 Immunadsorption

Durch die hohe Bedeutung der GBM-AK ist die IA theoretisch eine Option zur Behandlung der GBM-Erkrankung und die KDIGO sieht einen ihrer Forschungsschwerpunkte in der Untersuchung der IA im Vergleich zur Plasmapherese, die bislang die Standardtherapie darstellt (131). Tabelle 9 zeigt die bereits zu diesem Thema durchgeführten Arbeiten.

Bygren et al (1985) (132) beschrieben als erste den Einsatz einer Protein A IA an einer Patientin, bei der es unter Plasmapherese weiterhin zu Hämoptysen kam. Nach der Behandlung von 130L Plasma in 21 Sitzungen über vier Wochen kam es zu einer respiratorischen Verbesserung, die Patientin war jedoch weiterhin dialysepflichtig. Diese Erkenntnisse bestätigen sich in einigen weiteren Berichten, insbesondere scheint sich die pulmonale Symptomatik durch die IA schnell zu verbessern, während der Effekt auf die Niere vom Therapiebeginn abzuhängen scheint. Der Effekt auf die pulmonalen Symptome ist zum Teil auch feststellbar, nachdem es unter Plasmapherese zu keiner Besserung kam (24, 119, 122, 136). Bei den meisten Berichten fehlt jedoch eine Kontrollgruppe, sodass nicht auszuschließen ist, dass der Effekt auch bei einer fortgeführten Plasmapherese eingetreten wäre. Eine bereits eingeleitete Dialysebehandlung konnte nur in wenigen Fällen wieder beendet werden (24, 133, 134, 137).

Sowohl im Vergleich zur Doppelfiltrationsplasmapherese (DFFP), bei der das Plasma durch einen Filter von hochmolekularen Stoffen gereinigt und dann, ohne

Substitutionsprodukte, reinfundiert wird, als auch zur herkömmlichen Plasmapherese konnte kein Unterschied in Bezug auf eine bessere Nierenfunktion festgestellt werden (119, 135). Sprenger-Mähr et al. (2019) setzten die IA bei einer Schwangeren mit pulmonalen Hämorrhagien und pathologischem Urinsediment ein, die sowohl erhöhte pANCA wie auch anti-GBM-AK aufwies. Die Behandlung führte, zusammen mit einer medikamentösen Therapie aus Cyclophosphamid und Rituximab, zu einer Besserung der Symptome. Die IA ersetzte bei dieser Patientin die Plasmapherese, da die Patientin eine allergische Reaktion auf gefrorenes Frischplasma zeigte (138).

| Adsorber Ligand | | Quelle | Patientenzahl | Kommentar |
|--|---------------------------------|--------------------------------|--|--|
| Protein A | Immunosorba® | Bygren et al. 1985 (132) | 1 | Protein A ein erster Versuch bei Anti-GBM-Erkrankung |
| | | Stegmeyer et al. 1999 (119) | 3 | RPGN Vergleich zur Plasmapherese auch AAV und idiopathische Glomerulonephritis |
| | | Biesenbacher et al. 2014 (133) | 10 | Ein Teil der Patient*innen mit Therasorb®-Ig behandelt |
| | | Hehmke et al. 2000 (86) | 1 | Anti-GBM Erkrankung+ weitere Erkrankungen; Zytokinanalyse |
| | WCXJO-MA | Hu et al. (2006) (24) | 4 | Dialysepflichtiges GBM mit unterschiedlicher Begleittherapie |
| unklar | Esnault et al. 1993 (122) | 2 | Nierenversagen auch bei SLE und AAV (nur Abstract) | |
| Polyklonale Antikörper gegen Humane IgG (Therasorb®-Ig) | Biesenbacher et al. 2014 (133) | 10 | Ein Teil der Patient*innen mit Immunosorba® behandelt | |
| | Dorval et al. (2017) (134) | 1 | Pädiatrischer Patient | |
| Phenylalanin (IMMUSORBA PH-350) | Zhang et al. 2014 (135) | 12 | Vergleich zur DFFP | |
| Unklar | Moreso et al. 1995 (136) | 2 | Verbesserung der Lungenbeteiligung, nicht der Niere (Spanisch, nur Abstract) | |
| | Laczika et al. 2000 (137) | 1 | (Nur Abstract) | |
| | Sprenger-Mähr et al. 2019 (138) | 1 | Ant-GBM-AK und pANCA in der Schwangerschaft (nur Abstract) | |

Tabelle 9: Immunadsorption bei Anti-GBM-Erkrankung GBM= Glomeruläre Basalmembran; SLE=Systemischer Lupus erythematodes; AAV=Vasculitis assoziiert mit Antinukleären Antikörpern; DFFP=Doppelfiltrationsplasmapherese; RPGN=Rapid Progressiv Glomerulonephritis.

6.2.2.4 Kryoglobulinämische Vaskulitis

Die kryoglobulinämische Vaskulitis ist eine Entzündung der kleinen und mittelgroßen Gefäße, die durch Kryoglobuline der Gruppe II und III verursacht wird. Dabei handelt es sich um Proteine, insbesondere IgG und IgM, sowie Komplementfaktoren, die bei

einer Temperatur unter 37°C präzipitieren. Die Patient*innen leiden unter Purpura, Arthralgien, Ulzera der Haut, Glomerulonephritiden und Neuropathien (139).

6.2.2.4.1 Epidemiologie

Die Prävalenz der einer klinischen Kryoglobulinämie wird mit etwa 1 von 100 000 angegeben (139).

6.2.2.4.2 Ätiologie und Pathogenese

Die kryoglobulinämische Vaskulitis ist die Folge einer Typ II oder III Kryoglobulinämie, die im Gegensatz zur Typ I Kryoglobulinämie nicht aus monoklonalen Immunglobulinen besteht. Die polyklonalen Antikörper der Klassen II und III lagern sich gemeinsam mit Komplementfaktoren in den Gefäßwänden ab und führen zu einer Entzündung, die sich histologisch als leukozytoklastische Vaskulitis zeigt. Die Erkrankung tritt meistens in Zusammenhang mit einer Hepatitis C-Infektion auf. Allerdings wird sie auch bei anderen Infektionen wie Hepatitis B oder HIV, sowie Autoimmunerkrankungen beobachtet. Das Auftreten von Kryoglobulinen ohne Begleiterkrankung wird als essenzielle Kryoglobulinämie bezeichnet. (139, 140).

6.2.2.4.3 Therapie

Die Therapie der kryoglobulinämischen Vaskulitis besteht zum einen in der Behandlung der Begleiterkrankung. Da meist eine Hepatitis C Erkrankung vorliegt, kommen antivirale Wirkstoffe zum Einsatz. Zusätzlich können Cortison und Rituximab eingesetzt werden. Bei schwerer Erkrankung, mit zum Beispiel renaler Beteiligung, Ulzera, Neuropathien oder alveolären Hämorrhagien, können auch Cyclophosphamid und Plasmapherese zum Einsatz kommen (140, 141).

6.2.2.4.4 Immunadsorption

Auch bei der Kryoglobulinämischen Vaskulitis ist der Einsatz der IA bei insgesamt 17 Patient*innen beschrieben, davon waren mindestens 14 mit Hepatitis C assoziiert (142-144). Bei drei ist keine Begleiterkrankung bekannt, jedoch auch nicht auszuschließen (41, 145).

Der erste Einsatz wurde durch Jiménez Klingberg et al. (1994) beschrieben (145). Die gleichen Patientinnen waren auch Teil der Dissertation von Jiménez Klingberg aus dem Jahr 2010 (41). In den Arbeiten zeigte sich bei drei Patientinnen eine Reduktion der Kryoglobuline und der RF-Aktivität. Zudem kam es zu einem Abheilen der Ulzera der Haut und einer subjektiven Verbesserung der Arthralgien. Der verwendete

Adsorber wurde extra für diese Arbeit hergestellt und war mit humanen IgG bestückt (41).

| Adsorber Ligand | Quelle | Patient*innen | Kommentar |
|--|--|---------------|---|
| Dextran Sulfat | Stefanutti et al. 2003 (142) | 4 | Hep. C assoziiert |
| | Stefanutti et al. 2009 (143) | 9 | Hep. C assoziiert |
| Human IgG (Eigenentwicklung des Autors) | Jiménez Klingberg et al. (1994) (145)/ Jiménez Klingberg (2010) (41) | 3 | Einsatz der neu entwickelter Adsorber. (Jiménez Klingberg et al (1994), nur Abstract) |
| Tryptophan (IMMUSORBA™ TR-350) | Von Kobyletzki et al (1998) (144) | 1 | Hep C. assoziiert |

Tabelle 10: Immunadsorption bei kryoglobulinämischer Vaskulitis Hep=Hepatitis

Stefanutti et al. (2003) zeigten in einer kleinen open Label Studie eine Reduktion der Kryoglobuline, das klinische Ansprechen unter den vier Patient*innen war sehr variabel (142). In einer darauffolgenden randomisierten Studie konnte ein signifikant bessere Remissionsrate durch die Verwendung einer Kombination von IA und medikamentöser Therapie im Vergleich zu rein medikamentöser Therapie festgestellt werden (143). Dabei ist zu beachten, dass es sich bei der medikamentösen Therapie um die Kombination aus Ribavirin und Interferon handelte, die inzwischen bei Hepatitis C durch effektivere direkt antivirale Wirkstoffe ersetzt worden sind (146, 147).

Im Vergleich zu anderen Apherese-Verfahren wie Plasmapherese und DFFP ist die IA ein wenig untersuchtes Verfahren und wird von der Deutschen Gesellschaft für Nephrologie als „nicht etabliert“ bezeichnet (97).

6.2.3 Sjögren-Syndrom

Beim Sjögren-Syndrom handelt es sich um eine Kollagenose, die sich vor allem in der Tränen- und den Speicheldrüsen manifestiert und zu Trockenheit von Mund und Augen führt. Allerdings kann es auch zu extraglandulären Manifestationen, wie Arthritiden, Polyneuropathien, ZNS Manifestationen, Vaskulitiden und Fatigue kommen. Es wird zwischen einem primären und einer sekundären Sjögren-Syndrom, das zusammen mit einer anderen Autoimmunerkrankung auftritt, unterschieden (148).

6.2.3.1 Epidemiologie

Das Sjögren-Syndrom ist mit einer Prävalenz von 43:100 000 Personen und einer Inzidenz von 7:100 000 Patient*innenjahren die häufigste Kollagenose. Allerdings variieren die Inzidenzen und Prävalenzen in den einzelnen Studien sehr stark. Frauen

sind zehn Mal häufiger betroffen als Männer. Der Erkrankungsgipfel liegt im fünften und sechsten Lebensjahrzehnt (149).

6.2.3.2 Ätiologie

Die Ursache ist nicht abschließend geklärt. Vermutet wird eine multifaktorielle Genese. Dabei kommt zu einer genetischen Disposition ein Umweltfaktor, der die Erkrankung ausbrechen lässt. Als wahrscheinlichster Auslöser gilt eine virale Infektion. Insbesondere das Epstein-Barr-Virus (EBV) steht im Verdacht bei entsprechender Prädisposition zu einem Ausbruch zu führen. Die Erkrankung tritt häufiger bei Menschen mit Autoimmunerkrankungen in der Familienanamnese auf, ohne dass eine bestimmte Erkrankung vorliegen muss. Die Gene, die mit der Erkrankung assoziiert sind, sind häufig an der Immunabwehr beteiligt. Auch epigenetische Veränderungen werden vermutet (150).

6.2.3.3 Pathogenese

Vermutet wird, dass es durch eine Entzündung der Epithelzellen die Speicheldrüsen, zum Beispiel viral bedingt, zerstört werden. Dabei werden Proteine aus dem Inneren der Zelle den Immunzellen präsentiert, was, bei genetischer Veranlagung, zur Bildung von Autoantikörpern führt. Die häufigsten Antikörper sind dabei die Anti-SSA-AK und die Anti-SSB-AK, die sich beide gegen Proteine richten, die an der Immunantwort beteiligt sind. Des Weiteren führen Antikörper gegen muskarinerge Acetylcholin-Rezeptoren (mACh-R) zu einer weiteren Reduktion der Speichelproduktion. Durch ebenfalls ausgeschüttete Zytokine werden die Lymphozyten weiter stimuliert und es entstehen Keimzentren, die Lymphknoten ähneln. Insbesondere das Zytokin „B-Zell aktivierender Faktor (BAFF)“ scheint in der Pathogenese des Sjögren-Syndroms eine entscheidende Rolle zu spielen. Die dadurch entstehenden autoreaktiven B-Zellen führen zu einer chronischen Inflammation, die zu einer Zerstörung der Drüsen führt. Zudem ist durch die permanente B-Zell Stimulation die Entstehung von Lymphomen begünstigt. Die extraglandulären Manifestationen des Sjögren-Syndroms werden unter anderem durch Immunkomplexablagerungen, zellspezifische Autoimmunität sowie Lymphproliferationen, aber auch durch Autoantikörper verursacht (150).

6.2.3.4 Therapie

Die Therapie des Sjögren-Syndroms hängt vom Manifestationsort ab. Wenn ausschließlich eine Sicca-Symptomatik vorliegt, reichen meist lokale Therapien aus. Neben Tränen- und Speichelersatzstoffen können zuckerfreie Kaugummis oder Drops, sowie Muscarinrezeptor-Agonisten wie Pilocarpin eingesetzt werden. Zusätzlich sollte

auf eine gute Mundhygiene geachtet werden. Bei schwereren Erkrankungen mit extraglandulären Manifestationen werden immunmodulierende und -supprimierende Medikamente ähnlich denen beim Einsatz beim SLE verwendet. Zuerst sollte das, ursprünglich als Antimalariamittel entwickelte, Hydroxychloroquin eingesetzt werden. Im Falle eines Therapieversagens kann auf MTX, Leflunomid, Sulfasalazin oder Azathioprin (AZA) umgestellt werden. In akut lebensbedrohlichen Situationen, wie einer Glomerulonephritis, Alveolitis oder neurologischen Manifestationen wie Mononeuritis multiplex oder Optikusneuritis wird eine Therapie mit Cyclophosphamid präferiert. Zusätzlich ist es wichtig, dass alle Patient*innen hinsichtlich ihrer Erkrankung geschult werden und zur Nikotinkarenz und Impfungen ermutigt werden. Auch sollte den Patient*innen eine Omega-3- Fettsäuren reiche Ernährung nahegelegt werden, da diese die Entzündung reduzieren können. Alle Patientinnen sollten bezüglich einer Schwangerschaft beraten werden, da es ein erhöhtes Risiko für einen kongenitalen AV-Block und weitere Schwangerschaftskomplikationen gibt (148, 151).

6.2.3.5 Immunadsorption

| Adsorber Ligand | Quelle | n | Kommentar |
|--|------------------------------|---|--|
| Dextransulfat (SELESORB®) | Stefanutti et al. 2003 (142) | 1 | Hep. C + Kryoglobulinämie + Sjögren-Syndrom |
| Polyklonale Antikörper gegen Humane IgG (Therasorb®-Ig) | Böhm et al. 2004 (152) | 1 | Refraktäre Symptomatik |
| | Hickstein et al. 2005 (153) | 1 | Anwendung in Schwangerschaft mit AV-Block des Kindes |
| Protein – A (Immunosorba®) | Hickstein et al. 2005 (153) | 1 | Präventive Anwendung in der Schwangerschaft. |

Tabelle 11: Immunadsorption bei Sjögren Syndrom; Hep=Hepatitis

Im Zusammenhang mit dem Sjögren-Syndrom sind insbesondere Fallberichte zum Einsatz der Plasmapherese zu finden, deren Wirksamkeit jedoch in keiner kontrollierte Studie belegt ist (154). Zur IA finden sich ebenfalls nur vereinzelte Fallberichte.

Boehm et. al. (2004) beschreiben in ihrem Fallbericht eine Reduktion der extraglandulären Symptome, insbesondere der Gelenkbeschwerden, nach zwei Zyklen IA im Abstand von vier Wochen bei einer therapierefraktären Patientin (152). Neben der klinischen Symptombesserung kam es auch zu einer Reduktion der Komplementfaktoren C3 und C4, Rheumafaktor, zirkulierender Immunkomplexe und IgG. Nach der IA wurde in diesem Fall intravenöse Immunglobuline verabreicht. (152).

Ein weiterer Bericht von einer Patientin mit Sjögren-Syndrom und Kryoglobulinämie bei Hepatitis C konnte eine Besserung der Vaskulitis feststellen, während die neurologischen Symptome weiter bestanden (142).

Auch ein Einsatz in der Schwangerschaft ist beschrieben. In einem Fall erfolgte der Einsatz bei einem pränatal diagnostizierten AV-Block und in einem Fall präventiv, bei hohem Risiko für einen fetalen AV-Block. Der bereits diagnostizierte AV-Block bestand nach der Geburt weiterhin, es gelang jedoch die intrauterinen Ödeme zu verringern. Im Falle der präventiven Behandlung wurde nach der Geburt kein AV-Block festgestellt, es bleibt jedoch unklar, ob das auf die IA zurückzuführen ist (153).

Der Einsatz der IA ist im Bereich des Sjögren-Syndroms bisher nur unzureichend untersucht und auch nur in Einzelfällen beschrieben. Ein Einsatz in der Schwangerschaft kann als Ersatz zur etwas besser untersuchten Plasmapherese diskutiert werden, da die Plasmapherese nur das Ziel hat Antikörper zu reduzieren und keine weiteren Stoffe aus dem Plasma entfernt werden sollen.

6.2.4 Dermatomyositis

Die Dermatomyositis ist eine Kollagenose, die sich vor allem durch Schmerzen und Schwäche der proximalen Extremitäten Muskulatur zeigt. Dies betrifft insbesondere die Muskeln der oberen Extremität. Zusätzlich zeigen sich Erytheme, insbesondere im Gesicht und an den Händen, sowie rote Papeln an den Streckseiten der Finger (Gottron-Papeln). Auch sogenannte „Mechanikerhände“ mit Hyperkeratosen und Ulzerationen sind typisch (155).

6.2.4.1 Epidemiologie

Die Dermatomyositis ist eine seltene Erkrankung mit einer Inzidenz von 0,8-17/1.000.000 Personenjahren. Dabei sind Frauen häufiger betroffen als Männer (156).

6.2.4.2 Ätiologie und Pathogenese

Die genaue Pathogenese der Dermatomyositis ist bisher nicht geklärt. Zum einen soll durch Interferon Typ 1 die Produktion von Proteinen induziert werden, die zu einer Zerstörung der Muskelzellen führen, und zum anderen könnten Antikörper und Komplementfaktoren an der Pathogenese der Erkrankung beteiligt sein, die pathogenetische Rolle der Antikörper ist jedoch nicht erwiesen. Es ist eine ganze Reihe von Myositis-spezifischen Antikörpern bekannt. Die genaue Rolle bei der Pathogenese sind jedoch nicht geklärt. Bei der Dermatomyositis können Anti-Jo1-AK, Anti-SRP-AK, Anti-Mi-2-AK, Anti-MDA5-AK, Anti-NXP-2-AK, Anti-TIF- γ -AK, Anti-SAE-AK und Anti-HMGCR-AK nachgewiesen werden (157)

6.2.4.3 Therapie

Die Therapie gliedert sich nach der S2k Leitlinie Myositissyndrome der deutschen Gesellschaft für Neurologie in eine Akut- und eine Langzeittherapie. In der Akuttherapie spielen insbesondere Glukokortikoide eine Rolle, die dann mit einer weiteren immunmodulierenden Therapie oder IVIG kombiniert werden. Danach erfolgt eine Reduktion der Glukokortikoide. Die immunmodulatorische Therapie kann aus einer Vielzahl an Wirkstoffen bestehen. So sind zum Beispiel MTX und Mycofenolat-Mofetil (MFM) wirksam. Außerdem ist auch die Wirksamkeit von Rituximab und JK-I beschrieben. Zur Therapie der Hautbeteiligung kann neben der Photoprotektion eine topische Therapie mit Kortikosteroiden oder Calcineurininhibitoren erfolgen (158, 159).

6.2.4.4 Immunadsorption

Die IA spielt bisher kaum eine Rolle in der Behandlung der Dermatomyositis. Bisher wurden zwei Arbeiten zu diesem Thema veröffentlicht, die in Tabelle 12 dargestellt sind. Sebastiani et al. (2009) konnten unter regelmäßiger IA und Thalidomid eine deutliche Besserung der Läsionen der Haut ihrer Patientin zeigen. Shi et. al (2019) zeigten zwei schwere Verläufe inklusive einer interstitiellen Lungenerkrankung, bei denen eine IA zusammen mit einem intensiven medikamentösen Regime unter Verwendung von Cyclosporin A, IVIG, Cyclophosphamid und Corticosteroiden zu einer Besserung der respiratorischen Symptome führte.

| Adsorber Ligand | Quelle | Patientenzahl | Kommentar |
|---------------------------------|------------------------------|---------------|---|
| DNA (DNA-280) | Shi et al. 2019 (160) | 2 | DM mit interstitieller Lungenerkrankung |
| Protein A (Immunosorba®) | Sebastiani et al. 2009 (161) | 1 | |

Tabelle 12: Immunadsorption bei Dermatomyositis

6.2.5 Systemischer Lupus erythematodes

Der SLE ist eine Kollagenose mit einem sehr variablen klinischen Erscheinungsbild. Es können nahezu alle Organsysteme von der Erkrankung betroffen sein. Besonders gefürchtet ist, neben den neurologischen und vaskulären Erscheinungen, die Lupusnephritis (LN), die zu einer Dialysepflichtigkeit führen kann (162).

6.2.5.1 Epidemiologie

Der Prävalenz des SLE liegt laut einer Metaanalyse von Izmirly et al. (2021) bei 72,8:100.000 (163). Dabei zeigen sich ausgeprägte Unterschiede zwischen verschiedenen ethnischen Gruppen. So sind in Europa und den USA Menschen afrikanischer Abstammung häufiger betroffen, während die Erkrankung in Afrika selbst jedoch seltener ist (163, 164). Des Weiteren zeigen sich Unterschiede in der klinischen

Ausprägung je nach Herkunft: So zeigen nordeuropäische Patient*innen eher eine Hautmanifestation als südeuropäische Patient*innen, während diese mehr, SLE typische Antikörper bilden (165).

Frauen sind deutlich häufiger betroffen als Männer. Das Verhältnis zwischen Männern und Frauen ist bis zu 1:15. Der genaue Grund für dieses Ungleichgewicht ist nicht abschließend geklärt. Es werden sowohl hormonelle als auch X-Chromosomale Faktoren diskutiert. Allerdings scheinen männliche Patienten einen aggressiveren Verlauf mit häufigerer renalen Beteiligungen zu zeigen (166).

Das Erkrankungsalter liegt meist zwischen 16 und 55 Jahren, wobei Männer später erkranken als Frauen. Je jünger die Patient*innen bei Erkrankungsbeginn sind, desto schwerer zeigt sich der klinische Verlauf (166).

6.2.5.2 Ätiologie und Pathogenese

Die Ätiologie des SLE ist bisher nicht abschließend geklärt. Es scheinen sowohl genetische, hormonelle, wie auch Umweltfaktoren einen Einfluss auf die Erkrankung zu haben. Es sind etwa 30 Gene bekannt, die monogenetisch zum SLE führen, während über 100 Gene in Kombination miteinander oder mit Umweltfaktoren das Risiko für eine Erkrankung erhöhen. Allerdings sind diese Gene bei nur etwas weniger als einem Drittel der Patient*innen nachweisbar. Diese Gene kodieren vor allem die Komponenten des Immunsystems wie das Komplementsystem, die Zytokine oder die MHC-Moleküle. (166)

Einen hormonellen Einfluss auf den SLE legt schon die Häufung im weiblichen Geschlecht nahe. Allerdings ist die genaue Rolle der Geschlechtshormone weiterhin nicht abschließend geklärt. Es scheint jedoch nicht allein die Höhe der Sexualhormone von Bedeutung zu sein, sondern auch deren Gleichgewicht. Des Weiteren zeigt sich eine Häufung von Hyperthyreosen bei SLE-Patient*innen, es bleibt jedoch unklar, ob sie Ursache des SLE sind oder auf Grund der Autoimmunität begünstigt werden. (166)

Die Umwelt beeinflusst ebenfalls das Auftreten des SLE: So werden virale Erkrankungen als Auslöser diskutiert, da sie über ein Mimikry-Effekt zur Bildung von Antikörpern führen können, die sich auch gegen körpereigene Strukturen richten. Auch bakterielle Erkrankungen können über eine Steigerung der Inflammation zu einem Unterhalten oder zur Verschlechterung der Erkrankung führen. UV- Licht ist ein Risikofaktor, insbesondere, aber nicht nur, für die Hautmanifestationen. Das UV-Licht führt zu zahlreichen Effekten, die zum einen zur Präsentation von körpereigenen

Molekülen an der Zelloberfläche führen und zum anderen einen direkten Einfluss auf die Zytokin-Ausschüttung und die Aktivität von B- und T-Zellen hat (166).

Beim SLE ist eine Veränderung des Immunsystems nachweisbar. Generell kommt es dabei zu einer gestörten immunologischen Selbsttoleranz. So zeigt sich eine gestörte Apoptose, eine verlängerte Aktivierung von B-Zellen und T-Helferzellen sowie eine gesteigerte Aktivierung der unspezifischen Immunabwehr über Toll-like-Rezeptoren (TLR), die wiederum zu einer gesteigerten B-Zell Aktivität führt (166).

| Antigen | Anteil der SLE Patient*innen | Klinisches Bild |
|------------------------------|------------------------------|--|
| Anti-dsDNA | 70% - 80% | Nephritis, Hautbeteiligung |
| Nukleosomen | 60-90 % | Nephritis, Hautbeteiligung |
| Phospholipide | 20-30 % | Thrombosen, Abort |
| Ro/SSA | 30-40 % | Hautbeteiligung, Nephritis, fetaler AV-Block |
| La/SSB | 15-20 % | Fetaler AV-Block |
| Sm | 10-30 % | Nephritis |
| NMDA-Rezeptor Anti-NR2-AK | 33-50 % 9,8-44,4%(175) | Neurologische Beteiligung Fatigue |
| α -Actinin | 20 % | Nephritis |
| C1q | 40-50 % | Nephritis |

Tabelle 13: Antikörper bei Systemischem Lupus erythematoses modifiziert nach Rahman et al. (2008) (176) und Schwarting et al. (2019) (172)

All diese Faktoren führen zu einer gesteigerten Bildung von autoreaktiven Antikörpern, die maßgeblich an der Pathogenese der Erkrankung beteiligt sind, da sie sich zu Immunkomplexen zusammenlagern und durch Ablagerungen, beispielsweise in der Niere, zu Gewebeerstörung führen (162). Die meisten Antikörper, die bei Patient*innen mit SLE übermäßig stark gebildet werden, gehören zur Gruppe der Antinukleären Antikörper (ANA), die sich gegen Moleküle im Zellkern richten. Verschiedene Antikörper führen zu unterschiedlichen klinischen Ausprägungen der Erkrankung. Die am häufigsten festgestellten Antikörper werden in Tabelle 13 mit ihrer prominentesten klinischen Präsentation zusammengefasst. Die ANAs sind bei mehr als 95% der SLE Patient*innen nachweisbar. Sie führen über die Bildung von IC zu einer Aktivierung des Komplementsystems. Insbesondere in der Niere verursachen die Anti-dsDNA-AK eine Ablagerung von IC in den Glomeruli, die durch Komplementaktivierung und Chemokinfreisetzung zum Einwandern von Monozyten und Leukozyten fördert, die in einer Fibrosierung im Sinne einer proliferativen Glomerulonephritis resultiert (162, 166-169). Des Weiteren können die Anti-dsDNA-

AK mit der NR2A und NR2B Untereinheit des NMDA-Rezeptors kreuzreagieren (170). Diese Anti-NR-2-AK sind mit dem neuropsychiatrischen Lupus und der Fatigue assoziiert, während AK gegen die NR1 Untereinheit eher bei Autoimmunenzephalitiden nachweisbar sind (171-174).

6.2.5.3 Therapie

Zur Therapie des SLE hat die *European League Against Rheumatism* (EULAR) 2008 eine Empfehlung veröffentlicht, die 2019 aktualisierte wurde (177, 178). Aktuell läuft in Deutschland die Erstellung einer AWMF Leitlinie zum SLE.

Die Therapie richtet sich nach dem klinischen Erscheinungsbild und den Symptomen. Es wird eine komplette Remission, also die Abwesenheit von Symptomen, ohne den Einsatz von Glukokortikoiden und Immunsuppressiva, oder eine Verringerung der Krankheitsaktivität angestrebt.

Die medikamentöse Therapie des nicht renalen SLE wird in Abbildung 2 aus der oben beschriebenen EULAR Empfehlung von 2008 dargestellt (178). Es wird empfohlen, dass alle Patient*innen mit Hydroxychloroquin in einer Dosis $<5\text{mg/kgKG}$ behandelt werden. Glukokortikoide sind insbesondere zur Akutbehandlung eines Schubs eine Option, sollten jedoch rasch reduziert und wenn möglich komplett abgesetzt werden. In jedem Fall ist eine Dosis $<7,5\text{mg}$ Prednisolonäquivalent anzustreben. Immunsuppressive Medikamente wie AZA, MTX und MFM können bei refraktären oder schwereren Verläufen erwogen werden, insbesondere um die Glukokortikoid Dosis schneller zu reduzieren. Zudem können sie helfen weitere Krankheitsschübe zu verhindern. Cyclophosphamid bleibt schweren Verläufen vorbehalten insbesondere bei renaler oder neuropsychiatrischer Beteiligung. Calcineurininhibitoren können bei einer Nierenbeteiligung eingesetzt werden, auch wenn die Studienlage bis dato noch nicht ausreichend ist, um allgemeingültige Empfehlungen auszusprechen. Der BAFF-AK Belimumab soll bei Patient*innen mit unzureichender Krankheitskontrolle unter Erstlinientherapie erwogen werden. Der CD20-AK Rituximab konnte in randomisierten Studien keinen Effekt zeigen, sodass lediglich ein off-label Einsatz bei therapierefraktären Fällen in Frage kommt (178).

Für die Behandlung der LN hat die EULAR eine zusätzliche Empfehlung veröffentlicht (179). Die Therapie richtet sich nach der histologischen Ausprägung, wobei ab einer histologischen Klasse III-LN eine immunsuppressive Therapie empfohlen wird. Die initiale Therapie sollte aus Cyclophosphamid oder MFM in Kombination mit einem

Glukokortikoid bestehen. Bei einer Klasse V-LN, bei deren Therapie die Evidenz geringer ist, wird eine Monotherapie mit MMF empfohlen. Als Alternative stehen Cyclophosphamid oder Calcineurininhibitoren zur Verfügung. Im Anschluss an die Induktionstherapie sollte eine Erhaltungstherapie mit MMF oder AZA erfolgen und die Glukokortikoidtherapie ausgeschlichen werden. In therapierefraktären Fällen, kann, wie bereits oben beschrieben, off-label Rituximab eingesetzt werden oder das Therapieregime gewechselt bzw. um eine weitere Substanz ergänzt werden. Weitere Optionen, die in Einzelfällen erwogen werden können, sind IVIG oder der Einsatz der Plasmapherese (179).

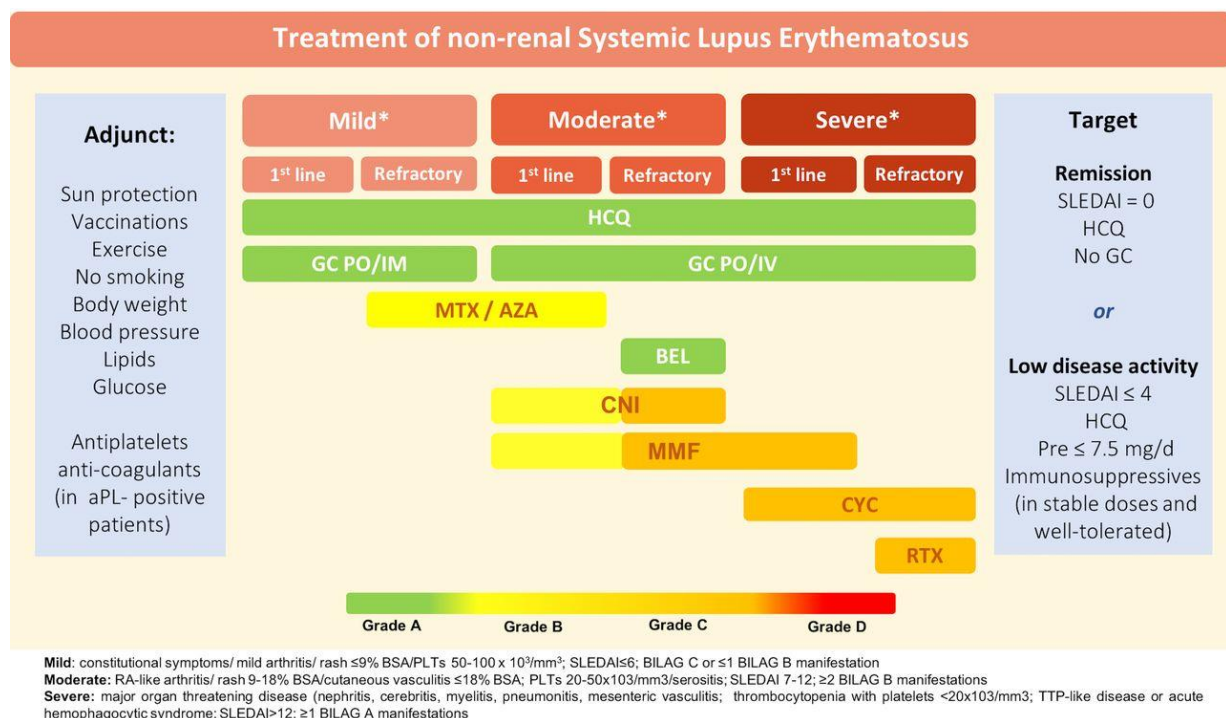


Abbildung 2: Therapie des Systemischen Lupus erythematosus aus Fanouriakis et al. (2019)(178)

Zusätzlich zu dieser Therapie kann bei allen SLE Patient*innen eine symptomatische Therapie je nach klinischem Bild erfolgen. So sind bei Antiphospholipidsyndrom (APLS) gerinnungshemmende Medikamente, wie beispielsweise Acetylsalicylsäure oder Heparin indiziert. Zusätzlich sollte das generelle kardiovaskuläre Risiko durch zunächst nicht-medikamentöse Maßnahmen minimiert werden (178).

6.2.5.4 Immunadsorption

| Ligand - Adsorber | | Quelle | n | Kommentar |
|--|---|---|--|---|
| DNA | Eigenherstellung | Terman et al. 1979 (38) | 1 | Erste IA bei SLE |
| | | El-Habib et al 1984 (180) | 5 | (nur Abstract) |
| | | Traeger et al (1992) (181) | k.A. | (nur Abstract) |
| | DNA- 280 | Xu et al. 2016 (40) | 26 | Vergleich zu HA-280 |
| Protein – A | Immunosorba® | Palmer et al. 1988 (182) | 1 | SLE + LN |
| | | Palmer et al. 1991 (118) | 3 | SLE + andere Erkrankungen |
| | | Higgins et al. 1995 (183) | 1 | Schub durch Virusinfektion bei IA |
| | | Braun et al. 1998/1999/ /2000 (184-186) | 9 | SLE |
| | | Schneidewind-Müller et al. 2002 (87) | 2 | SLE + andere Erkrankungen, Effekt auf das Immunsystem |
| | | Griveas et al. 2004 (187) | 1 | SLE + Myokarditis |
| | | Harscher et al. 2007 (188) | 1 | Zerebrale SLE Manifestation |
| | | Rummler et al. 2008 (189) | 1 | Kind mit Mischkollagenose |
| | | Biesenbach et al. 2009 (190) | 6 | Vergleich zu Therasorb® und Globaffin® |
| | unklar | Esnault et al. 1993 (122) | 2 | Nierenversagen auch bei AAV und GBM (nur Abstract) |
| | | Balint et al. 1995 (191) | 1 | SLE und TTP (nur Abstract) |
| KONPIA | Zhang et al. 2020 (23) | 1 | Zerebraler Lupus + Retinopathie | |
| Polyklonale Antikörper gegen Humane IgG (Therasorb®-Ig) | Gaubitz et al. 1998 (47) | 10 | Vergleich mit Phenylalanin-Adsorber | |
| | Schmalldienst et al. 2001 (192) | 7 | Vergleich zwischen IA und IA + IVIG | |
| | Dittrich et al. 2002 (193) | 2 | SLE in der Schwangerschaft | |
| | Schmalldienst et al. 2002 (194) | 1 | SLE und TBC | |
| | Graninger et al. 2002 (195) | 5 | SLE | |
| | Lhotta et al. 2004 (196) | 1 | SLE + zerebrale Vaskulitis + C4-Insuffizienz | |
| | Stummvoll et al. 2004/2005/2012 (45, 197, 198) | 16/16 /10 | LN | |
| | Willeke et al. 2004 (199) | 10 | Immunologische Effekte | |
| | Hauser et al. 2005 (200) | 11 | Anti-Cardiolipin-AK Verlauf | |
| | Biesenbacher et al. 2009 (190) | 8 | Vergleich zu Protein-A und Gam® | |
| | Kronbichler et al. 2014 (201) | 1 | SLE und APLS | |
| | Gam 146 (Globaffin®) | Rech et al. 2006 (202) | 1 | LN |
| Rech et al. 2006 (203) | | 1 | Mischkollagenose | |
| Biesenbacher et al. 2009 (190) | | 2 | Vergleich zu Therasorb® und Immunosorba® | |
| C1q – (Miro®) | Hiepe et al. 1999/ Pfueller et al. 2001 (35, 204) | 8 | | |
| | Berner et al. 2001 (205) | 1 | Kutaner SLE + LN | |

Tabelle 14: Immunadsorption bei Systemischem Lupus erythematoses und Mischkollagenosen

| Ligand - Adsorber | Quelle | n | Kommentar |
|---|------------------------------|----|---|
| HA-280 | Xu et al. 2016 (40) | 31 | Vergleich zu DNA-280 Adsorber (nur Abstract) |
| Phenylalanin (IMMUSORBA™ PH-350) | Yamazaki et al. 1984 (88) | 3 | SLE und andere Erkrankungen |
| | Schneider et al. 1990 (206) | 10 | (Nur Abstract) |
| | Taniguchi et al. 1995 (207) | 1 | SLE + Transverse Myelitis |
| | Welcker et al. 1995 (124) | 7 | SLE + LN |
| | Gaubitz et al. 1998 (47) | 10 | Vergleich mit Therasorb®-Ig |
| | Maeshima et al. 1999 (208) | 1 | SLE + Schwangerschaft |
| | Viertel et al. 2000 (209) | 1 | Schwerer SLE auf Intensivstation |
| | Sugimoto et al. 2006 (210) | 6 | LN |
| | Loo et al. 2010 (211) | 14 | LN, Vergleich zur Plasmapherese |
| | Huang et al. 2016 (212) | 52 | Schwerer SLE |
| Tryptophan (IMMUSROBA™ TR-350) | Yamaji et al. 2008 (213) | 1 | LN, retrospektiv, Vergleich mit CYC |
| | Stahl et al. 2000 (48) | 1 | SLE und GBS |
| Dextransulfat (SELESORB®) | Kinoshita et al. 1989 (30) | 1 | |
| | Hashimoto et al. 1991 (32) | 6 | SLE + Fallbericht in der Schwangerschaft (nur Abstract) |
| | Suzuki et al. 1991 (214) | 6 | |
| | Matsuki et al. 1996 (215) | 18 | Untersuchung des Eluats |
| | Suzuki et al. 1996 (216) | 14 | Antikörperkinetik |
| | Suzuki et al. 1996 (217) | 10 | Antikörperveränderung |
| | Funauchi et al. 1996 (218) | 5 | Antikörperverlauf und Klinik |
| | Tokuda et al. 1997 (219) | 5 | Ohne Organbeteiligung, Vergleich zur Standardtherapie |
| | Matsuki et al. 1998 (220) | 7 | Untersuchung der Komplementfaktoren C3, C4 und C5 |
| | Matsuki et al. 1999 (221) | 1 | Vaskulitis, neurologische Beteiligung |
| | Nakamura et al. 1999 (222) | 7 | APLS bei SLE in Schwangerschaft |
| | Suzuki et al. 2000 (223) | 19 | |
| | Stefanutti et al. 2005 (224) | 1 | LN |
| | Braun et al. 2002 (225) | 1 | SLE + APLS |
| | Yamaji et al. 2008 (213) | 9 | LN, retrospektiv, Vergleich mit CYC |
| VRT-101 (Lupusorb™) | Hershko et al. 2013 (37) | 10 | SLE ohne LN |
| Keine Angabe | Funauchi et al. 1997 (226) | 9 | Vergleich mit DFPPF |
| | Willeke et al. 2002 (227) | 9 | Untersuchung der Immunreaktion |
| | Ross et al. 2012 (228) | 1 | Kind mit schwerer LN |
| | Maruoka et al 2015 (229) | 1 | SLE mit HELLP Syndrom (Japanisch) (nur Abstract) |
| | Karasawa et al. 2022 (230) | 1 | Refraktärer SLE nach IA |

Tabelle 14: Immunadsorption bei Systemischem Lupus erythematoses und Mischkollagenosen(Fortsetzung) SLE=Systemischer Lupus erythematoses; LN=Lupusnephritis; DFPPF=Doppelfiltrationsplasmapherese, AK=Antikörper; IVIG=Intravenöse Immunglobuline; APLS=Antiphospholipidsyndrom; TBC=Tuberkulose; CYC=Cyclophosphamid; TTP=Thrombotisch-thrombozytopenische Purpura; GBM= Anti Glomerular Basement Membrane Erkrankung; AAV=Vasculitis assoziiert mit Antinukleären Antikörpern; IA=Immunadsorption

Wie bereits in Abschnitt 6.2.5.2 beschrieben, scheinen Antikörper maßgeblich an der Pathogenese des SLE beteiligt zu sein, sodass die IA als Therapieansatz sinnvoll erscheint.

1979 behandelten Terman et al. erstmals eine 29-jährige Patientin mit LN durch IA. Es konnte eine Reduktion der Antikörper, der Immunkomplexe und eine Verbesserung des Serumkreatinins beobachtet werden (38). Infolgedessen wurde die IA weiter untersucht. Allerdings gibt es bis heute keine kontrollierten Studien. Alle Studien haben eine geringe Fallzahl ($n < 20$) und meist einen begrenzten Beobachtungszeitraum von maximal 10 Jahren.

Eine Metaanalyse ist aufgrund der unterschiedlichen Indikationen, Behandlungsschemata, Endpunkte und die Nutzung verschiedener Adsorber nicht möglich. Tabelle 14 gibt einen Überblick über die bisherigen Studien und Fallberichte.

In allen Studien, die die Anti-dsDNA-AK untersuchen, kann deren Reduktion gezeigt werden, auch wenn diese nicht immer signifikant ist (30, 40, 47, 182, 184, 185, 197, 205, 206, 210, 215, 216, 226, 227). Bei Suzuki et al. (1996) ist jedoch auch ein Patientin beschrieben, die nach einer IA einen paradoxen Anstieg der Anti-dsDNA-AK zeigte (217).

Besonders häufig ist der Einsatz der IA bei Patient*innen mit LN beschrieben (35, 38, 182, 188, 190, 197, 202, 205, 210, 211, 214, 226). Stummvoll et al. (2005) (197) setzten einen Anti-Human-IgG-Adsorber in einer Studie an 16 Patient*innen mit LN ein. Die Patient*innen wurden initial an drei Tagen pro Woche und im Verlauf nur noch zwei Mal alle drei Wochen behandelt. Bei jeder Adsorption wurde ein Plasmavolumen von sechs bis acht Litern durch die Adsorber geleitet. Mit dieser Behandlung konnte eine signifikante Reduktion der Proteinurie von 6,4 g/d auf 4,5g/d ($p=0,03$) nach drei Monaten gezeigt werden. Parallel verbesserte sich die Kreatinin-Clearance signifikant von 54mL/min auf 78mL/min ($p=0,02$). Zusätzlich wurde ein nicht signifikanter Anstieg des Albumins und eine Reduktion des Serumkreatinins beobachtet. Die Krankheitsaktivität konnte, unabhängig vom verwendeten Score (ECLAM, SLEDAI, SIS), signifikant reduziert werden und eine signifikante Reduktion der Anti-dsDNA-AK sowie ein signifikanter Anstieg der Komplementfaktoren C3 und C4 beschrieben werden (197).

Elf dieser Patient*innen, die auf die Behandlung ansprachen, wurden weiter der IA zugeführt und bis zu zehn Jahre nachverfolgt. Bei diesen Patient*innen konnte die

Proteinurie weiter auf 2,9 g/d ($p=0,001$) nach einem Jahr und auf 0,4 g/d ($p=0,02$) zum Beobachtungsende nach durchschnittlich 6,4 Jahren gesenkt werden. Auch SLEDAI und ECLAM konnten weiter signifikant reduziert werden, während der *SLE Damage Index* (SLICC/ACR) leicht anstieg. Im Vergleich zum ersten Jahr kam es in der Langzeitbetrachtung zur Verringerung der Anzahl an Schüben. In einer vergleichbaren Gruppe von Patient*innen, die nicht mit IA behandelt wurden, kam es zu mehr Schüben pro Jahr (198).

In den beiden oben beschriebenen Studien traten allerdings, genau wie in anderen Studien, einzelne Therapieversager auf, die nur schlecht oder gar nicht auf die IA ansprachen (124, 205). Bei der Plasmapherese gibt es Hinweise auf ein schlechteres Ansprechen der Behandlung bei einer lange bestehenden LN (231). Dies war auch in einigen Studien zur IA zu beobachten (47, 124, 226).

Weitere Einsatzgebiete der IA waren eine refraktäre Lupusarthritis (30, 199), lebensbedrohliche Zustände auf Intensivstation (209), ein refraktäres Lupuserythem (199, 205), Zytopenien (195), eine Pneumonitis (195), die Beteiligung des zentralen Nervensystems (188, 195, 199), gleichzeitiges Bestehen einer Tuberkulose (194) oder Lupus-Myokarditis (187).

Außerdem ist der Einsatz bei Schwangeren, insbesondere mit einem Anti-Phospholipid-Syndrom oder komplizierten Verläufen in vorangegangenen Schwangerschaften, beschrieben (193, 200, 222). Beim Anti-Phospholipid-Syndrom wurde die IA auch schon bei Komplikationen ohne gleichzeitig bestehende Schwangerschaft erfolgreich eingesetzt (225). Zusätzlich gibt es einige Untersuchungen bei primärem APLS, die eine gute Effektivität vermuten lassen (232-236). Colpo et al. (2019) zeigten, dass die Verwendung der IA in der Schwangerschaft eine sichere Methode ist (237). Die IA kommt in diesem Kontext auch zur Prävention eines kongenitalen AV-Blocks in Betracht (238).

In den Standards der deutschen Gesellschaft für Nephrologie zur therapeutischen Apherese ist die IA zum Einsatz bei einer LN als Stufe III Empfehlung erwähnt, soll somit also im Einzelfall erwogen werden, gilt aber weiterhin nicht als etabliert (97). In den Leitlinien der *American Association for Apheresis* wird lediglich der Einsatz der Plasmapherese als Therapieoption bei schweren Komplikationen des SLE genannt (4).

Die IA stellt beim SLE eine interessante Therapieoption dar, auch wenn bisher keine kontrollierten Studien existieren. Der Einsatz scheint jedoch relativ sicher zu sein und nur wenig schwere Nebenwirkungen zu verursachen (45). Dies trifft auch auf einen langfristigen Einsatz zu, wie Stummvoll et al (2012) zeigen konnten (198). Daraus ergibt sich die Frage, ob die langfristige Anwendung eine Option zur Reduktion zytotoxischer Effekte der medikamentösen Therapie sein kann bzw. eine kontinuierliche Anwendung zu erwägen ist, wenn Kontraindikationen für medikamentöse Therapien bestehen. Dazu bedarf es jedoch größere kontrollierte Studien, die über einen längeren Zeitraum den Effekt und etwaige Spätfolgen erfassen. In diesem Zusammenhang ist es auch zu klären, welchen Effekt die IA auf nicht lebensbedrohliche Symptome wie Arthralgien, Erytheme oder Fatigue hat, die bisher nur als Nebeneffekte in einzelnen Berichten erwähnt werden.

7 Material und Methoden

7.1 Literaturrecherche

| Nummer | Suchbegriff | Treffer |
|--------|--|---------|
| #1 | Immunoabsorption | 2735 |
| #2 | Prosoberba | 42 |
| #3 | #1 OR #2 | 2749 |
| #4 | arthritis, rheumatoid [MeSH Terms] | 123013 |
| #5 | Rheumatic Fever[MeSH Terms] | 22059 |
| #6 | spondylitis, ankylosing [MeSH Terms] | 16111 |
| #7 | arthritis, psoriatic [MeSH Terms] | 7690 |
| #8 | sjogrens syndrome [MeSH Terms] | 14233 |
| #9 | systemic lupus erythematosus [MeSH Terms] | 65487 |
| #10 | systemic scleroderma [MeSH Terms] | 22605 |
| #11 | mixed connective tissue disease [MeSH Terms] | 1702 |
| #12 | polymyositis [MeSH Terms] | 10355 |
| #13 | dermatomyositides [MeSH Terms] | 8839 |
| #14 | anca associated vasculitides [MeSH Terms] | 11964 |
| #15 | leucocytoclastic vasculitis [MeSH Terms] | 2265 |
| #16 | rheumatoid vasculitis [MeSH Terms] | 72 |
| #17 | Granulomatosis with polyangiitis [MeSH Terms] | 7662 |
| #18 | Cryoglobulinemic vasculitis [MeSH Terms] | 326 |
| #19 | polyarteritis nodosa [MeSH Terms] | 6205 |
| #20 | arteritis, takayasu [MeSH Terms] | 4479 |
| #21 | polymyalgia rheumatica [MeSH Terms] | 2743 |
| #22 | thromboangiitis obliterans [MeSH Terms] | 3175 |
| #23 | churg strauss syndrome [MeSH Terms] | 2398 |
| #24 | microscopic polyangiitis [MeSH Terms] | 688 |
| #25 | arteritis, giant cell [MeSH Terms] | 7270 |
| #26 | behcet disease [MeSH Terms] | 9895 |
| #27 | anti glomerular basement membrane disease [MeSH Terms] | 2103 |
| #28 | Vasculitis [Mesh] | 102390 |
| #29 | #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR # 16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR # 25 OR #26 OR #27 OR #28 | 248822 |
| #21 | #3 AND #20 | 187 |
| #22 | Review [Publication Type] | 3063307 |
| #23 | #21 NOT #22 | 147 |

Tabelle 15: Literaturrecherche

Am 03.04.2020 wird eine systematisch Literaturrecherche auf PubMed® zum bisherigen Einsatz der IA in der Rheumatologie durchgeführt. Dabei werden die in Tabelle 15 aufgeführten Suchkriterien angewendet. Aus diesen 145 Treffern werden alle Berichte ausgeschlossen, die ausschließlich Untersuchungen in vitro durchführen, nicht an Menschen erfolgen, IA nicht thematisiert wird oder die Indikation für die IA nicht zu eruieren ist. Reviews werden ausgeschlossen. Zusätzlich wird in den Quellen der Artikel durchsucht. Es ergibt sich eine Summe von 111 Studien und Fallberichten.

7.2 Retrospektive Datenanalyse

| Parameter | Einheit |
|--|---------------------------|
| Alter | Jahren |
| Datum der IA | dd.mm.jjjj |
| Geschlecht | |
| Diagnosen | |
| Indikationen zur IA | |
| Ursache für das Ende der Therapie/Abbruchkriterium | |
| Ehemalige Immunsuppressiva | Anzahl |
| Aktuelle Immunsuppression | |
| Parallel erfolgte Glukokortikoidtherapie | mg Prednisolon-Äquivalent |
| Parallel erfolgte Schmerztherapie | |
| Schmerzen | Analogskala von 0-10 |
| Fatigue | Analogskala von 0-10 |
| Morgensteifigkeit | min |
| Adsorber der Behandlung | |
| Körpergröße | m |
| Körpergewicht | kg |
| Hämatokrit | |
| Startzeit der IA | hh:mm |
| Endzeit der IA | hh:mm |
| Systolischer Blutdruck vor der IA | mmHg |
| Systolischer Blutdruck nach der IA | mmHg |
| Behandeltes Plasmavolumen | mL |
| Form des Gefäßzugangs | |
| Größe des Gefäßzugangs | Gauge |
| DAS28-Score | Punkte |
| FSMC | Punkte |

Tabelle 16: Erfasste Parameter

Im Kalender des Infusionszentrums des Rheumazentrums Rheinland-Pfalz werden alle Patient*innen identifiziert, die im Zeitraum vom 01.01.2018 bis zum 31.10.2020 eine IA erhalten haben. Daraufhin werden deren Arztbriefe, Laborbefunde und die Protokolle der IA nach den in Tabelle 16 aufgeführten Parametern untersucht. Die in Tabelle 17 aufgeführten Laborwerte werden, wenn verfügbar vor und nach der IA erhoben.

| Laborwert | Einheit |
|------------------|----------------|
| CRP | mg/dL |
| RF | IU/mL |
| IgG | g/L |
| IgM | g/L |
| IgA | g/L |
| C3 | g/L |
| C4 | g/L |
| Anti-dsDNA-AK | IU/mL |
| Anti-NR2-AK | ng/mL |

Tabelle 17: Erfasste Laborwerte

Als unerwünscht werden folgende Ereignisse erfasst:

- Punktionsschwierigkeiten (mehrfache Punktion, Fehlanlage, Hämatome, Schmerzen, Schwellung)
- Gerinnungsstörungen und Thrombosen (Blutungen, spontane Hämatome, venöse Thrombosen)
- Hämolyse (Hämolysealarm, optisch hämolytisches Blut)
- Parästhesien/Krämpfe
- Allergische Reaktionen (Exantheme, Atembeschwerden, gastrointestinale Beschwerden)
- Schlaganfälle
- Ischämische Herzerkrankungen/Angina Pectoris (Brustschmerzen, Brustenge)
- Bradykardien/Tachykardien (HF<60/min; HF > 100/min)
- Synkopen
- Schwindel/Übelkeit/Erbrechen
- Infektionen bis einen Monat nach der IA
- Fehlfunktionen des Adsorptionssystems

- Blutflusseinschränkungen (Alarm „Flussgeschwindigkeit zu gering“)
- Gelenkschmerzen
- Vaskulitiden
- Gabe von IVIG

Es wird zusätzlich erfasst, ob eine Krankenhausaufnahme nötig ist und ob die Behandlung vorzeitig abgebrochen wird.

Da die Patient*innen unterschiedlich häufig mittels IA behandelt werden, wird zur Vermeidung von Beeinflussung der Ergebnisse durch Patient*innen mit vielen Behandlungen, für jede einzelne Patient*in ein Mittelwert der Laborwerte vor und nach der Therapie sowie für die Adsorptionsrate bestimmt. Für den Vergleich der Laborwerte vor und nach der IA gehen nur die Werte der Behandlungen in die Berechnung ein, bei denen sowohl ein Wert vor der IA als auch einer nach der IA verfügbar ist. Zur Berechnung der Regenerationsrate, werden die nicht gemittelten Werte verwendet, da nur so die Zeit seit der IA berücksichtigt werden kann.

Zum Ausgleich der unterschiedlichen Häufigkeiten von IA wird für alle Laborwerte für jede Patient*in ein Mittelwert vor und nach der Therapie, sowie der Mittelwert der absoluten und relativen Adsorptionsrate berechnet. Für den Vergleich der Adsorption werden nur die Werte in den Mittelwert mit aufgenommen, für die sowohl ein Wert vor wie nach der IA vorliegt.

Aus den erfassten Werten werden folgende Werte berechnet:

Patientenplasmavolumen: Zur Berechnung des Plasmavolumens in [mL] mit Hilfe von Geschlecht, Körperhöhe (H) in [m] und Körpergewicht (KG) in [kg] mittels Nadlerformel das Blutvolumen bestimmt und dieses mit 1-Hämatokrit (Hkt) multipliziert (239). Zudem erfolgt eine Umrechnung in Milliliter.

Für Frauen: $PV = ((0,3561 * H^3) + (0,03308 * KG) + 0,1833) * (1 - Hkt) * 1000$

Für Männer $PV = ((0,3669 * H^3) + (0,03219 * KG) + 0,6041) * (1 - Hkt) * 1000$

Behandeltes Plasmavolumen in %:

$$PV_{behandelt} [\%] = \frac{PV_{behandelt} [ml]}{PV_{Patient} [ml]}$$

Die Adsorptionsrate für die oben aufgeführten Laborwerte wird berechnet, sowohl ein Wert vor als auch nach der IA erfasst ist. Die Formel zur Berechnung wird hier

exemplarisch für IgG dargestellt. Für alle anderen Laborwerte erfolgt die Berechnung analog.

$$AR = \frac{IgG_{vor\ der\ IA} - IgG_{nach\ der\ IA}}{IgG_{vor\ der\ IA}} * 100\%$$

Eine negative Adsorptionsrate stellt also eine Reduktion des Wertes da, während ein positiver Wert eine Zunahme des Wertes bedeutet.

Die Regenerationsrate gibt an, um wie viel Prozent sich das IgG vom Endwert der vorherigen IA bis zur nächsten IA verändert hat.

$$RG = \frac{IgG_{vor\ der\ IA} - IgG_{nach\ der\ vorherigen\ IA}}{IgG_{nach\ der\ vorherigen\ IA}} * 100\%$$

Die Regenerationsrate bezieht sich somit auf den Endwert der vorherigen IA.

Durch den starken Unterschied in den Behandlungszahlen für die einzelnen Adsorber, wird zum Vergleich zwischen den verwendeten Adsorbieren eine gematchte Analyse durchgeführt. Dafür werden die Patienten identifiziert die sowohl mit dem IgG-Adsorber als auch mit dem Phenylalaninadsorber behandelt wurden. Es werden dann jeweils die beiden IA gematcht, die beim gleichen Patienten mit unterschiedlichen Adsorbieren erfolgten und zusätzlich zeitlich nächstmöglich beieinander liegen. Danach wurden die Gruppe des IgG-Adsorbiers mit der der Phenylalaninadsorber mittels Wilcoxon- und bei normalverteilten Werten mittels gepaartem t-Test verglichen.

7.3 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung erfolgt mit SPSS Version 27.0.1.0 für Windows. Die Unterschiede der normalverteilten DAS28 Werte vor und nach der IA erfolgt mittels gepaartem t-Test. Alle weiteren Unterschiede vor und nach der IA (IgG, IgM, IgA, CRP, RF) werden mittels Wilcoxon Test auf Signifikanz geprüft. Dabei ist die Nullhypothese jeweils, dass kein Unterschied zwischen den Werten vor und nach der IA besteht. Die Unterschiede zwischen Frauen und Männern werden mittels Mann-Whitney-U-Test auf Signifikanz geprüft. Ebenso wird mit diesem Test der Unterschied der Adsorptionsrate zwischen den Patient*innen mit und ohne parallele Immunsuppression auf statistische Signifikanz geprüft.

Die Einflussfaktoren auf die Adsorptionsrate der IgG werden mittels Spearman-Korrelation geprüft. Der Spearman-Korrelationskoeffizient wird im Folgenden mit r angegeben. Zudem erfolgt eine Regressionsanalyse mit der Frage nach den

Einflussfaktoren auf die Adsorptionsrate der IgG. Auch die Einflussfaktoren auf die Regenerationsrate werden mittels Regressionsanalyse und dem Spearman-Korrelationskoeffizienten untersucht.

Für die Fatigue, die Anti-dsDNA-Antikörper, die Anti-NR2 Antikörper und Komplementfaktoren erfolgt auf Grund der geringen Anzahl an verfügbaren Daten keine statistische Prüfung, sondern ausschließlich eine deskriptive Darstellung der Daten.

Das Signifikanzniveau wird in allen Fällen auf 5% festgelegt. Alle Ergebniswerte werden auf 2 Nachkommastellen gerundet.

Alle Grafiken werden mit SPSS 27 erstellt. Eine Ausnahme ist die Darstellung individueller Verläufe von Patient*innen, die in Microsoft Excel 365 erfolgt.

8 Ergebnisse

8.1 Patient*innencharakteristika

| | Mittelwert ± SD | Median (IQR) |
|------------------------------|-------------------|--------------|
| Patientenzahl | | 153 |
| Behandlungszahl | | 592 |
| Alter in [Jahren] | 57,82 ± 14,51 | 59,5 (19) |
| IA pro Patient | 3,87 ± 14,51 | 2 (4) |
| Anzahl Immunsuppressiva | 3,13 ± 2,67 | 3 (3) |
| Erkrankungsdauer in [Jahren] | 11,5 ± 10,77 | 8 (16) |
| Behandlungsdauer [h:mm] | 2:58 ± 0:32 | 3:00 (0:32) |
| Behandeltes PV [mL] | 2371,12 ± 1129,24 | 2376,5 (799) |
| Geschlecht | | |
| Männlich [%] | 34,6 | |
| Weiblich [%] | 65,4 | |
| Adsorber | | |
| Therasorb®-Ig [%] | 90,5 | |
| Immusorba™ PH 350 [%] | 8,3 | |
| Keine Angabe [%] | 1,2 | |
| Aufenthaltsart | | |
| Ambulant [%] | 53,2 | |
| Stationär [%] | 42,4 | |
| Rehabilitation [%] | 4,4 | |

Tabelle 18: Patient*innencharakteristik SD = Standardabweichung, IQR = Interquartilsbereich, IA = Immunadsorption, h = Stunden, m = Minuten, PV = Plasmavolumen

Im Zeitraum vom 01.01.2018 bis zum 31.10.2020 werden insgesamt 592 IAs bei 153 Patient*innen durchgeführt. Die Patient*innen sind zu 65,4% weiblich. Es entfallen 39,7% der Behandlungen auf Männer und 60,3% auf Frauen. Das Alter liegt zwischen 16 und 85 Jahren, der Median bei 59,9 (Interquartilsbereich (IQR) 19).

Im Median wird ein Patient zwei Mal behandelt. Die Patient*innen weisen im Median Krankheitsdauer von acht Jahren auf, fünfzehn Patient*innen (9,8%) wurden vor der IA noch nicht immunsuppressiv behandelt. Im Mittel sind die Patient*innen bereits mit drei verschiedenen Immunsuppressiva vorbehandelt.

Die IA wird mit zwei Systemen durchgeführt. 536 Behandlungen (90,5%) mit dem *Life 21®* Systems von *Miltenyi Biontech* (Bergisch Gladbach, Deutschland) bestückt mit dem anti-Human-IgG Adsorber *Therasorb®-IG* (*Miltenyi Biontech*, Bergisch Gladbach, Deutschland) und 49 Behandlungen (8,3%) mit dem System *Plasauto* (*Diamed*, Köln, Deutschland) bestückt mit einem Phenylalaninadsorber Adsorber.

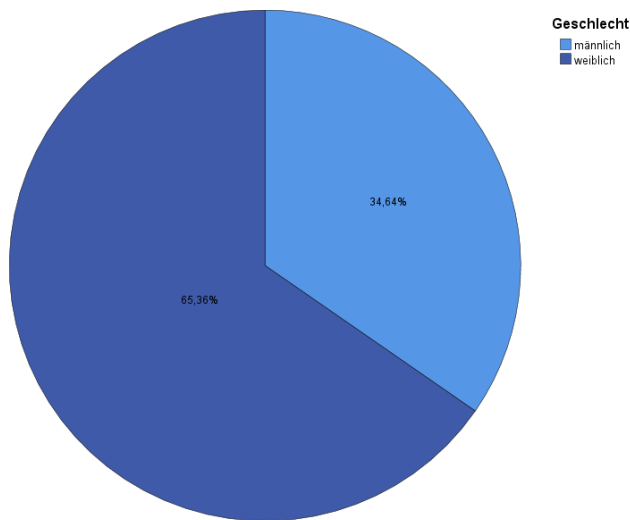


Abbildung 3: Geschlechtsverteilung

3,7 % der Behandlungen erfolgen über einen zentralvenösen Zugang und 79,7 % über peripher venöse Zugänge. Die Zugangsart der restlichen 16,6% der Behandlungen ist retrospektiv nicht feststellbar. In 43 Fällen wird ein Single-Needle-Verfahren mit nur einem, anstelle von zwei peripheren Gefäßzugängen angewandt.

Die Behandlung dauert im Median drei Stunden (Interquartilsabstand 0:32h). Die perfundierte Plasmamenge liegt zwischen 0 und 6771mL, im Median bei 2367,50mL (IQR 790). Das entspricht dem 0,83-fachen (IQR 0,37) des Patient*innenplasmas.

Diese Patient*innencharakteristika sind noch einmal übersichtlich in Tabelle 18 dargestellt.

8.2 Indikationen

Die Hauptdiagnosen der Patient*innen sind in Abbildung 4 dargestellt. Fast 70% sind an einer RA erkrankt. Die zweitgrößte Gruppe stellen mit etwa 12% Patient*innen mit SLE dar. Weitere Erkrankungen sind bei jeweils weniger als 5% der Patient*innen zu finden. Einige Patienten weisen zusätzliche rheumatologische oder behandlungsrelevante Nebendiagnosen auf. Die Häufigkeit aller Diagnosen ist in Tabelle 29 im Anhang aufgeführt. Durch die ungleichmäßige Verteilung der IA auf einzelne Patient*innen, sind die Anteile der einzelnen Diagnosen an den Behandlungen in Tabelle 30 im Anhang aufgeführt.

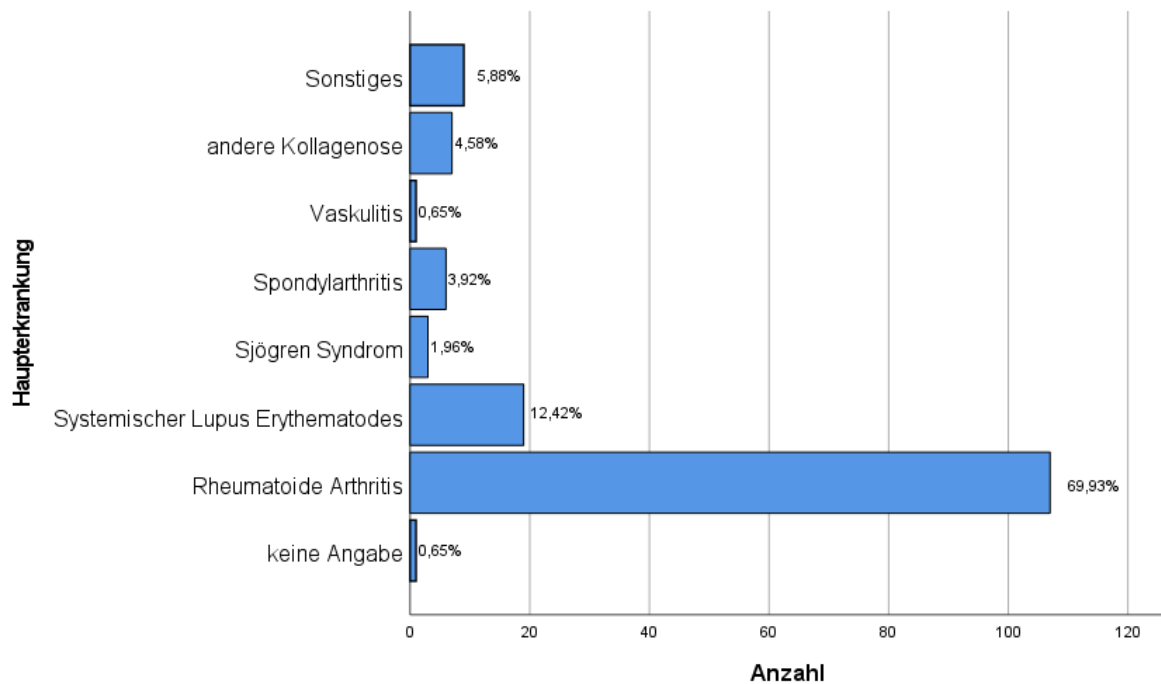


Abbildung 4: Hauptdiagnosen der Patient*innen

Die Indikationen für die IA sind in Tabelle 19 dargestellt. Bei vielen Patient*innen gibt es mehr als eine Indikation zur IA. In etwa einem Drittel der Fälle sind hohe Antikörper der Grund für die IA. Es gibt keinen festen Grenzwert, ab dem die IA begonnen wird. Die Entscheidung fällt in jedem Fall individuell. Die Überbrückung, bis eine andere Therapie wirkt oder eingeleitet ist, stellt die zweithäufigste Indikation dar. Eine hohe Krankheitsaktivität ist in einem Fünftel der Fälle der Grund für die Behandlung. Die Indikationen für die IA sind grafisch in Abbildung 5 dargestellt.

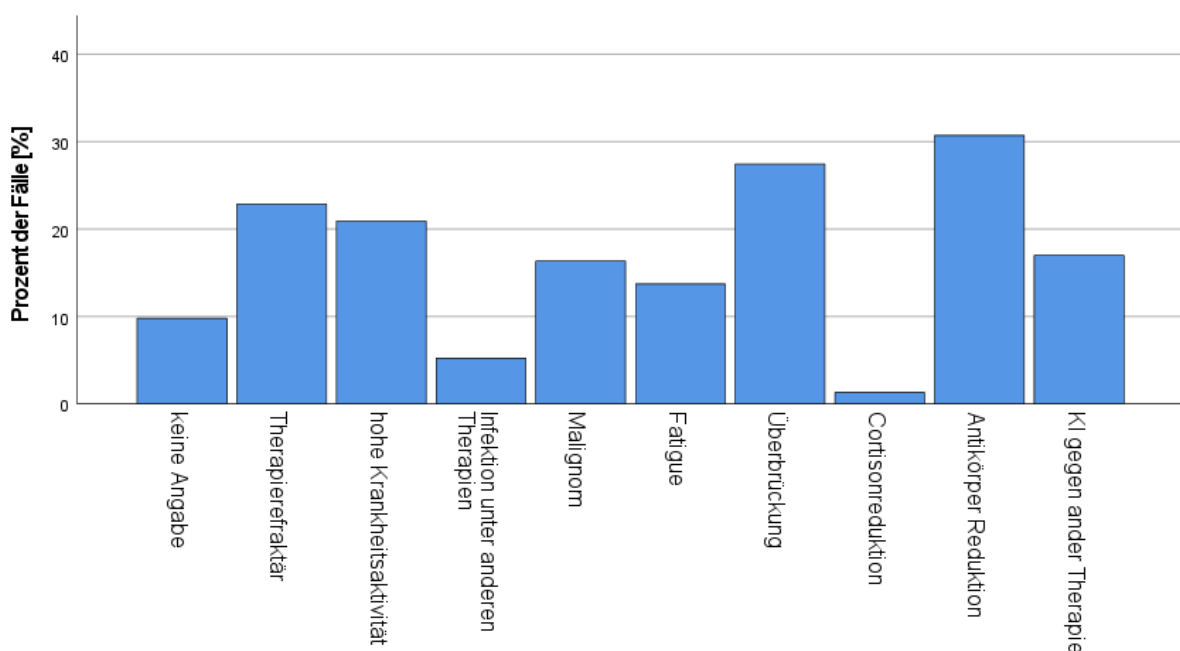


Abbildung 5: Indikationen KI=Kontraindikation

| | | Antworten | | |
|--------------|--------------------------------|-----------|---------|-------------------|
| | | N | Prozent | Prozent der Fälle |
| Indikationen | Keine Angabe | 15 | 5,9% | 9,8% |
| | Therapierefraktäre Erkrankung | 35 | 13,8% | 22,9% |
| | Hohe Krankheitsaktivität | 32 | 12,6% | 20,9% |
| | Infekte unter anderer Therapie | 8 | 3,2% | 5,2% |
| | Malignome | 25 | 9,9% | 16,3% |
| | Fatigue | 21 | 8,3% | 13,7% |
| | Überbrückung | 42 | 16,6% | 27,5% |
| | Reduktion der Cortisondosis | 2 | 0,8% | 1,3% |
| | Sehr hohe AK | 47 | 18,6% | 30,7% |
| | KI für andere Therapie | 26 | 10,3% | 17,0% |
| Gesamt | | 253 | 100,0% | 165,4% |

Tabelle 19: Indikationen AK= Antikörper; KI=Kontraindikation

8.3 Effekt

8.3.1 Immunglobuline

8.3.1.1 Immunglobulin G

Die mittleren IgG-Werte der Patient*innen vor der Behandlung unterscheiden sich signifikant von denen nach der Behandlung. Im Patient*innenkollektiv dieser Arbeit ist der Ausgangswert im Median 10,07g/L (IQR 5,25) und nach der Behandlung 5,77g/L (IQR 3,03). Dies entspricht einer Reduktion um mediane 35,43%. Die Veränderung ist im Wilcoxon-Test ($p < 0,001$) statistisch signifikant. Die Veränderung ist grafisch in Abbildung 6 dargestellt.

Die Veränderung der IgG zeigt eine starke negative Korrelation mit dem behandelten Plasmavolumen ($r = -7,08$; $p < 0,001$), allerdings keine Korrelation mit dem IgG-Wert vor der IA ($r = -0,27$; $p = 0,604$) und der Anzahl der durchgeführten IA ($r = -0,69$; $p = 0,178$). Im Regressionsmodell zeigt sich für die IgG-Veränderung ein signifikanter Einfluss durch den verwendeten Adsorber ($b = 12,306$; $p < 0,001$), das behandelte Plasmavolumen ($b = -0,162$; $p < 0,001$), das Geschlecht ($b = -2,328$, $p = 0,032$) aber nicht das Patientenalter ($b = -0,04$ $p = 0,314$) oder den Ausgangs IgG-Wert ($b = 0,007$; $p = 0,956$) ($R^2 = 0,377$). Die Regression ist im Detail im Anhang Kapitel 11.4 dargestellt.

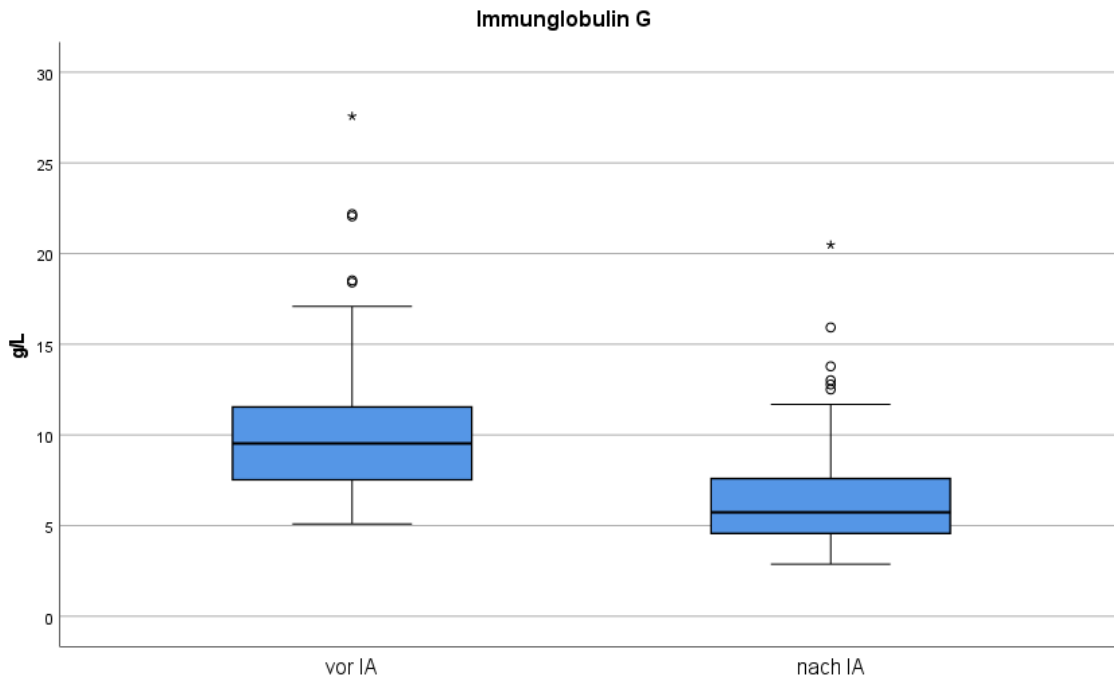


Abbildung 6: Veränderung IgG

8.3.1.2 Immunglobulin M

Der Ausgangswert der IgM liegt im Median bei 1,21 g/L (IQR 0,67) und der Wert nach der IA bei 0,7 g/L (IQR 0,4). Daraus ergibt sich eine Reduktion um 32,83% (s. Abbildung 7). Auch dieser Unterschied ist im Wilcoxon-Test statistisch signifikant ($p < 0,001$).

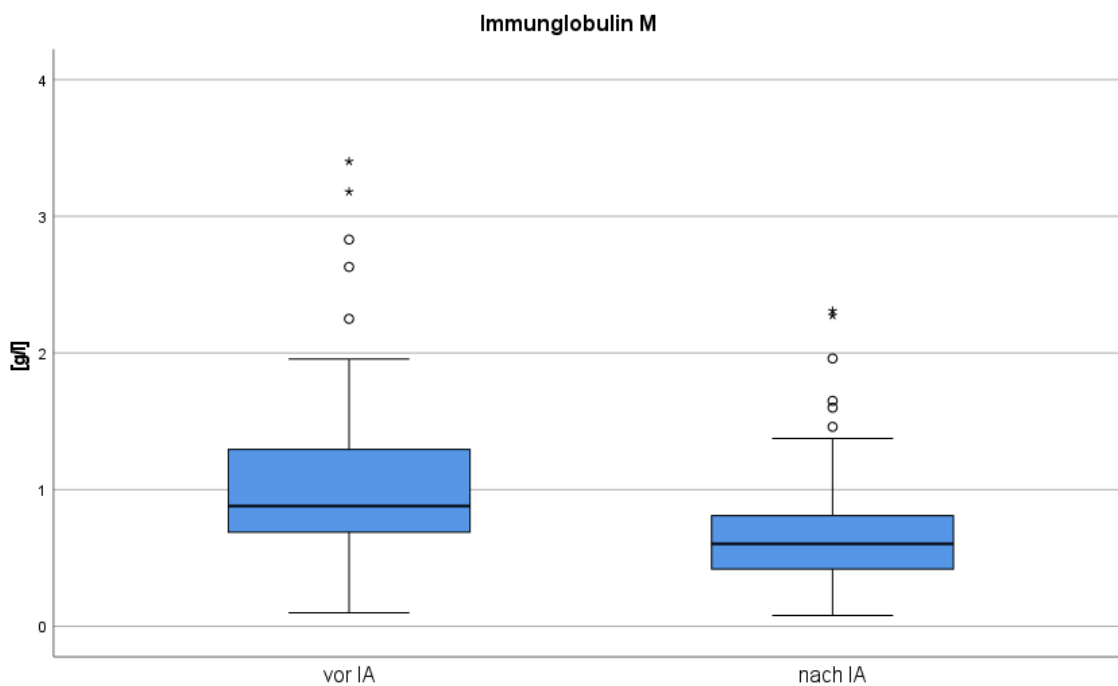


Abbildung 7: Veränderung IgM

8.3.1.3 Immunglobulin A

Vor der IA liegt der IgA Wert im Median bei 2,49 g/L (IQR 1,7) und der Wert nach der IA bei 1,43 g/L (IQR 1,28). Damit kommt es in diesem Kollektiv zu einer Reduktion um im Median 35,52% (IQR 14,75). Die Veränderung des IgA Wertes ist ebenfalls im Wilcoxon Test statistisch signifikant ($p < 0,001$).

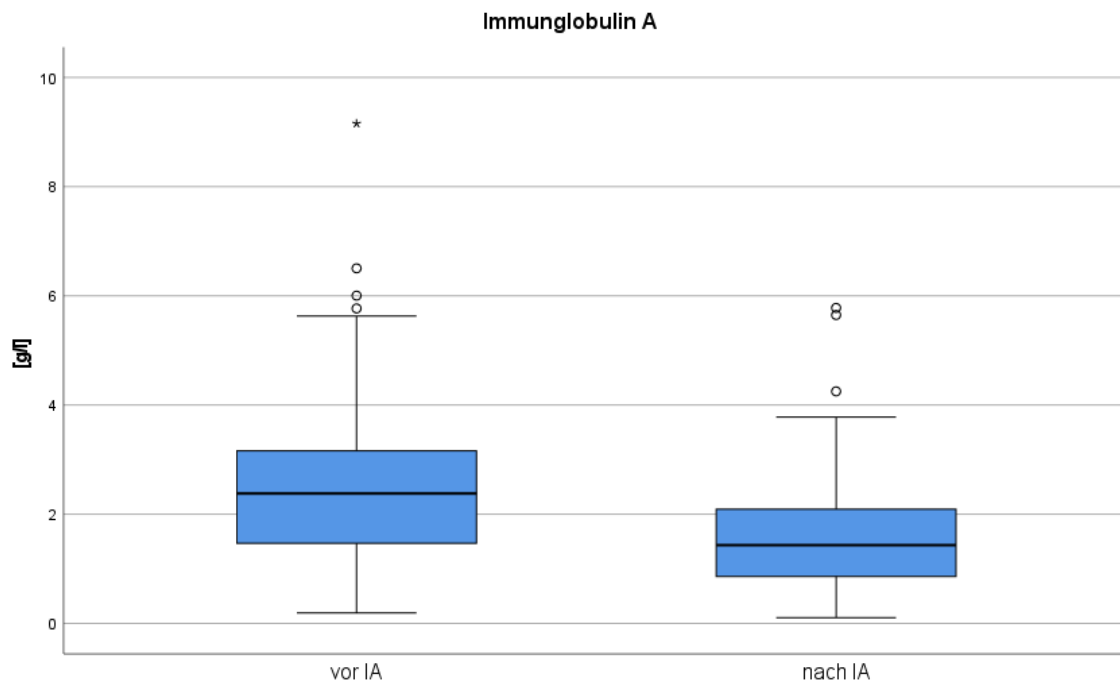


Abbildung 8: Veränderung IgA

8.3.1.4 Vergleich der Adsorptionsrate der Geschlechter:

In Abbildung 9 und Tabelle 20 wird die Behandlung von Männern und Frauen miteinander verglichen. Der Unterschied ist für die Veränderung des IgG, IgM, IgA und das behandelte Plasmavolumen signifikant im Mann-Whitney-U Test. In diesem Kollektiv weisen Frauen eine größere Elimination für die Immunglobuline auf. Am größten ist der Unterschied beim IgA ($p = 0,005$): Hier unterscheiden sich die Mediane um 13,34%. Am geringsten ist der Unterschied beim IgM mit einem Unterschied der Mediane von 7,29% ($p = 0,019$). Die Elimination der IgG ist bei Frauen im Median um 8,11% ($p < 0,001$) größer als bei Männern. Auch der Geschlechtsunterschied für den RF bei RA Patient*innen ist signifikant ($p = 0,033$). Hier unterscheiden sich die Mediane um 9,8%. Gleichzeitig ist auch das prozentual behandelte Plasmavolumen von Frauen mit im Median 84,23% größer als das der Männer mit 72,5% ($p = 0,003$). Für die Veränderung des CRPs ($p = 0,203$), die Behandlungsdauer ($p = 0,42$) sowie die Blutdruckveränderung ($p = 0,074$) besteht kein signifikanter Unterschied zwischen Frauen und Männern.

Vergleich der Adsorptionsrate

| | Männlich | | | Weiblich | | | Mann-Whitney-U-Test |
|-------------------------|----------|--------|-------|----------|--------|-------|---------------------|
| | n | Median | IQR | n | Median | IQR | |
| IgG-Veränderung [%] | 29 | -31,56 | 7,82 | 47 | -39,67 | 12,26 | p<0,001 |
| IgM-Veränderung [%] | 29 | -27,82 | 7,05 | 48 | -35,11 | 14,05 | p=0,005 |
| IgA-Veränderung [%] | 29 | -28,5 | 10,47 | 48 | -36,34 | 15,76 | p=0,019 |
| CRP-Veränderung [%] | 34 | -15,13 | 10,65 | 50 | -11,21 | 12,69 | p=0,203 |
| RF-Veränderung [%]* | 21 | -29,93 | 16,52 | 34 | -39,73 | 20,36 | p=0,033 |
| Behandlungsdauer [h:mm] | 52 | 3:00 | 0:19 | 99 | 2:57 | 0:24 | p=0,42 |
| RR – Differenz mmHg] | 52 | -2,35 | 14,52 | 98 | -7,53 | 15,17 | p=0,074 |
| behandeltes PV [%] | 52 | 72,5 | 24,95 | 99 | 84,23 | 38,65 | p=0,003 |

*=nur Patient*innen mit RA betrachtet

Tabelle 20: Vergleich der Adsorptionsrate nach Geschlecht

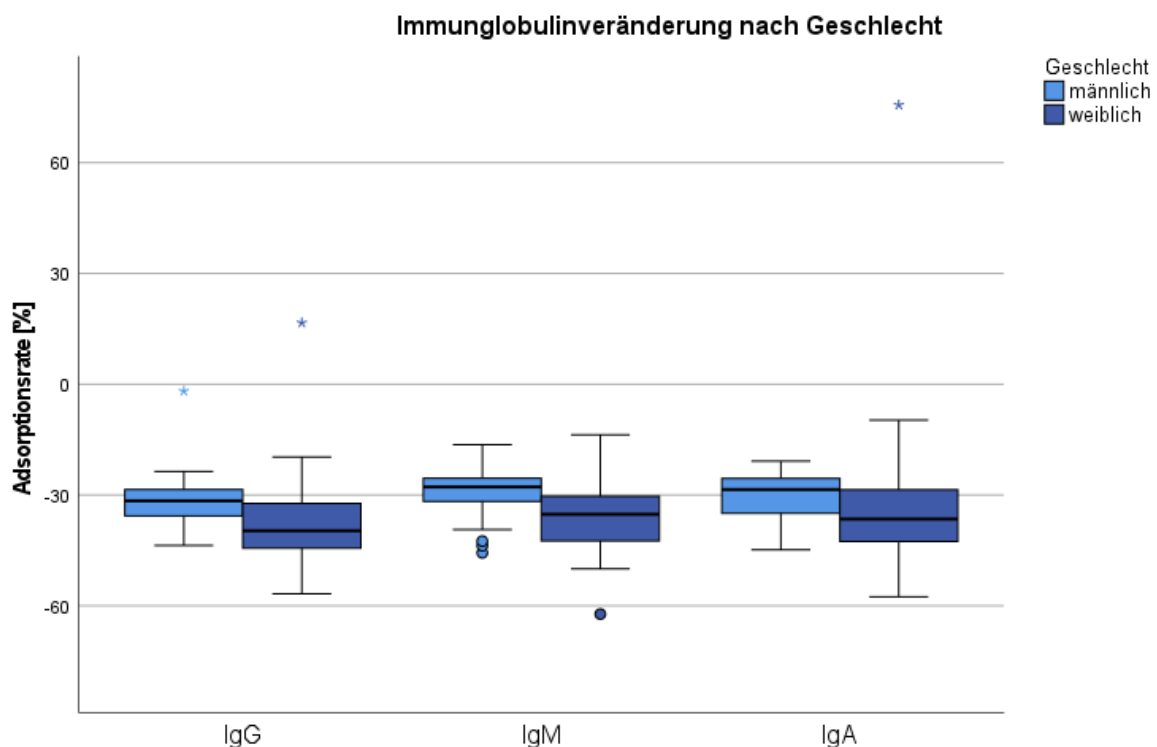


Abbildung 9: Adsorptionsrate nach Geschlecht

8.3.1.5 Regeneration der IgG

Nach der IA kommt es zu einer Regeneration der Immunglobuline. Die Regenerationsrate in den ersten beiden Monaten nach der IA zeigt dabei eine signifikante Korrelation mit der Zeit seit der IA ($r=0,656$; $p<0,001$), der Anzahl der IAs ($r=0,299$ $p<0,001$) und der IgG-Veränderung in Prozent ($r=-0,656$; $p<0,001$). Dagegen zeigt sich keine Korrelation der Regeneration mit der Cortisondosis zwischen den IA ($r=-0,118$; $p=0,073$) und dem Patientenalter ($r=0,044$; $p=0,463$). Im Mann-Whitney-U-Test zeigte sich ein signifikanter Unterschied in der Regeneration zwischen Frauen

(Median 57,86% IQR 44,48) und Männern (Median 41,71% IQR 35,36) ($p < 0,001$), jedoch kein Unterschied zwischen Patient*innen mit paralleler Immunsuppression und ohne ($p = 0,828$).

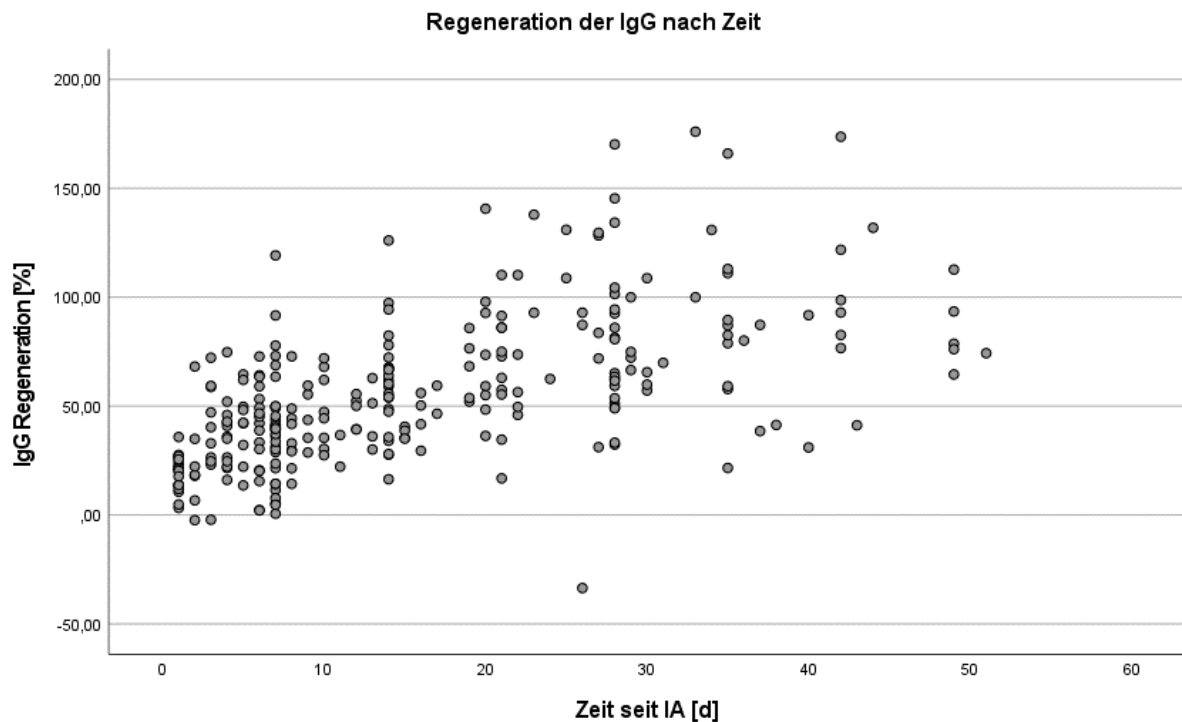


Abbildung 10: IgG Regeneration; $d = \text{Tage}$

In der Regressionsanalyse haben die Zeit seit der IA in Tagen ($b = 1,309$; $p < 0,001$) und die IgG Veränderung bei der IA ($b = -1,442$; $p < 0,001$) einen signifikanten Einfluss auf die Regeneration. Der Einfluss von Geschlecht ($b = 0,464$; $p = 0,908$), Alter ($b = 0,145$; $p = 0,357$), Immunsuppression ($b = 1,069$; $p = 0,740$), Prednisolonäquivalent ($b = -0,147$; $p = 0,319$) und Anzahl vorheriger IA ($b = -0,221$; $p = 0,526$) ist dagegen nicht signifikant ($r^2 = 0,592$) (s. Anhang 11.2).

8.3.2 CRP

Die Veränderung des CRP von im Median 0,45 mg/dL (IQR 1,57) auf 0,33 mg/dL (IQR 1,16) stellt eine Median-Reduktion um 0,06 mg/dL (IQR 0,2) bzw. 14,07% (IQR 12,58) dar. Diese Veränderung ist im Wilcoxon-Test statistisch signifikant ($p < 0,001$).

CRP

| | | CRP vor IA [mg/dL] | CRP nach IA [mg/dL] | CRP Differenz [mg/dL] | CRP Differenz [%] |
|----------------------|---------|-----------------------|------------------------|--------------------------|-------------------|
| N | Gültig | 100 | 89 | 84 | 84 |
| | Fehlend | 53 | 64 | 69 | 69 |
| Mittelwert | | 1,36 | ,92 | -,15 | -12,05 |
| Median | | ,45 | ,33 | -,06 | -14,07 |
| Std.-Abweichung | | 2,03 | 1,14 | ,29 | 23,22 |
| Interquartilsabstand | | 1,57 | 1,16 | 0,2 | 12,58 |
| Minimum | | ,05 | ,05 | -1,79 | -91,13 |
| Maximum | | 11,85 | 4,65 | ,87 | 146,24 |
| Perzentile | 25 | ,17 | ,16 | -,22 | -18,66 |
| | 50 | ,45 | ,33 | -,06 | -14,07 |
| | 75 | 1,74 | 1,32 | -,02 | -6,08 |

Tabelle 21: Deskriptive Statistik CRP

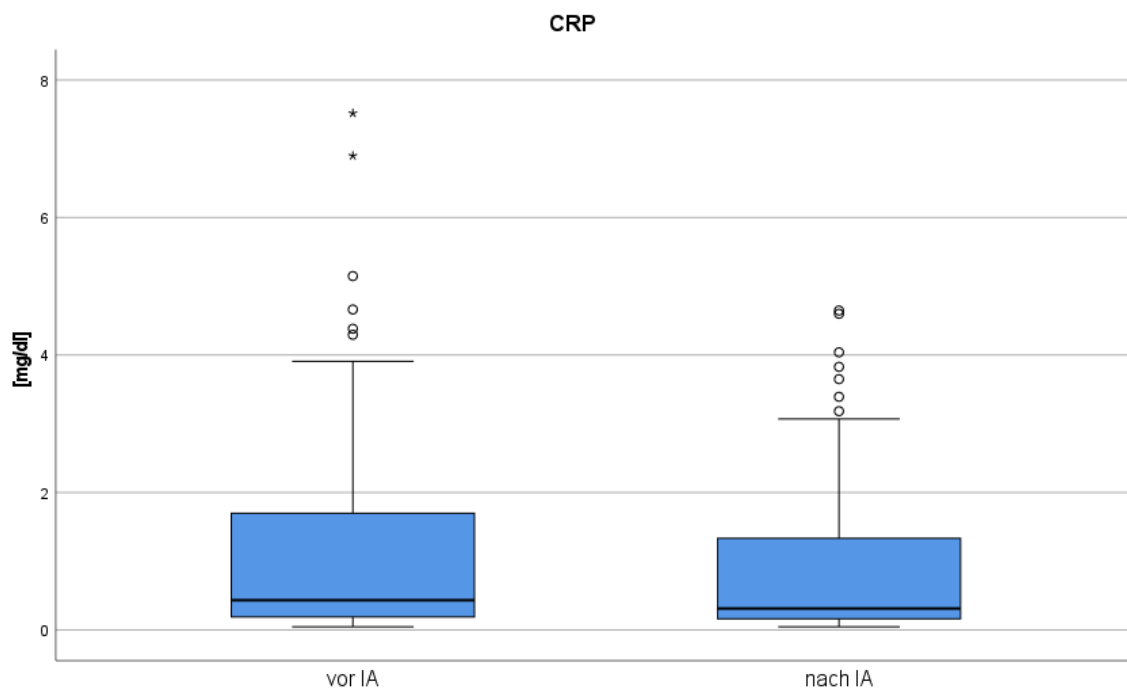


Abbildung 11: Veränderung CRP

8.3.3 Rheumafaktor

Unter den Patienten mit RA ist der RF vor der IA im Median 263 IU/mL (IQR 395,25). Nach der IA liegt der Median des RF bei 107,88 IU/mL (IQR 202,13). Der RF wird in dieser Patient*innengruppe um im Median 36,67 % (IQR 21,02) reduziert. Diese Veränderung ist im Wilcoxon-Test statistisch signifikant ($p < 0,001$).

Rheumafaktor

| | | RF vor IA [IU/mL] | RF nach IA [IU/mL] | RF Differenz [IU/mL] | RF Differenz [%] |
|----------------------|---------|-------------------|--------------------|----------------------|------------------|
| N | Gültig | 97 | 59 | 55 | 55 |
| | Fehlend | 10 | 48 | 52 | 52 |
| Mittelwert | | 362,81 | 193,83 | -119,25 | -30,94 |
| Median | | 263,00 | 107,88 | -89,07 | -36,67 |
| Std.-Abweichung | | 350,15 | 204,05 | 123,17 | 40,99 |
| Interquartilsbereich | | 395,25 | 202,13 | 117,74 | 21,02 |
| Minimum | | 8,97 | 9,23 | -597,00 | -89,67 |
| Maximum | | 1500,00 | 1040,78 | 74,45 | 240,47 |
| Perzentile | 25 | 99,41 | 52,87 | -155,00 | -47,45 |
| | 50 | 263,0000 | 107,8800 | -89,0722 | -36,6667 |
| | 75 | 494,6591 | 255,0000 | -37,2556 | -26,4354 |

Tabelle 22: Deskriptive Statistik Rheumafaktor

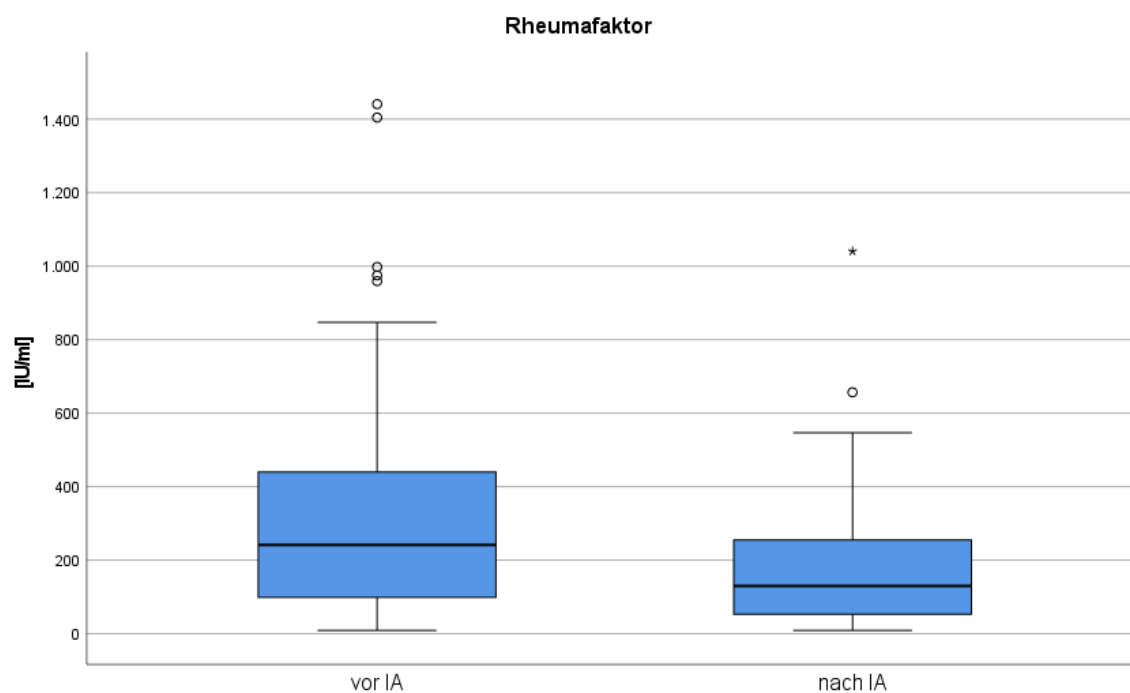


Abbildung 12: Veränderung Rheumafaktor

8.3.4 Anti-dsDNA-AK

Die Anti-dsDNA-AK werden in zehn Behandlungen bei vier Patientinnen vor und nach der IA bestimmt. Diese Behandlungen sind in Tabelle 23 aufgeführt. In acht der zehn Fälle kommt es zu einer Reduktion der Anti-dsDNA-AK in zwei Fällen zu einem Anstieg. Die mittlere Veränderung beträgt -25,45% (SD \pm 26,25) des Ausgangswertes. In Abbildung 13 werden die Mittelwerte der Anti-dsDNA-AK vor und nach der IA

verglichen. Eine statistische Auswertung erfolgte bei der geringen Anzahl an Patientinnen nicht.

Anti-dsDNA-AK

| Pat. Nr. | Geschlecht | Alter [a] | Adsorber | PV [%] | Anti-dsDNA-AK vor IA [IU/mL] | Anti-dsDNA-AK nach IA [IU/mL] | Anti-dsDNA-AK Veränderung [%] |
|----------|------------|-----------|---------------|--------|------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|
| 7 | w | 45 | Therasorb®-Ig | k.A. | 29,5 | 14,0 | -52,5 |
| 133 | w | 30 | IM—PH 350 | 49,97 | 14,3 | 7,8 | -45,45 |
| | | | Therasorb®-Ig | 85,82 | 5,9 | 6,4 | +8,47 |
| | | | Therasorb®-Ig | 50,97 | 6,4 | 5,1 | -20,31 |
| 135 | w | 28 | Therasorb®-Ig | 95,43 | 3,9 | 1,8 | -53,85 |
| | | | Therasorb®-Ig | 115,63 | 3,3 | 1 | -69,7 |
| | | | Therasorb®-Ig | 55,34 | 3,3 | 1,9 | -42,42 |
| 141 | w | 36 | Therasorb®-Ig | 52,89 | 47,7 | 41,6 | -12,79 |
| | | | Therasorb®-Ig | 71,31 | 47,7 | 34 | -28,72 |
| | | | Therasorb®-Ig | 12,35 | 31,3 | 37,1 | +18,53 |
| MW | | 32,7 | | 65,52 | 19,33 | 15,07 | -29,88 |
| ±SD | | ±5,5 | | ±30,40 | ±18,2 | ±16,07 | ±28,43 |

Tabelle 23: Deskriptive Statistik Anti-dsDNA-AK

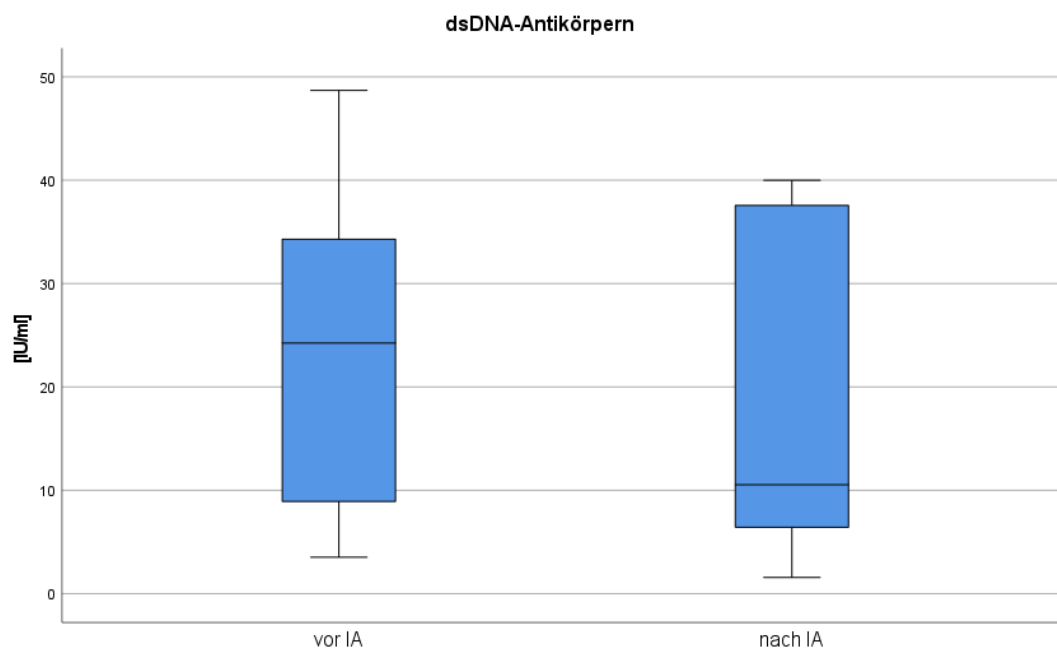


Abbildung 13: Vergleich der Anti-dsDNA-AK Mittelwerte der Patientinnen

8.3.5 Komplementfaktoren

Die Komplementfaktoren C3 und C4 werden bei jeweils vier Patientinnen in zehn Behandlungen vor und nach der IA erfasst. Für eine bessere Vergleichbarkeit werden in Abbildung 14 die Mittelwerte der einzelnen Patientinnen vor und nach der IA verglichen. In neun von zehn Behandlungen kommt es zu einer Reduktion von C3, in einem Fall zu keiner Änderung. C4 wird ebenfalls in allen bis auf einen Fall reduziert.

In diesem Fall kommt es jedoch zu einer Erhöhung. Im Mittel beträgt die Veränderung von C3 -14,72% (SD $\pm 7,95$) und von C4 -20,16% (SD $\pm 11,91$) Eine statistische Auswertung erfolgt auf Grund der geringen Anzahl an Patientinnen nicht.

Komplementfaktoren

| Pat. Nr. | Geschlecht | Alter [a] | Adsorber | PV [%] | C3 vor IA [g/L] | C3 nach IA [g/L] | C3 Veränderung [%] | C4 vor IA [g/L] | C4 nach IA | C4 Veränderung [%] |
|----------|------------|------------|---------------|-------------|-----------------|------------------|--------------------|-----------------|------------|--------------------|
| 53 | w | 53 | Therasorb®-Ig | 148,29 | 0,69 | 0,6 | -12,97 | 0,14 | 0,11 | -17,39 |
| 133 | w | 30 | IM-PH350 | 49,97 | 1,10 | 0,91 | -17,27 | 0,18 | 0,11 | -38,89 |
| | | | Therasorb®-Ig | 85,82 | 0,74 | 0,74 | 0 | 0,14 | 0,11 | -21,43 |
| | | | Therasorb®-Ig | 50,97 | 0,96 | 0,85 | -11,46 | 0,15 | 0,12 | -20 |
| 135 | w | 28 | Therasorb®-Ig | 94,43 | 0,91 | 0,69 | -24,18 | 0,19 | 0,13 | -31,58 |
| | | | Therasorb®-Ig | 115,63 | 0,72 | 0,56 | -22,22 | 0,16 | 0,12 | -25 |
| | | | Therasorb®-Ig | 55,34 | 0,79 | 0,61 | -22,78 | 0,17 | 0,13 | -23,53 |
| 141 | w | 36 | Therasorb®-Ig | 52,89 | 1,02 | 0,85 | -16,67 | 0,2 | 0,17 | -15 |
| | | | Therasorb®-Ig | 71,31 | 1,02 | 0,86 | -15,69 | 0,2 | 0,17 | -15 |
| | | | Therasorb®-Ig | 12,35 | 0,76 | 0,73 | -3,95 | 0,16 | 0,17 | +6,25 |
| MW | | 33,5 | | 73,8 | 0,87 | 0,74 | -14,72 | 0,17 | 0,13 | -20,16 |
| \pm SD | | $\pm 7,65$ | | $\pm 38,82$ | $\pm 0,15$ | $\pm 0,12$ | $\pm 7,95$ | $\pm 0,02$ | $\pm 0,03$ | $\pm 11,91$ |

Tabelle 24: Deskriptive Statistik Komplementfaktoren

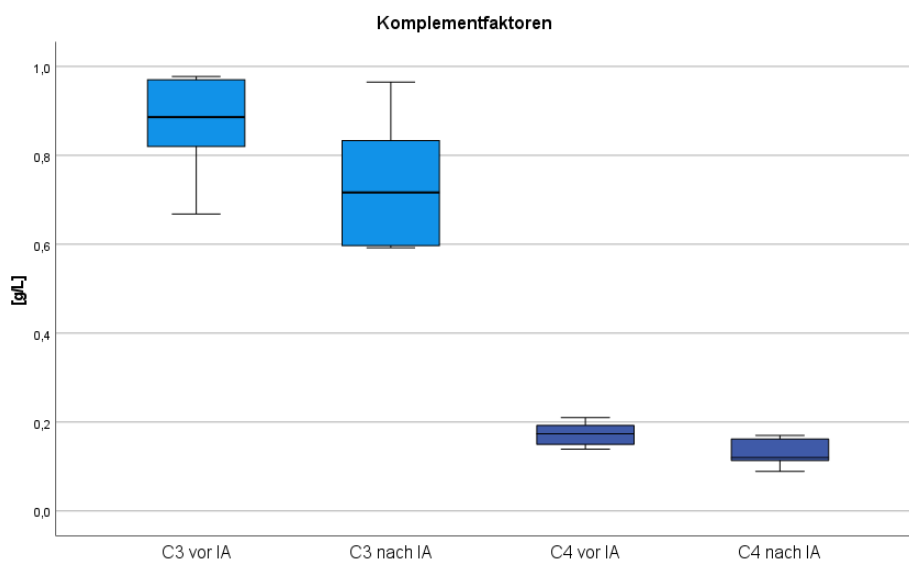


Abbildung 14: Veränderung Mittelwerte der Komplementfaktoren der Patient*innen

8.3.6 Anti-NR2-Antikörper

Die Anti-NR-2-AK werden bei vier Patientinnen vor und nach der Therapie bestimmt. Es zeigt sich in all diesen Fällen eine Reduktion der Antikörper, die zwischen 7,14% und 55,17% liegt. Der Ausgangswert von drei Patientinnen liegt sowohl vor als auch nach der IA über dem Normwert von 2 ng/mL.

Anti-NR2-Veränderung

| Pat. Nr. | Geschlecht | Alter [a] | Adsorber | PV [%] | Anti-NR2-AK vor IA [ng/mL] | Anti-NR2-AK nach IA [ng/mL] | Anti-NR2 Veränderung [%] |
|----------|------------|-----------|---------------|--------|----------------------------|-----------------------------|--------------------------|
| 7 | w | 45 | Therasorb®-Ig | k.A. | 1,48 | 0,66 | -55,17 |
| 119 | w | 49 | Therasorb®-Ig | 49,72 | 2,82 | 2,59 | -8,12 |
| 120 | w | 48 | Therasorb®-Ig | 120,79 | 5,63 | 3,5 | -37,92 |
| 127 | w | 55 | Therasorb®-Ig | 64,33 | 3,49 | 3,24 | -7,14 |
| MW | | 49,25 | | 78,28 | | | |
| ±SD | | ±4,193 | | ±37,53 | 3,36 ±1,73 | 2,5 ±1,28 | -27,09 ±23,55 |

Tabelle 25: Deskriptive Statistik Anti-NR2-AK MW=Mittelwert; SD=Standardabweichung

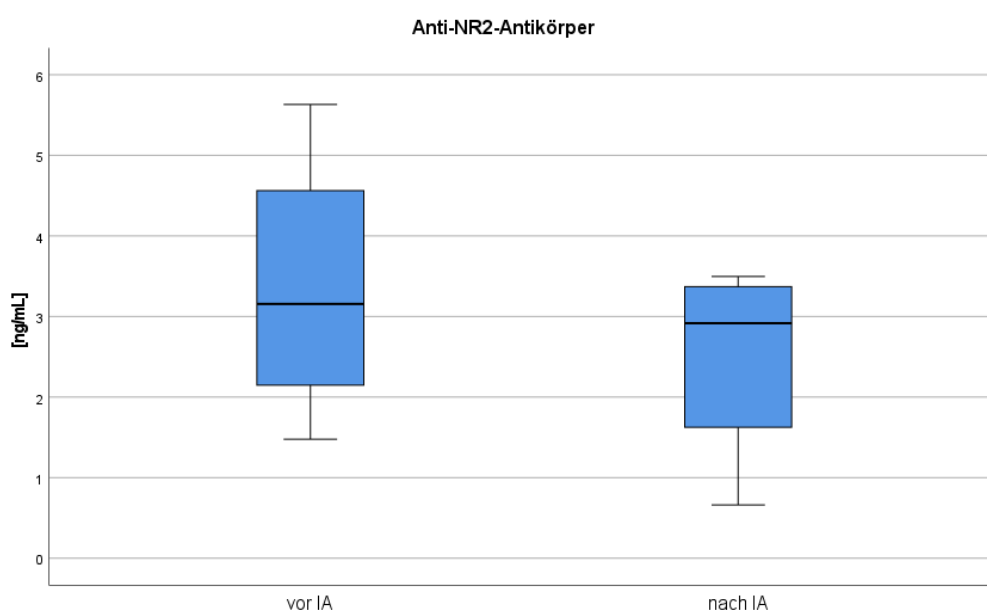


Abbildung 15: Veränderung Anti-NR2-AK

8.3.7 Klinischer Verlauf

8.3.7.1 DAS 28

Der DAS-28 Score wird bei Patient*innen mit RA in unterschiedlichen Abständen bestimmt. Im vorliegenden Kollektiv können 46 Patient*innen identifiziert werden, bei denen mehr als ein DAS-28-Wert erhoben wurden. Bei diesen Patient*innen lässt sich eine Reduktion um im Mittelwert 1,9 Punkte (SD 1,5) feststellen, die Veränderung ist im verbundenen t-Test statistisch signifikant ($p < 0,001$). Zwischen der Erhebung der beiden Werte liegen im Mittel 1,98 IAs (SD 1,61).

DAS 28

| | | DAS 28 vor IA | DAS 28 nach IA | DAS 28 Veränderung | IAs zwischen DAS Erhebung |
|-----------------|---------|---------------|----------------|-----------------------|------------------------------|
| N | Gültig | 58 | 46 | | 46 |
| | Fehlend | 95 | 107 | | 107 |
| Mittelwert | | 5,20 | 3,36 | -1,90 | 1,98 |
| Std.-Abweichung | | 1,40 | 1,23 | 1,50 | 1,61 |
| Minimum | | 1,29 | ,91 | -6,70 | 1 |
| Maximum | | 8,30 | 6,45 | 1,00 | 8 |
| Perzentile | 25 | 4,28 | -2,57 | -2,57 | 1,00 |
| | 50 | 5,37 | -1,73 | -1,73 | 1,00 |
| | 75 | 6,23 | -,80 | -,80 | 2,00 |

Tabelle 26: Deskriptive Statistik DAS28

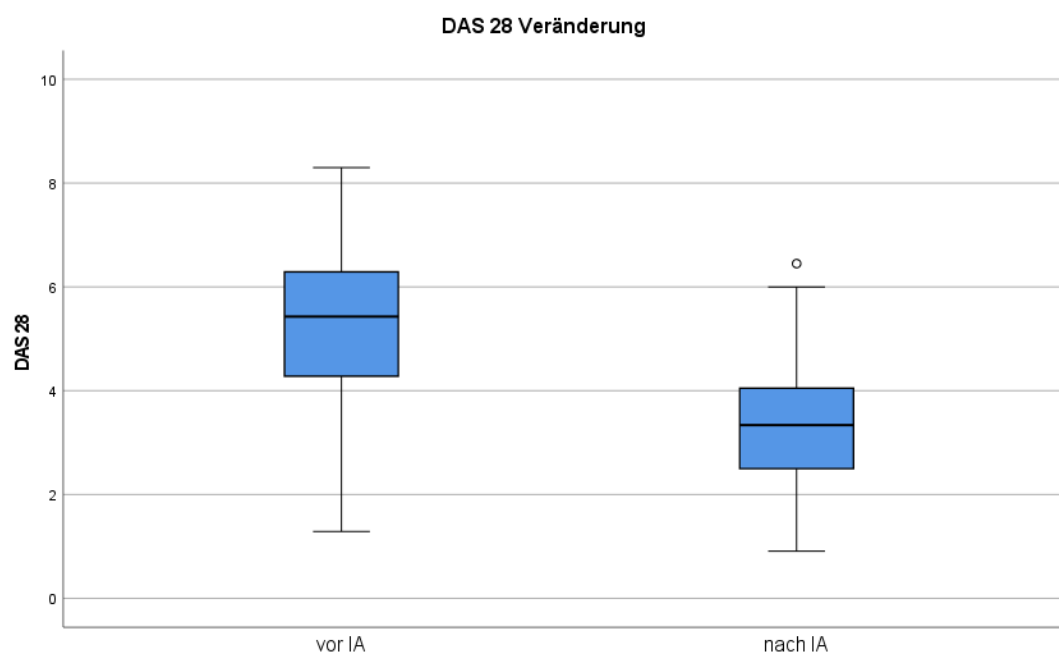


Abbildung 16: Veränderung DAS28

8.3.7.2 Fatigue

Der FSMC-Score ist bei fünfzehn Patient*innen dokumentiert, davon in fünf Fällen mehrmals. Deren individuelle Verläufe sind in Abbildung 17 dargestellt. Eine statistische Auswertung ist auf Grund der geringen Anzahl und der unterschiedlichen Erfassungszeitpunkte nicht sinnvoll möglich.

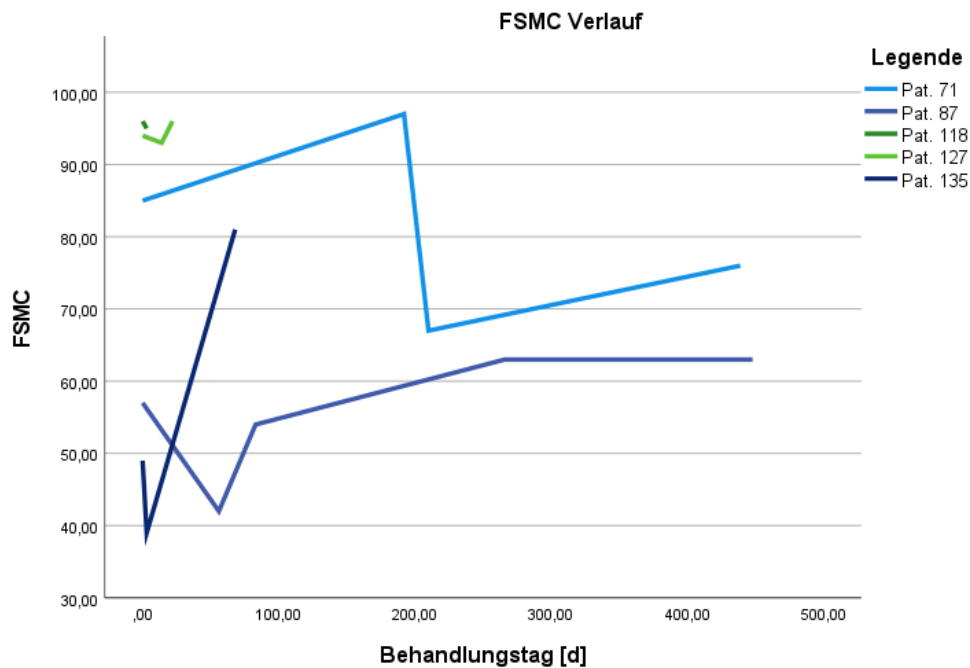


Abbildung 17: FSMC Verläufe d=Tage

Zusätzlich wird die Fatigue in einigen Fällen auf einer numerischen Analogskala von 0 bis 10 erfasst, jedoch nicht in festgelegten Abständen, sodass auch hier keine statistische Auswertung erfolgen kann. Der Verlauf der Mittelwerte ist in Abbildung 18 dargestellt. Dabei wird der Mittelwert über alle Patienten bei der jeweils ersten, zweiten, dritten bis zur 18. IA angegeben. Die Anzahl der in den Mittelwert einfließenden Werte unterscheidet sich stark und nimmt tendenziell mit der Anzahl der durchgeführten IAs ab. Die genaue Anzahl der Werte findet sich in Abbildung 24 im Anhang. Es gehen minimal ein und maximal 15 Werte in die Berechnung mit ein. In

Abbildung 19 ist exemplarischer ein Einzelfall gezeigt: Die Patientin leidet an einem SLE mit Fatigue. Sie wird mit Hydroxychloroquin und Cortison behandelt. Da die Fatigue trotz dieser Therapie noch immer sehr einschränkend für die Patientin ist, erfolgt ein individueller Heilversuch mittels IA. Sie erhält zehn IAs in einem Zeitraum von 163 Tagen. Der Abstand zwischen zwei Behandlungen liegt zwischen zehn und 36 Tagen. Die Fatigue ist bereits nach der ersten IA deutlich reduziert und bleibt im Verlauf des Beobachtungszeitraums stets niedrig. Parallel kann die orale Prednisolondosis von 10 mg/d auf 0,75mg/d reduziert werden. Die Immunglobuline sinken im Verlauf der Behandlung, bleiben jedoch im Normalbereich. Nebenbei kommt es auch zu einer Reduktion der Morgensteifigkeit (hier nicht dargestellt).

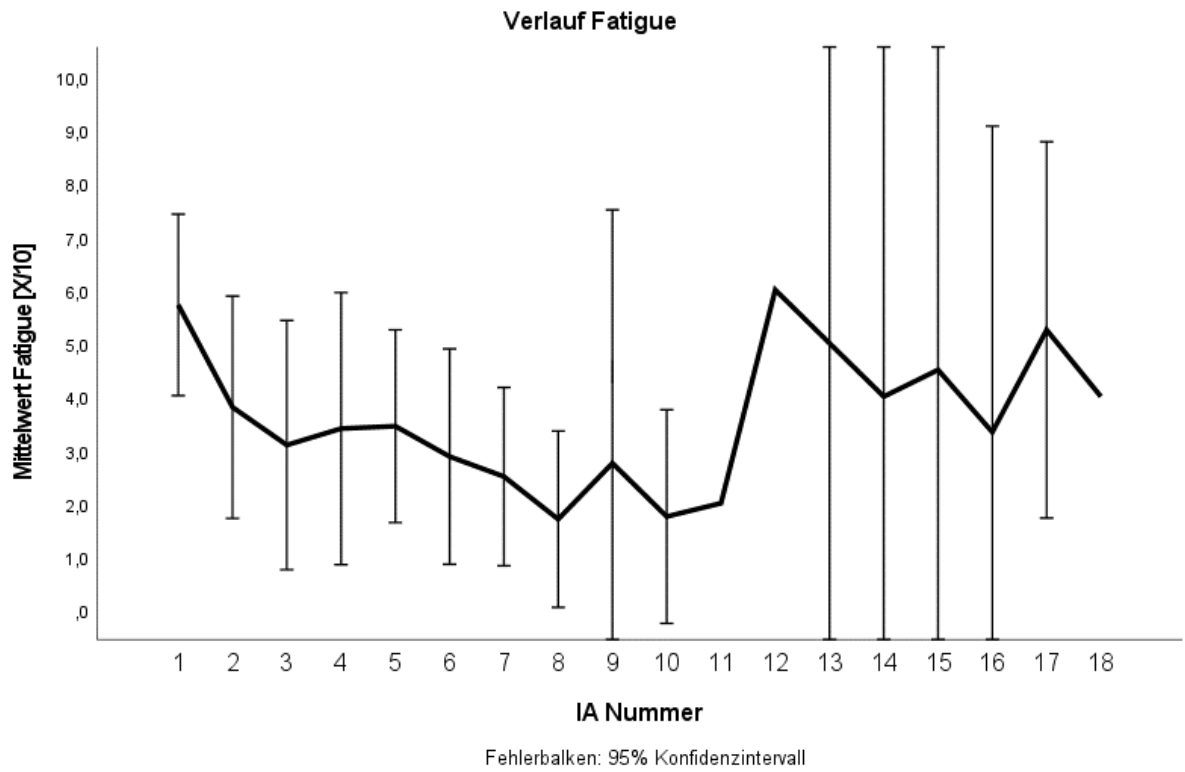


Abbildung 18: Fatigue Mittelwerte; IA=Immunadsorption

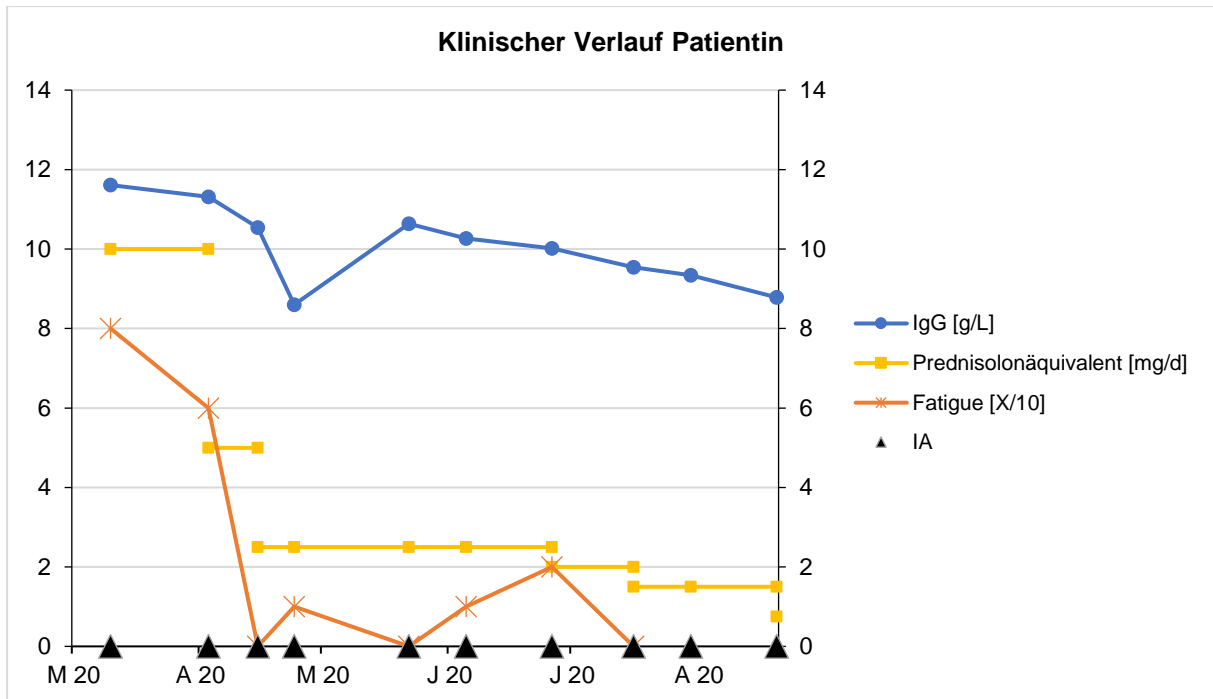


Abbildung 19: Individueller Verlauf einer Patientin

8.4 Abbruchkriterien und weiterführende Behandlung

Einen Überblick über die Ursachen für das Beenden der Therapie und darauffolgende Therapieverfahren bieten Abbildung 20 und Tabelle 27. In 11% der Fälle führt die IA nicht, oder nur kurzzeitig, zum erwünschten Erfolg, sodass die Behandlung beendet wird. Komplikationen, wie erschwerte Gefäßfunktionen, Infektionen oder ein Schlaganfall sind in 6% der Grund für die Beendigung der Therapie, während ebenso viele Patienten die Therapie zum Ende des Beobachtungszeitraums fortführen. In 4% der Patienten kam es zu einer Stabilisierung der Erkrankung, sodass keine Behandlung mehr notwendig ist.

Häufigkeiten von Abbruchkriterien

| | | Antworten | | Prozent der Fälle |
|------------------|-------------------------------|-----------|---------|-------------------|
| | | N | Prozent | |
| Abbruchkriterien | Keine Angabe | 44 | 22,6% | 28,8% |
| | Kein Abbruch | 9 | 4,6% | 5,9% |
| | Komplikationen | 9 | 4,6% | 5,9% |
| | Stabilisierung der Aktivität | 6 | 3,1% | 3,9% |
| | Unzureichendes Ansprechen | 17 | 8,7% | 11,1% |
| | Indikation nicht mehr gegeben | 19 | 9,7% | 12,4% |
| | bDMARD | 50 | 25,6% | 32,7% |
| | cDMARD | 12 | 6,2% | 7,8% |
| | tDMARD | 26 | 13,3% | 17,0% |
| | Sonstiges | 3 | 1,5% | 2,0% |
| Gesamt | | 195 | 100,0% | 127,5% |

Tabelle 27: Abbruchkriterien bDMARD=Antirheumatisches Biologikum; cDMARD=konventionelles Antirheumatikum, tDMARD=antirheumatische targeted Therapie

Etwa ein Drittel der Patient*innen erhält nach dem Ende der IA Behandlung oder anstelle dieser ein bDMARD, 8% ein cDMARD und 17% ein tDMARD. Insgesamt fehlt jedoch bei einem Drittel der Patient*innen eine Angabe über den Abbruchgrund und die Folgebehandlung.

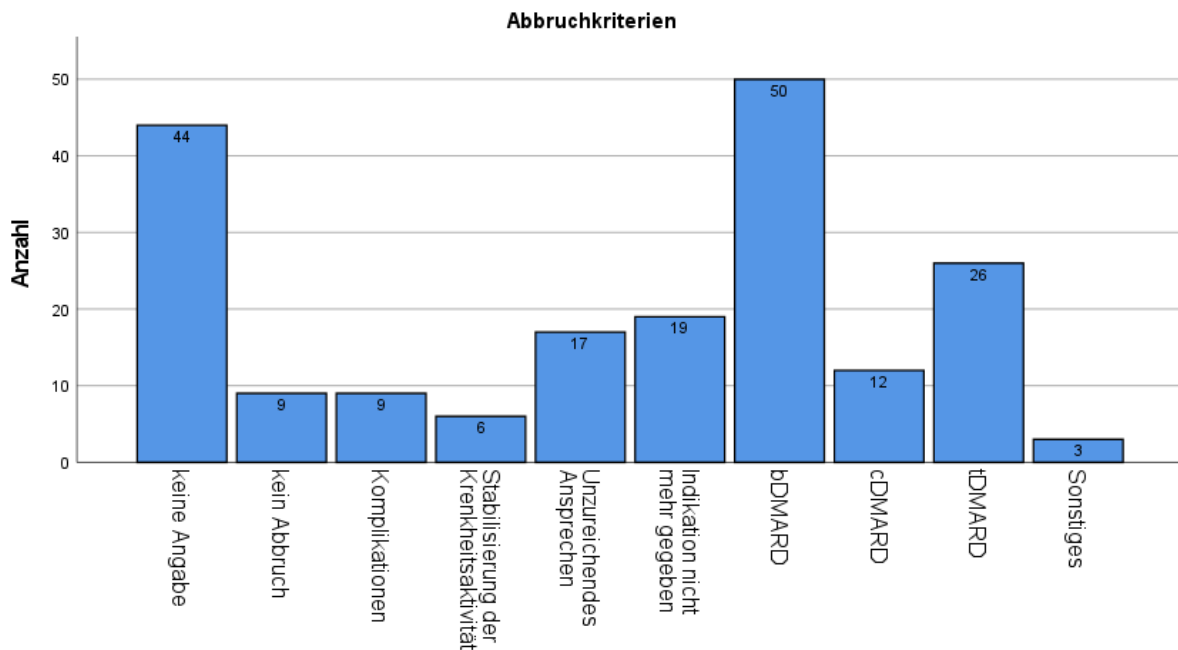


Abbildung 20: Abbruchkriterien bDMARD=Antirheumatisches Biologikum; cDMARD=konventionelles Antirheumatikum, tDMARD=antirheumatische targeted Therapie

8.5 Unerwünschte Ereignisse (UE)

In 220 von 592 Behandlungen (37,2%) kommt es zu mindestens einem UE. Insgesamt werden 274 UEs registriert. Im Mittel treten 0,47 (SD \pm 0,69) UEs pro Behandlung auf, ein Patient hat im Mittel 1,81 (SD \pm 2,44) UEs während der gesamten Behandlung.

Die häufigsten UEs sind Probleme mit dem Blutfluss, die bei 15,2% aller Behandlungen auftreten. Davon werden 20% abgebrochen. Schwierigkeiten bei der Anlage des venösen Zugangs treten bei 11,1% der IAs auf. Ein Kribbelgefühl oder Krämpfe werden in 4,9%, Kreislaufreaktionen in 3,5% der Fälle beobachtet und sind meist von kurzer Dauer. Infekte innerhalb eines Monats nach der IA werden in 4,1% der Fälle beobachtet, davon müssen 12,5% in einem Krankenhaus behandelt werden. Im Beobachtungszeitraum kommt es zu einem, am ehesten kardioembolischen, Schlaganfall während der IA. Die Gerinnungsparameter dieses Patienten sind bei Diagnosestellung alle im Zielbereich. Insgesamt werden 33 Behandlungen (5,6%) vorzeitig abgebrochen. Eine schwere Komplikation mit Behandlung im Krankenhaus ist in sechs Fällen (1%) notwendig. Es werden keine anaphylaktischen Reaktionen, Herzinfarkte oder Gelenkschwellungen beobachtet. Auf Grund der Dokumentation ist es nicht möglich bei mehreren in einer Behandlung aufgetretenen Nebenwirkungen den Abbruchgrund sicher zu bestimmen.

Zudem wird ein Unterschied zwischen den Geschlechtern festgestellt. Frauen sind signifikant häufiger von Nebenwirkungen betroffen als Männer ($p=0,004$). In diesem

Kollektiv weisen Frauen im Mittel 0,58 (SD±0,58) UEs pro Behandlung auf, während es bei Männern 0,34 (SD±0,53) sind. Die genaue Verteilung der einzelnen Ereignisse zwischen den Geschlechtern ist in Tabelle 38 im Anhang dargestellt.

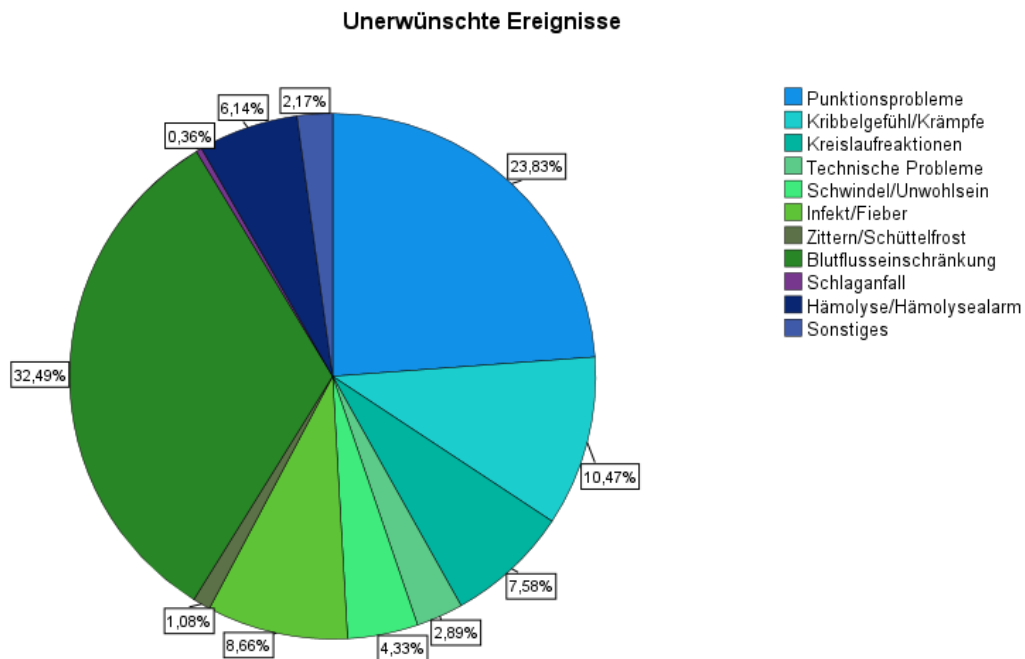


Abbildung 21: Verteilung der unerwünschten Ereignisse

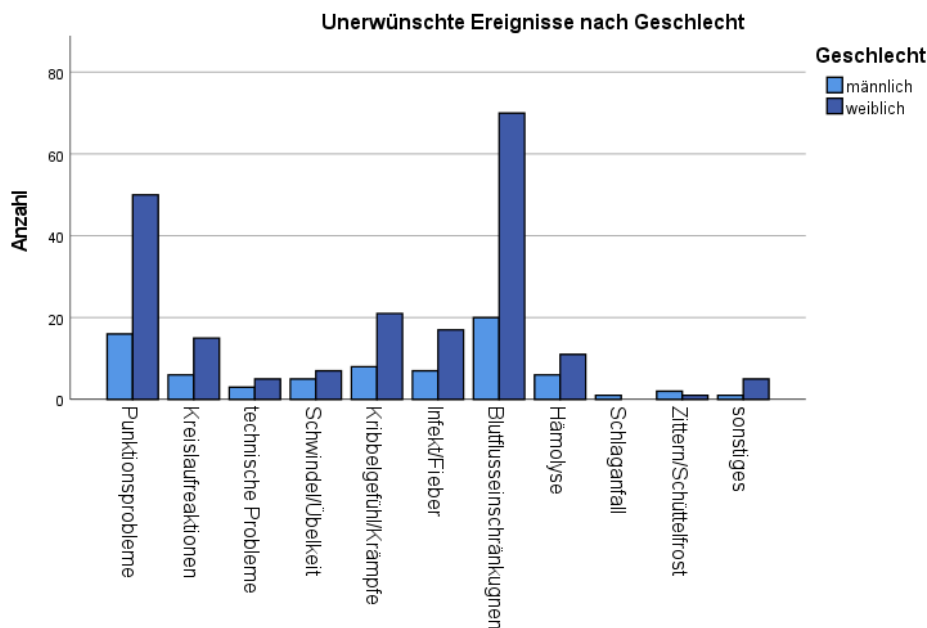


Abbildung 22: Unerwünschte Ereignisse nach Geschlecht

8.6 Vergleich der verwendeten Adsorber

Die Unterschiede in der Adsorption von IgG ($p < 0,001$), IgM ($p < 0,001$), IgA ($p < 0,001$) und CRP ($p < 0,001$) zwischen den beiden verwendeten Adsorbertypen sind im Wilcoxon-Test signifikant. In diesem Patientenkollektiv werden durch den Anti-Human-IgG-Adsorber mehr Antikörper adsorbiert als durch den Phenylalaninadsorber

($p < 0,001$). Letzterer führt zu einer größeren Reduktion des CRPs ($p < 0,001$). Lediglich in der Adsorption des RF bei Patient*innen mit RA gibt es keinen signifikanten Unterschied ($p = 0,398$). Dabei unterscheiden sich die Gruppen im behandelten Plasmavolumen ($p = 0,003$) und der Behandlungsdauer ($p = 0,014$) signifikant, jedoch nicht in der Blutdruckveränderung ($p = 0,745$).

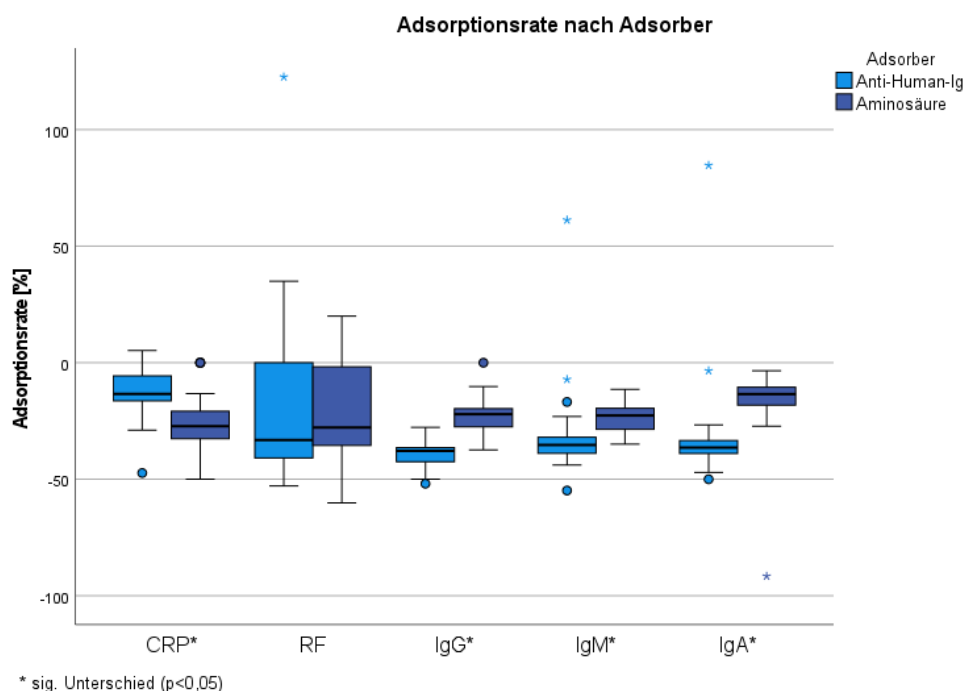


Abbildung 23 Adsorbervergleich

Adsorbervergleich

| | Therasorb®-Ig | | | Immusorba™ PH-350 | | | Wilcoxon - Test |
|----------------------------|---------------|--------|-------|-------------------|--------|-------|----------------------------------|
| | n | Median | IQR | n | Median | IQR | |
| IgG-Veränderung [%] | 30 | -37,83 | 6,38 | 30 | -22,11 | 8,22 | $p < 0,001$ |
| IgM-Veränderung [%] | 30 | -35,27 | 7,17 | 30 | -22,67 | 9,35 | $p < 0,001$ |
| IgA-Veränderung [%] | 30 | -36,38 | 6,18 | 30 | -13,47 | 8,52 | $p < 0,001$ |
| CRP-Veränderung [%] | 30 | -13,43 | 12,35 | 30 | -27,24 | 12,57 | $p < 0,001$ |
| RF-Veränderung [%]* bei RA | 19 | -37,14 | 10,68 | 19 | -32,57 | 11,47 | $p = 0,398$ |
| Behandlungsdauer [h:mm] | 30 | 3:04 | 0:31 | 29 | 3:00 | 0:22 | $p = 0,014$ |
| RR – Differenz mmHg] | 30 | -4 | 16,5 | 28 | -6,5 | 23,75 | $p = 0,745$ |
| behandeltes PV [%] | 30 | 86,48 | 24,25 | 30 | 73,71 | 31,74 | $p = 0,003$ |

*=nur Patient*innen mit Diagnose Rheumatoide Arthritis beachtet

Tabelle 28: Adsorbervergleich

9 Diskussion

9.1 Einsatz der IA in der Literatur

Die IA wird in der Rheumatologie seit vielen Jahren eingesetzt, allerdings hat die Anzahl der Arbeiten zu diesem Thema in den letzten Jahren deutlich abgenommen, was auf den steigenden Stellenwert und die besseren Behandlungserfolge durch *Biologicals* und *Targeted-therapies* zurückgeführt werden kann. Mit einer einzigen prospektiven, randomisierten und kontrollierten Studie von Felson et al (1999) ist eine Verbesserung der Krankheitsaktivität für die RA, im Vergleich zu anderen rheumatologischen Erkrankungen, am besten belegt (75). Allerdings wird der in der Studie verwendete *Prosorba*[®] Adsorber nicht mehr vertrieben. Arbeiten mit anderen Adsorbentien zeigen jedoch ebenfalls positive Ergebnisse, sodass der Effekt durchaus auf diese übertragbar sein kann.

Die meisten Arbeiten wurden zum SLE und den Vaskulitiden durchgeführt und zeigen unterschiedliche Ergebnisse. Bei SLE, AAV und GBM Erkrankungen ist die IA vor allem in fortgeschrittenen Stadien mit Nierenversagen untersucht worden. Insbesondere im Rahmen der GBM Erkrankung scheinen weder die IA noch die Plasmapherese zu einer deutlichen Besserung bei dialysepflichtig Patient*innen zu führen, sie bleiben jedoch auf Grund fehlender Alternativen eine Therapieoption (24, 119, 133, 134, 137). Ein früher Einsatz könnte zu einem besseren Ergebnis führen, wenn durch die Elimination von Antikörpern und Immunkomplexen die durch diese mutmaßlich verursachte Schädigung der Niere und aller anderen geschädigten Organsysteme gar nicht erst entsteht oder geringer ausfällt (120, 226). Ein Effekt auf Arthralgien, Fatigue, und Hauterscheinungen ist bisher nicht systematisch untersucht. Hier sind weitere Studien notwendig, um die IA auch mit der Standardtherapie zu vergleichen.

Für die Kryoglobulinämie ist die IA bereits Bestandteil der Therapie (4) und wird auch im Rahmen einer kryoglobulinämischen Vaskulitis eingesetzt, wenn medikamentöse Therapien nicht erfolgreich sind, da sie Kryoglobuline effektiv eliminiert (142). Da die Hepatitis C, die häufigste Grunderkrankung der kryoglobulinämischen Vaskulitis, mittlerweile durch neue direkte antivirale Therapien behandelt werden kann, wird die IA hier auch in Zukunft nur in Ausnahmefällen eine Rolle spielen (146, 147).

Die TAO wird bisher nur durch drei Arbeiten einer Forschungsgruppe aus Berlin mit IA behandelt. Die bisher veröffentlichten Ergebnisse, lassen auf einen positiven Effekt

hoffen, allerdings ist die Anzahl der Studien sowie deren Größe zu gering und ohne Kontrollgruppe, womit es zu diesem Zeitpunkt noch nicht möglich ist einen Zusatznutzen der IA festzustellen.

Der Einsatz der IA beim Sjögren-Syndrom ist bisher nur in wenigen Fallberichten von sehr individuellen Fällen beschrieben, sodass keine generelle Aussage über die Effektivität getroffen werden kann. In herausfordernden Situationen, wie einer Schwangerschaft und möglichem AV-Block des ungeborenen Kindes, sollte die IA jedoch als Option bedacht und über deren Einsatz weiter berichtet werden.

Insgesamt sind die Ergebnisse aller Studien zur IA auf Grund verschiedener Adsorber, Patientenkollektive, Outcome-Parameter, Behandlungsschemata und Begleitmedikation kaum zu vergleichen. Auch das in einer Sitzung behandelte Plasmavolumen variiert sehr stark, zwischen 1250mL in der *Prosorba*[®] Studie von Felson et al. (1999) und über 8000mL in der Studie von Palmer et al. (1991) (75, 118). Suzuki et al. (1991) zeigten, dass die Adsorptionsrate für Anti-dsDNA-AK beim *Selesorb*[®] Adsorber über die gesamte Therapiedauer gleich bleibt. Damit ist ein höheres behandeltes Plasmavolumen auch mit einer höheren Elimination vergesellschaftet (214). Diese Aussage stützen auch die Ergebnisse dieser Arbeit, die eine steigende Adsorptionsrate bei steigenden Plasmavolumina zeigen kann.

Der Effekt der IA bei rheumatologischen Erkrankungen ist nicht allein durch die Adsorption und damit Elimination bestimmter Stoffe, denen ein pathogener Effekt zugeschrieben wird, zu erklären. Der *Prosorba*[®] Adsorber hat laut Sasso et al. (2001) ein begrenztes Adsorptionsvermögen von nur etwa 1,5% der zirkulierenden Immunglobuline, es erscheint den Autoren als unwahrscheinlich, dass diese Adsorption allein den Effekt der IA darstellt, insbesondere vor dem Hintergrund, dass die Plasmapherese zu keiner klinischen Besserung führt. Die Autoren der Studie vermuten zusätzliche immunologische Effekte, insbesondere eine Beeinflussung des Komplementsystems durch den Adsorber halten sie für möglich, ohne dass ein spezieller Mechanismus bekannt wäre (80, 95). In welcher Form dieses Phänomen auf andere Adsorbertypen, die deutlich höhere Adsorptionsvermögen haben, übertragbar ist, bleibt unklar.

Der langfristige Einsatz der IA ist bisher nur wenig untersucht. Stummvoll et al (2012) (198) konnten zeigen, dass die IA bei der LN über einen Zeitraum von bis zu zehn Jahren sicher ist und zu einer Remission bzw. Erhalten der Remission führen kann.

Wie effektiv die IA als Erhaltungstherapie auch bei weniger schweren Verläufen als einer LN einsetzbar ist und insbesondere in welchem Abstand die Behandlungen durchgeführt werden sollten, bleibt durch die geringe Anzahl an Arbeiten bisher offen. Einige Autoren wenden die IA in Zyklen an, in denen eine Phase mit mehreren kurz aufeinander folgenden IAs von einer längeren Phase ohne IA abgelöst wird (86). Andere Autoren setzen auf einen regelmäßigen Einsatz einzelner IAs (75). Für ersteres Therapieregime spricht, dass dadurch die Immunglobuline deutlicher reduziert werden und eventuell aus dem Gewebe freiwerdenden AK ebenfalls eliminiert werden können. Außerdem ist dieser Weg mit weniger Aufhalten im Krankenhaus vergesellschaftet. Das zweite Therapieregime bietet den Vorteil, dass die Patient*innen ambulant behandelt werden können. Außerdem wird postuliert, dass durch die geringere Reduktion der Antikörper die Infektabwehr weniger stark beeinträchtigt ist und ein geringerer Reiz zur neuen Antikörperbildung besteht. Ein weiterer Weg zur Therapieplanung wäre die Steuerung anhand von Antikörperwerten. Dies kommt nur für Erkrankungen in Frage, bei denen die AK mit der Krankheitsaktivität korrelieren und ein Zielwert definierbar ist. Allerdings ist vor der IA keine sichere Schätzung der zu erwartenden Elimination möglich, sodass eine Planung auf Grund der gemessenen Werte nötig ist, was wiederum die Planbarkeit für Patient*in und Behandler*in einschränkt.

Zum Einsatz einer parallelen immunmodulierenden Therapie gibt es bisher vor allem Daten zu konventionellen Immunsuppressiva wie Methotrexat und Cyclophosphamid. In den Arbeiten mit einer solchen Therapie wird über keine Interaktionen berichtet. Im Gegensatz dazu beschränken sich die Daten zum parallelen oder seriellen Einsatz von neuen Therapien wie Biologika und *targeted therapies* auf wenige kleine Studien und Fallberichte (91, 202, 203). Hier sind weitere Arbeiten zur Verträglichkeitsprüfung notwendig. Insbesondere monoklonale Antikörper könnten durch eine IA reduziert werden. In dieser Arbeit behandelten Kollektiv wird in mehreren Fällen die IA mit Biologika oder *targeted therapies* kombiniert. Dabei werden keine offensichtlichen Interaktionen festgestellt, diese Fragestellung wird jedoch auch nicht systematisch untersucht. Die Behandlung erfolgt stets individuell je nach Vorbehandlung und Erfahrung der Patient*innen mit den Medikamenten, sodass keine generellen Aussagen über Vor- und Nachteile bestimmter Medikamente möglich sind.

Zusammenfassend zeigen die Studien, dass die IA eine mögliche therapeutische Option bei rheumatologischen Erkrankungen ist, insbesondere da die

Nebenwirkungen mit denen einer konventionellen Therapie vergleichbar sind (45). Die IA ist eine über alle Erkrankungen gut tolerierte Therapie, die jedoch nur unzureichend untersucht ist. Weitere, insbesondere kontrollierte, Studien sind nötig, um den Effekt klar definieren und das Therapieschema festlegen zu können. Ein Einsatz in komplexen Situationen wie Schwangerschaft oder bei therapieresistenten Fällen sollte individuell erwogen und mit den Patient*innen besprochen werden. Dabei könnte sich, wie oben beschrieben, ein früher Einsatz als vorteilhaft erweisen.

9.2 Einsatz der IA im Rheumazentrum Rheinland Pfalz

Die IA kommt im Rheumazentrum Rheinland-Pfalz bei einer Vielzahl von Erkrankungen zum Einsatz. Dabei nehmen die RA und der SLE die prominenteste Stellung ein. Das entspricht den in der Literatur am besten untersuchten Erkrankungen. Der im Vergleich zur Literatur seltenere Einsatz bei Vaskulitiden lässt sich durch die Aufstellung des Rheumazentrums erklären, das keine Intensivstation mit Akutdialyse unterhält. Dies ist auch der Grund dafür, dass die in der Literatur häufigste Indikation für eine IA, das Nierenversagen, an anderen Kliniken behandelt wird und in dieser Arbeit nicht betrachtet werden kann.

Durch die Behandlung in nicht akut lebensbedrohlichen Fällen ist in den meisten ein teilstationäres Procedere möglich, das, zusammen mit der medianen Behandlungszeit von drei Stunden, eine gute Integration der IA in den Alltag der Patient*innen zulässt. Dadurch kann die IA auch als Erhaltungstherapie eingesetzt werden. Der Aufwand für die teilstationäre Therapie ist allerdings stark abhängig vom Wohnort der Patient*innen, der durch die geringe Verfügbarkeit der IA, weit vom Behandlungszentrum entfernt sein kann. Neben den teilstationären Fällen werden auch akute Schübe der Erkrankungen im Rahmen eines stationären Aufenthalts behandelt. Dabei wird die IA mit anderen therapeutischen Maßnahmen wie Cortison-Stoßtherapien und Medikamentenumstellungen kombiniert. Hieraus ergibt sich das Problem für die Auswertung dieser Arbeit, dass ein Effekt der IA in diesen Fällen nicht von dem Effekt einer begleitenden Therapie abgegrenzt werden kann. Zusätzlich wird die IA auch bei Patienten durchgeführt, die in der Rehabilitationseinrichtung des Rheumazentrums behandelt werden. Auch hier ist eine genaue Zuordnung der Therapieeffekte nicht möglich.

Die Patient*innen erhalten im Median lediglich zwei Adsorptionen. Allerdings besteht eine große Variation. So wird eine Patientin mit Sjögren Syndrom, die auf Grund vieler Infektionserkrankungen unter medikamentöser Therapie IA erhält, im

Beobachtungszeitraum mit 22 IA innerhalb von 446 Tagen behandelt und erhält damit durchschnittlich eine IA alle 20 Tage. Durch die Therapie ist es bei dieser Patientin möglich die tägliche Cortisondosis auf konstant unter 5mg/dL zu halten, ohne dass eine andere DMARD-Therapie notwendig ist. Die Unterschiede in der Anzahl liegen, neben der subjektiv erlebten Wirksamkeit und ärztlich gestellten Indikation, auch in der Kostenübernahme durch die Krankenkassen begründet, die jeden einzelnen Zyklus gesondert genehmigen müssen.

Das behandelte Plasmavolumen einer IA-Behandlung ist, wie in Abschnitt 6.1.1 beschrieben, zum Teil abhängig vom verwendeten Adsorber. Im vorliegenden Kollektiv liegt das behandelte Plasmavolumen mit 2,3L und dem 0,83-fachen des Plasmavolumens der Patient*innen in etwa im Bereich der Arbeiten unter Verwendung eines Phenylalaninadsorbers, aber deutlich unter dem mittleren behandelten Plasmavolumen der Studien unter Verwendung eines *Therasorb*[®]-Ig-Adsorbers, mit dem bis zu acht Liter Plasma behandelt werden können. In einigen dieser Arbeiten mit über sechs Liter behandeltem Plasma werden im Anschluss an die IA IVIG verabreicht, zum einen, um eine überschießende Antikörperneubildung zu verhindern und zum anderen, um Infektionen vorzubeugen (152, 195). Allerdings zeigen Schmaldienst et al. (2001) keinen zusätzlichen Effekt einer IVIG Gabe, trotz einem mittleren behandelten Plasmavolumen von 6800mL (192). Im Rheumazentrum Rheinland-Pfalz werden im betrachteten Zeitraum, nach insgesamt acht Behandlungen mit starker Immunglobulinreduktion, und somit nur in Ausnahmefällen und nach Abwägung des individuellen Risikos für eine Infektion, IVIG verabreicht. Als Ursache für das geringere behandelte Plasmavolumen kommt das Fehlen von akut lebensbedrohlichen Erkrankungen im Kollektiv in Betracht. Durch diesen Umstand ist der Behandlungsdruck weniger groß und es kann eine zurückhaltende Therapie gewählt werden.

Die Indikationen zur IA sind sehr vielfältig und häufig gibt es mehrere Indikationen zum Einsatz der IA bei einer Patient*in. Am häufigsten ist dabei ein hoher Antikörpertiter der Grund zur Therapieeinleitung. Dabei soll die IA zu einer schnelleren AK-Reduktion führen, während die begleitende immunmodulierende Therapie die Produktion neuer AK verringert. Das kann sowohl im Rahmen eines Schubes als auch bei Erstdiagnose erfolgen. Xing et al. (2018) (91) haben dieses Konzept für die RA untersucht und konnten zeigen, dass dadurch schnell eine Remission der RA erreicht wird. Da alle immunsuppressiven Medikamente eine Latenzphase bis zum Wirkeintritt haben (240),

erscheint die IA als gute Möglichkeit in dieser Phase bereits therapieren zu können, insbesondere dann, wenn die Zeit bis zur Einleitung bzw. der Umstellung auf ein anderes Medikament durch notwendige Diagnostik verzögert wird. So ist beispielsweise vor der Einleitung einer Therapie mit einigen Biologika, wie zum Beispiel Adalimumab, der Ausschluss von latenten Infektionserkrankungen wie TBC, Hepatitis B und C nötig. Bei einem positiven Befund muss diese erst behandelt werden, bevor die Therapie eingeleitet wird (241). Im Rheumazentrum Rheinland-Pfalz wird hier zur Überbrückung in einigen Fällen die IA eingesetzt. Zum jetzigen Zeitpunkt ist dieses Vorgehen in der Literatur noch nicht beschrieben worden und muss weiter untersucht werden. Analog kann dieser Einsatz der IA auch bei einer neuen Infektion unter immunmodulatorischer Therapie diskutiert werden. Auch bei chronischen Infektionen, wie beispielsweise Herpes Zoster, wird die IA eingesetzt. Hierzu finden sich in der Literatur bereits Fallbeispiele. So können Patient*innen mit RA und begleitender Hepatitis B bzw. Osteomyelitis sowie ein Patient mit LN und TBC erfolgreich mittels IA behandelt werden (83, 90, 194).

Die Häufigkeit von Malignomen ist bei Patient*innen mit rheumatologischen Erkrankungen erhöht. Es spielt dabei neben der Erkrankung selbst auch die antirheumatische Behandlung eine Rolle (242). Die Therapie ist in solchen Fällen stets herausfordernd und es existieren keine Leitlinien. Für die RA wird lediglich von Lopez-Olivio et al. (2020) in einem Review geraten, die Therapie zu überprüfen und individuell festzulegen (243). Bei einigen Patient*innen dieses Kollektivs war eine anamnestiche oder neu aufgetretene Tumorerkrankung der Grund zur Einleitung der Therapie mittels IA, so zum Beispiel bei Brust-, Urothel-, Nierenzell- und Prostata Karzinom. In der Literatur liegen bisher keine Daten zum Einsatz der IA bei einer Kombination aus Tumor und Rheumaerkrankung vor. Die Protein A-IA wurde jedoch bereits zur Tumorthherapie eingesetzt, ohne dass eine weitere Indikation für die IA bestand. Dabei kam es bei der Therapie des Mamma-Karzinoms zu einem kurzfristigen Ansprechen, während die IA beim Kolon-Karzinom keinen Effekt zeigte (244). Auch bei paraneoplastischen Erkrankungen und Thymomen bei Patient*innen mit Myasthenia Gravis wird die IA bereits erfolgreich angewendet (245-247). Es gibt bisher keine Anzeichen für einen negativen Effekt der IA bei malignen Erkrankungen. Dadurch ist die IA sowohl eine Option für eine Überbrückung bis zum Beispiel ein maligner Tumor ausgeschlossen oder operativ definitiv therapiert worden ist, aber auch eine Erhaltungstherapie kann mittels IA erfolgen.

Die Fatigue ist eines der am belastendsten Symptome von Patient*innen mit SLE, das durch die Standardtherapie nur unzureichend beeinflusst wird (248, 249). Trotzdem wird die Fatigue bei allen bisherigen Arbeiten zum Einsatz der IA beim SLE nicht betrachtet. Aus diesem Grund wird bei einigen Patientinnen in Bad Kreuznach nach ausführlicher Aufklärung ein individueller Heilversuch mittels IA begonnen. Dieser Einsatz stützt sich auf die Arbeiten von Scheibenbogen et al. (2018) und Tölle et al. (2020) in denen durch den Einsatz der IA eine Besserung der Fatigue beim Chronischen-Fatigue-Syndrom erreicht wird (250, 251). Zudem besteht eine Korrelation zwischen Anti-NR2-AK und Fatigue bei Patient*innen mit SLE (252). Kombiniert man die Ergebnisse dieser Arbeiten, lässt sich die These aufstellen, dass die Entfernung der Anti-NR2-AK mittels IA aus dem Blut zu einer Besserung der Fatigue Symptomatik führen könnte. Einer dieser individuellen Heilversuche ist exemplarisch im Abschnitt 8.3.7.2 dokumentiert. Die Patientin steht beispielhaft für eine Gruppe von Patient*innen, die subjektiv durch die IA eine deutliche Besserung ihrer Fatigue verspüren. Allerdings ist nur in wenigen Fällen die Fatigue regelmäßig dokumentiert. Bei nur 15 Patient*innen ist sie mit dem evaluierten FSMC-Score erfasst, davon in nur fünf Fällen zu mehr als einem Zeitpunkt. Dadurch ist es nicht möglich eine eindeutige Aussage zum Nutzen der IA bei Fatigue abzuleiten. Allerdings sind positive Einzelfälle wie der oben beschriebene ein Indiz, weiterführende, im Idealfall, kontrollierte Studien zu diesem Thema durchzuführen.

Die Nebenwirkungen der IA beschränken sich auch in diesem Kollektiv in vielen Fällen auf Probleme bei der Zugangsanlage, Alarme durch eine zu geringe Flussgeschwindigkeit oder den Verdacht auf Hämolyse bzw. einen Hämolyse-Alarm des Adsorptionssystems. Die Alarme bezüglich des Blutflusses können in der Mehrheit der Fälle durch die Reduktion der Flussgeschwindigkeit beseitigt werden. Meist ist kein Abbruch der Behandlung aus diesem Grund notwendig. In der Literatur stellen Schwierigkeiten und Schmerzen beim Gefäßzugang das häufigste UEs bei selektiven Apheresen und ebenfalls etwa 20% der unerwünschten Ereignisse dar. Hämolyse und zu geringe Blutflussgeschwindigkeiten werden in der Literatur nicht betrachtet. (45, 53).

Eine Krankenhausbehandlung ist nur in wenigen Fällen nötig. Die Anzahl an Infektionen ist ohne Vergleichsgruppe nur schwer einzuordnen. Es kommt jedoch nur zu drei Krankenhauseinweisungen auf Grund einer Infektion. Allerdings ist es möglich, dass Patienten eine stattgehabte Infektion nicht bei der nächsten IA angeben, oder

diese nicht durch das Rheumazentrum erfasst wird, da die Patienten durch einen anderen Arzt behandelt werden und keine spezielle Nachverfolgung der Patient*innen erfolgt. Bei einem Patienten wurde die Indikation zur IA gestellt, da er, mutmaßlich wegen der immunsuppressiven Medikamente, unter rezidivierenden Infekten litt. Leider konnten die Infektionen durch die IA nicht verhindert werden, sodass die Behandlungen nach Auftreten einer Pneumonie eingestellt wurden. Der Patient wünscht sich jedoch trotzdem weiterhin eine Fortsetzung der IA, da er eine subjektive Besserung der Symptome seiner RA verspürt. Ein Patient im Patientenkollektiv kam es nach der IA und Gabe von IVIG zu einer sterilen Meningitis.

Ein 77 jähriger Patient mit RA und metastasiertem Prostatakarzinom, erlitt im Rahmen seiner 20ten IA, nach 03:15h und 2110mL Plasmavolumen, die über einen getunnelten zentralen Venenkatheter mit einem Phenylalaninadsorber durchgeführt wurde, Symptome eines Schlaganfalls. Der Patient wurde umgehend in eine Klinik mit Stroke-Unit verlegt. Dort wurde ein ischämischer Schlaganfall festgestellt, der im Nachhinein als am ehesten kardioembolisch gewertet wird. Der Grund dafür könnte eine zu geringe Einnahme von Antikoagulantien vor der IA gewesen sein. Weitere häufige Nebenwirkungen wie Kribbelgefühle, oder Schmerzen an der Punktionsstelle konnten vor Ort, durch Gabe von Kalzium bzw. dem Kühlen der Einstichstelle, rasch beseitigt werden. Kreislaufreaktion treten nur selten auf. Die in diesen Daten festgestellte signifikante Veränderung des systolischen Blutdrucks fällt mit im Median -4mmHg sehr gering aus und hat vermutlich keine klinische Relevanz. In Einzelfällen kommt es jedoch sowohl zu relevanten Blutdruckspitzen wie auch zu Blutdruckabfällen. Diese können in 19 von 20 Fällen vor Ort therapiert werden. Ein Patient synkopierte jedoch eine Stunde nach Verlassen des Apheresezentrums und wurde stationär im Krankenhaus behandelt. Die genaue Ursache für die Synkope konnte nicht geklärt, ein Zusammenhang mit der IA jedoch nicht ausgeschlossen werden. Kreislaufnebenwirkungen heben in der Literatur einen ähnlichen Anteil an den Nebenwirkungen (53, 77).

In dieser Studie kam es, auch auf Grund der geringen Anzahl an zentralen Zugängen, nicht zu Katheter assoziierten Infektionen, auch die in anderen Arbeiten beobachteten Gelenkschwellungen und anaphylaktischen Reaktionen treten in diesem Kollektiv nicht auf (46).

Die Gesamtfrequenz der Nebenwirkungen ist nur schwierig mit der Literatur zu vergleichen, da unterschiedliche Ereignisse betrachtet werden. In dieser Arbeit werden

bereits Ereignisse als unerwünscht gewertet, die kaum einen Einfluss auf den Therapieverlauf haben, wie zum Beispiel ein Alarm wegen einer zu geringen Blutflussgeschwindigkeit oder eine wiederholte Punktion bei der Anlage des venösen Zugangs. Das liegt daran, dass diese Ereignisse auf dem Behandlungsprotokoll als unerwünschtes Ereignis vermerkt werden. Das Ausmaß und die Auswirkung der Nebenwirkung bleiben dabei oft unklar. Insgesamt ergibt sich damit jedoch eine höhere Rate an Nebenwirkungen als aus Registerdaten zu erwarten wäre. Die Rate an schweren Nebenwirkungen, die eine Krankenhausbehandlung notwendig machen, liegt jedoch mit etwa 1% im Bereich der Erwartungen. Die Abbruchrate ist mit 5,4% im Vergleich zu den Daten aus Registern und Studien relativ hoch. Allerdings ist bei 56,3% der abgebrochenen Behandlungen eine langsame Blutflussgeschwindigkeit als Nebenwirkung registriert. In vielen dieser Fälle wird die IA kurz vor dem Erreichen der angestrebten zu behandelnden Plasmavolumens beendet, um eine neue Zugangsanlage, anhaltende Alarmer oder eine zu lange Behandlungszeit zu verhindern. Wie oben beschrieben werden Einschränkungen der Blutflussgeschwindigkeit in den Arbeiten bisher nicht als unerwünschtes Ereignis deklariert.

In diesem Kollektiv treten bei Frauen signifikant mehr unerwünschte Ereignisse auf als bei Männern und das über alle Kategorien hinweg. Insbesondere kommt es zu mehr Schwierigkeiten bei der Zugangsanlage und häufiger zu einer zu geringen Blutflussgeschwindigkeit. Diese beiden Faktoren können dadurch zusammenhängen, dass bei Frauen prozentual etwas seltener eine 18G Venenverweilkanüle verwendet wird als bei Männern (genaue Daten hier nicht dargestellt), da sich die Zugangsanlage schwieriger gestaltet. Die häufigeren Nebenwirkungen bei Frauen decken sich mit den Ergebnissen von Dittrich-Riedig et al. (2015), die ebenfalls mehr Nebenwirkungen bei Frauen als bei Männern beobachten, die Arbeit befasst sich jedoch neben der IA auch mit der LDL-Apherese und ist nicht auf die Rheumatologie beschränkt (53). Zu beachten ist, dass es im hier vorliegenden Kollektiv bei Frauen auch zu mehr technischen Problemen kommt, was dafürsprechen könnte, dass ein Teil des Effektes auf die ungleiche Gruppengröße zurückzuführen ist, da die Fehlfunktionen der Geräte nicht abhängig vom Geschlecht der Patienten sein können.

Die Gründe für das Beenden der Therapie mittels IA sind sehr vielfältig und leider bei fast einem Drittel der Patient*innen nicht dokumentiert. Zusätzlich wird in vielen anderen Fällen nur die Anschlusstherapie registriert, es ist daher oft unklar aus

welchem Grund das Therapieprinzip geändert wird. Die Daten zum Abbruchgrund sind in dieser Arbeit von sehr geringer Qualität, sodass keine Aussage dazu getroffen werden kann. Es zeigt sich jedoch, dass es sowohl Profiteure als auch Therapieversager gibt. Entscheidend wird es in weiteren Studien sein, Faktoren zu identifizieren, die eine bessere Patient*innenselektion ermöglichen.

Alles in allem ist die IA jedoch ein sicheres Verfahren, bei dem nur in sehr wenigen Fällen schwere Nebenwirkungen auftreten, insbesondere dann, wenn der Einsatz als Ersatz einer Therapie erfolgt, die ebenfalls schwere Nebenwirkungen verursachen kann. Wichtig ist jedoch eine sorgfältige, umfangreiche Aufklärung und Schulung der Patient*innen insbesondere zum Einsatz von Antikoagulation und Maßnahmen zur Vermeidung von kreislaufdepressiven Episoden nach der IA.

9.3 Klinischer Effekt

Bei Patient*innen mit RA kommt es zu einer Verringerung und damit Verbesserung des DAS28. Der DAS28 wird bisher nur in einem Fallbericht von Mugnier et al. (2003) verwendet, darin zeigt sich ebenfalls eine Reduktion durch die IA (83). Einschränkend ist zu sagen, dass in diesem Patientenkollektiv der DAS 28 nur bei wenigen Patient*innen mehrfach erhoben wurde und parallel eine Anpassung der Medikation erfolgte. Zum Teil erfolgte die IA zeitgleich oder kurz nach einer Cortison-Stoßtherapie. Dadurch lässt sich der Effekt nicht allein auf die IA zurückführen. Der klinische Effekt der IA bei der RA ist durch die *ProSORBA*[®] Studie belegt, sodass diese Arbeit durchaus als Bestätigung der bisherigen Erkenntnisse gesehen werden kann, auch wenn es bisher keine Studie gibt, die die IA, mit der in der aktuellen Leitlinie empfohlenen Therapie vergleicht. Interessant ist, dass mit dem durch Zhang et al. (2020) beschriebene Ansatz der Induktionstherapie mittels IA, eine schnellere Remission erreicht wird. Durch ein solches Therapiekonzept, das unabhängig von der chinesischen Studie, bereits im Rheumazentrum Rheinland Pfalz erfolgreich angewendet wird, kann die Lebensqualität der Patient*innen verbessert werden.

Der Ansatz der Fatigue-Therapie durch die IA ist bereits oben beschrieben. Im Erhebungszeitraum dieser Arbeit ist keine effiziente und permanente Dokumentation der Fatigue mit anerkannten Scores erfolgt. Der Verlauf der wenigen FSMC-Score Verläufe zeigt keine klare Tendenz. Die Angabe auf der numerischen Analogskala von 0-10 wird nicht konsequent verwendet, sodass eine Aussage zur Fatigue nur bedingt möglich ist. Der in Abbildung 18 dargestellte Verlauf der Mittelwerte bietet jedoch eine grobe Orientierung. Insbesondere im Verlauf der ersten IA scheint es zu einer

Reduktion der Fatigue zu kommen. Der Anstieg ab der elften IA ist wie bereits oben beschrieben nur schwer zu interpretieren, da ab der neunten IA die Anzahl der in den Mittelwert eingehenden Werte unter fünf liegt und damit an Aussagekraft verliert. Es ist außerdem zu bedenken, dass die Abstände zwischen den IAs bei den in den Mittelwert eingehenden Patienten unterschiedlich sind und insgesamt die Anzahl von 15 Patient*innen nicht ausreicht, um Störfaktoren zu eliminieren. Diese Ergebnisse sind somit sehr vorsichtig und maximal als Indiz und Wegweiser für weitere Forschung zu interpretieren. Die Ergebnisse, insbesondere in Kombination mit positiven Einzelfällen, wie dem oben geschilderten, geben Grund zur Hoffnung auf eine erfolgreiche Fatigue-Therapie mittels IA.

9.4 Laborchemischer Effekt

Die Adsorptionsrate unterscheidet sich in der Literatur, auch in Abhängigkeit des verwendeten Adsorbers sehr stark. Während in der Studie von Suzuki et al. (1996) bei 3 von 14 Patient*innen ein paradoxer Anstieg der IgG und insgesamt eine Adsorptionsrate von im Median -7,15% festgestellt wird, zeigen Palmer et al. (1988) eine Adsorptionsrate von -96,98% (182, 217). Die Arbeiten sind wie bereits oben beschrieben kaum zu vergleichen und damit ist es auch schwierig die in dieser Arbeit bestimmte Adsorptionsrate mit anderen Arbeiten sinnvoll zu vergleichen. Allerdings kann zumindest eine Betrachtung der Literatur erfolgen, die den Einsatz der gleichen Adsorber wie diese Arbeit behandeln.

Dabei fällt auf, dass die Adsorptionsrate für IgG deutlich geringer ausfällt als diese nach den Arbeiten mit einem Anti-Human-IgG Adsorber erwartbar gewesen wäre. Dies entspricht eher den Adsorptionsraten durch die Aminosäuren-Adsorber obwohl mehr als 90% der IAs dieser Arbeit mit dem Anti-Human-IgG Adsorber durchgeführt werden. Die Ursache für diese Diskrepanz ist zum Teil durch ein deutlich geringeres behandeltes Plasmavolumen als in der Literatur zu erklären. Der Zusammenhang zwischen der mit steigendem behandeltem Plasmavolumen steigenden Adsorptionsrate ist bereits von Suzuki et al. (1991) beschrieben und erscheint auf Grund der Funktionsweise der IA sehr plausibel und ist auch in dieser Arbeit nachweisbar (214).

In dieser Arbeit wird erstmals ein Effekt des Geschlechts auf die Adsorptionsrate gezeigt. Die Adsorption scheint bei Frauen effektiver zu sein als bei Männern. Das zeigt sich sowohl im Mann-Whitney-U-Test für alle Immunglobuline als auch in der Regressionsanalyse für IgG. Ob der Effekt in diesem Kollektiv nur auftritt, weil die

Fallzahlen zwischen Männern und Frauen unterschiedlich sind oder ob es sich hierbei tatsächlich um ein geschlechterspezifisches Adsorptionsverhalten handelt, muss in weiteren Studien beobachtet werden. Des Weiteren muss in diesen Studien untersucht werde, ob daraus auch ein klinischer Unterschied resultiert. Sollte sich dieser Effekt bestätigen, muss dies bei der Indikationsstellung und der Behandlungsplanung berücksichtigt werden. Eventuell ist dann der Anteil des behandelten Plasmas oder die Behandlungsfrequenz anzupassen.

Ein möglicher Einfluss der Diagnose der Patient*innen auf die Adsorptionsrate wird, auf Grund der sich stark unterscheidenden Fallzahlen, in dieser Arbeit nicht getrennt untersucht, könnte jedoch ebenfalls unterschiedliche Adsorptionsraten führen.

Inwiefern die Adsorption der Immunglobuline auch auf spezifische Antikörper übertragbar ist, wird in dieser Studie nicht untersucht. Es bleibt somit auch zu klären, ob die oben dargestellten Einflussfaktoren auf die Adsorptionsrate in ähnlichem Umfang auch für die spezifischen Antikörper gelten. Des Weiteren ist zu klären ob diese Faktoren auch den klinischen Effekt der IA beeinflussen. Für diese Analyse sind die hier verwendeten retrospektiven Daten jedoch nicht umfangreich genug.

Für die Regeneration der IgG ist neben der Zeit, die seit der IA vergangen ist, die relative IgG-Reduktion der entscheidende Faktor, während Geschlecht und Alter hier keine signifikante Rolle spielen. Erstaunlich ist, dass die Regeneration durch eine höhere Cortison-Dosis oder eine zusätzliche Immunsuppression nicht signifikant beeinflusst wird. Hierbei ist zu beachten, dass die immunsuppressive Therapie dichotom dokumentiert wird. Es ist also denkbar, dass einzelne Medikamente oder bestimmte Dosierungen sehr wohl einen Einfluss auf die Regenerationsrate haben, diese Effekte aber durch die allgemeine Betrachtungsweise verdeckt werden. Um die hier gefundenen Ergebnisse zu bestätigen ist in jedem Fall eine prospektive Studie mit Kontrollgruppe nötig.

Die Adsorption von Immunglobulinen ist als Indikation der IA und, wie bereits oben genannt, in zahlreichen Arbeiten beschrieben. Zudem zeigt sich hier und in der Literatur auch eine Reduktion des CRP durch die IA. Bei einer Plasmahalbwertszeit von 19h ist die Reaktion des CRPs auf eine veränderte Krankheitsaktivität langsamer, als es durch eine einzelne IA der Fall ist (253). Somit ist eine Änderung nur durch den direkten Effekt der IA und nicht durch eine Änderung der Krankheitsaktivität zu erklären. Im Falle einer direkten relevanten Adsorption des CRPs stellt sich die Frage,

ob das CRP dann noch als Aktivitätsmarker genutzt werden kann oder ob durch die Elimination eine Entkopplung des CRPs von der Krankheitsaktivität erfolgt. Eine Apherese von CRP ist insbesondere mit dem speziell für diesen Zweck hergestellten Adsorber *PentraSorb*[®] (*Pentracor GmbH*, Henningsdorf, Deutschland) beschrieben. Dieser nutzt Phosphocholine als synthetischen Liganden für das CRP (254). Dabei wird eine Adsorptionsrate von ca. 50% angegeben (255). Auch die LDL-Apherese führt zu einer CRP-Reduktion um die Hälfte (256-258). Im vorliegenden Patientenkollektiv ist die absolute CRP Veränderung im Mittel -0,15 mg/dL, was einer Reduktion um 20% entspricht und damit geringer als in der Literatur angegeben. Bei einer so geringen Veränderung des CRPs bleibt trotz statistischer die klinische Relevanz fraglich. Allerdings kann eine Reduktion um 1,75mg/dL wie in einem Fall dieses Kollektivs nachgewiesen, durchaus die klinische Bewertung verändern. In weiteren Studien sollte die Veränderung des CRP in jedem Fall beobachtet, aber nicht als alleiniger Outcome Parameter angewendet werden. Es ist außerdem zu klären durch welchen biochemischen Vorgang das CRP durch die beiden Adsorber gebunden wird.

Der *Prosorba*[®] Adsorber ist der am häufigsten verwendete zur Therapie der RA in der Literatur. Dieser ist jedoch nicht in der Lage RF in signifikantem Maß zu reduzieren, es kam in einigen Arbeiten sogar zu Anstiegen des RFs (74, 80, 83). Auf Grund der geringen Durchflussmenge wird diesem Adsorber ein immunmodulatorischer Effekt zugeschrieben (80, 95). Im Gegensatz dazu konnte in dem Patient*innenkollektiv dieser Arbeit eine signifikante Veränderung des RFs nachgewiesen werden. Dieser Effekt ist bereits in jeweils einer Arbeit mit dem Phenylalaninadsorber und dem *Therasorb*[®]-Ig-Adsorber nachgewiesen (88, 152). Diese Erfahrungen beruhen jedoch lediglich auf einer Zahl von neun Patient*innen. Die Adsorptionsrate liegt in diesen Studien zwischen null und 75%. Im vorliegenden Kollektiv, das, nach Wissen des Autors, mit 55 Patienten das größte untersuchte Kollektiv ist, ist die Adsorption mit 33% etwas geringer. Allerdings weisen auch diese Daten eine große Spannweite auf. Nach 19 IA bei drei Patientinnen, kommt es zu einem Anstieg des RF. Die Ursache für diesen Anstieg bleibt weiter unklar.

Auf Grund der geringen Zahl an erfassten Änderungen der Anti-dsDNA-AK ist aus dieser Arbeit keine klare Aussage in dieser Hinsicht möglich. Allerdings liegt die bei den vier Patientinnen im Mittel beobachtete Adsorptionsrate von 46% im Bereich der in der Literatur beschriebenen Werte zwischen 16 und 97%. Diese Werte wurden jedoch zum Teil nach mehreren IAs erhoben, sodass sie nur bedingt vergleichbar sind.

In Arbeiten bei denen jede Adsorption getrennt betrachtet wurde liegt die Adsorptionsrate zwischen 17 und 68% (37, 214). Diese Arbeit stützt somit die These, dass Anti-dsDNA-AK durch die IA eliminiert werden können.

Im Patientenkollektiv dieser Arbeit scheint die IA eher eine leichte Reduktion der Komplementfaktoren bewirkt zu haben. Die Aussagekraft ist jedoch auf Grund der geringen Fallzahl sehr eingeschränkt. In der Literatur gibt es sowohl Hinweise für einen Anstieg der Komplementfaktoren durch die IA beim SLE (184, 197, 206) als auch Arbeiten, in denen sich kein Unterschied zeigte (204, 259). All diese Arbeiten betrachten den Verlauf jeweils über einen längeren Zeitraum und nicht die direkte Veränderung durch eine einzelne IA. Im Gegensatz dazu betrachten Matsuki et al. (1998), wie auch diese Arbeit, die Veränderung durch eine IA. Dabei zeigen sie eine Reduktion der Komplementfaktoren im Verlauf der IA (220). Eine Erklärung für die unterschiedlichen Ergebnisse gibt es bisher nicht.

Die Anti-NR2-AK werden nur bei einem kleinen Kollektiv von Patienten mit Fatigue bestimmt. Es kommt in vier Fällen, bei denen Werte vor und nach einer IA bestimmt wurden zu einer Reduktion der AK. Die Adsorptionsrate liegt zwischen -7 und -55%. Die IA ist im Rahmen der NMDA-Rezeptor-AK positiven Enzephalitis in der Lage NMDA-AK, zu denen auch der Anti-NR2-AK gehört, zu eliminieren und auch die Krankheitssymptome zu reduzieren (260, 261). Somit kann man davon ausgehen, dass die IA in der Lage ist Anti-NR2-AK zu eliminieren. Dies ist ein weiteres Indiz dafür, dass die Therapie der Fatigue bei SLE durch die IA verbessert werden könnte und es sich lohnt diesen Ansatz zu verfolgen.

9.5 Vergleich der verwendeten Adsorber

Die verwendeten Adsorber unterscheiden sich wie bereits oben beschrieben in ihren Adsorptionseigenschaften. Eine höhere Adsorptionsrate der Anti-Human-IgG Adsorber für alle Immunglobuline wird auch bereits, wenn auch bei schlechter Vergleichbarkeit, in der Literatur beobachtet (47). Dieses Ergebnis kann in dieser Arbeit bestätigt werden. Ein Teil der stärkeren Adsorption kann durch das größere behandelte Plasmavolumen erklärt werden, zusätzlich müssen die Bindungseigenschaften der Adsorber eine Rolle spielen, sonst wäre die stärkere Adsorption des CRPs durch den Phenylalaninadsorber nicht zu erklären. Die immunologische Bindung des *Therasorb*[®]-Ig Adsorbers scheint für eine stärkere und spezifischere Bindung von Immunglobulinen zu sorgen als die nichtimmunologische Bindung der Aminosäure. Aus diesem, bisher größten Vergleich zwischen einem Anti-

Human-IgG-Adsorber und einem Phenylalaninadsorber in der Rheumatologie ergibt sich, dass ersterer, bei nur geringfügig längerer Behandlungsdauer, zu einer stärkeren Elimination der Immunglobuline führt. Letzterer weist eine deutlich höhere Adsorption des CRP auf. In dieser Arbeit wurde jedoch nicht das klinische Outcome der beiden Adsorber verglichen, da kein Patient ausschließlich mit einem Adsorber behandelt wird, und somit die Trennung der Effekte unmöglich ist. Zudem bestehen weitere Limitationen darin, eine höhere Adsorptionsrate mit einer folgenden gestiegenen Effektivität gleichzusetzen: Bislang werden die genauen Mechanismen der IA noch diskutiert. In einem Vergleich der beiden oben genannten Adsorber von Gaubitz et al. (1998) zeigt sich ebenfalls eine stärkere Adsorption von Antikörpern durch den Anti-Human-Ig-Adsorber als durch den Phenylalanin-Adsorber, während der klinische Effekt etwa gleich ist- Allerdings wurde der Unterschied zwischen den Adsorbern nicht auf statistische Signifikanz untersucht.

9.6 Problem der vorliegenden Daten

Die vorliegenden Daten weisen auf Grund der retrospektiven Erhebung erhebliche Einschränkungen auf. Die regelhaft erhobenen Laborwerte sind in zwei verschiedenen Laboren analysiert worden. In einzelnen Fällen wurden die Blutproben vor der IA in ein anderes Labor gesendet als danach. Die Ergebnisse, die in unterschiedlichen Einheiten dokumentiert sind, wurden durch den Autor umgerechnet. Durch diese Umstände ist die Aussagekraft reduziert. Des Weiteren werden für CRP Werte unter 0,1mg/dL nicht in beiden Laboren genau erfasst, sondern in einem nur als <0,1mg/dL angegeben. In dieser Arbeit wird für solche Werte 0,1mg/dL angenommen, da es sich dabei um die konservativste Schätzung handelt. Das gleiche gilt für den RF Wert, der vom Labor in einigen Fällen nur als <12 IU/mL bzw. <10 IU/mL angegeben wird.

Ein weiteres Problem ist die unzureichende Dokumentation des Grundes für die Beendigung der IA Therapie. Da die Kosten für die IA nur auf Antrag von der Krankenkasse übernommen werden, ist es möglich, dass ein Folgeantrag nicht bewilligt wird und dadurch die Therapie nicht fortgesetzt werden kann. Die Dokumentation solcher Ereignisse ist jedoch nicht vorgesehen und kann aus diesem Grund nicht angegeben werden.

Unklar sind auch die Anzahl und Art der Nebenwirkungen. Die unmittelbaren Nebenwirkungen während der IA werden zwar auf dem Behandlungsprotokoll erfasst, unerwünschte Ereignisse, die sich nach dem Verlassen des Apheresezentrums ereignen, werden jedoch nur bei einem erneuten Besuch der Klinik dokumentiert,

sofern sie dort angegeben bzw. erfragt werden. Eine gezielte Nachverfolgung der Patienten erfolgt nicht. Dadurch ist es möglich, dass die Rate an unerwünschten Ereignissen unterschätzt wird.

Auch die Erfassung des klinischen Verlaufs ist nur sehr schwer möglich. Im Behandlungsprotokoll werden zwar Fatigue, Morgensteifigkeit und Schmerzen dokumentiert, aber es ist kein festes Format dafür festgelegt, sodass es sich bei den Angaben, je nach Behandlungsteam, um wörtliche Beschreibungen, numerische Skalen oder Zeichen handelt. Da diese nicht vergleichbar sind, wurden hier nur Werte analysiert, die durch einen Zahlenwert auf der Skala zwischen 0-10 angegeben sind. In den Arztbriefen sind Symptomscores nur teilweise erfasst, jedoch nicht streng vor und nach einem Zyklus IA. Dadurch ist es nicht möglich zwischen dem Effekt der IA und einer begleitenden Therapie, die zum Teil in auswärtigen Praxen und Kliniken erfolgt, zu unterscheiden. Festgehalten werden sollte dennoch, dass, auch wenn es sich um ein sehr subjektives Kriterium handelt, eine Vielzahl der Patienten, bei denen die IA-Therapie aufgrund unterschiedlicher Umstände beendet wurde, weiterhin eine Fortführung der IA wünschen.

9.7 Schlussfolgerung

Die Ergebnisse dieser Arbeit zeigen, dass die IA ein Verfahren ist, das mit geringen Nebenwirkungen in der Rheumatologie einsetzbar ist. Die klinischen Erfolge der Therapie sind auf Grund der heterogenen Studienlage und dem retrospektiven Charakter dieser Arbeit schwer zu beurteilen, es ergeben sich jedoch Hinweise auf einen effektiven Einsatz bei der RA und bei Fatigue. Damit eröffnen sich weitere Einsatzgebiete der IA, die bisher vor allem in der akuten Therapie zum Einsatz kommt. Dabei können die Ergebnisse zu den Einflussfaktoren auf die Elimination und der Regeneration der Immunglobuline helfen die Therapie besser zu planen und zu steuern. Es sind weitere Studien notwendig, um weitere Einflussfaktoren auf die Adsorption und Regenerationsrate zu identifizieren, damit die Frequenz der IA festgelegt werden kann und damit auch ein effektiverer und kosteneffizienterer Einsatz erfolgen kann.

Die IA bleibt eine sehr aufwendige und für Patient*innen und Behandler*innen sehr Zeit- und kostenintensive Therapie, die nur in individuell herausfordernden Situationen eingesetzt wird. Neben lebensbedrohlichen Zuständen stellen aber auch Komorbiditäten und Therapieversagen eine komplexe Situation dar, in der der Einsatz der IA gerechtfertigt sein kann. Auch als Teil einer Induktionstherapie ist die IA eine

Option, die auf Grund des hohen Aufwands und der hohen Kosten in schweren Fällen erwogen werden kann.

In weiteren Studien sollte untersucht werden, welche Faktoren den klinischen Erfolg der IA beeinflussen, um damit eine gezieltere Patient*innenselektion zu ermöglichen. Spannend bleibt außerdem, ob die IA eine Option zur Therapie, der bisher schwer zu behandelnden Fatigue sein kann.

10 Zusammenfassung

Im Rheumazentrum Rheinland Pfalz erfolgt vor allem die Therapie von Patient*innen mit therapierefraktären und komplizierten Fällen. So werden auch Patient*innen mit einer hohen Krankheitsaktivität und gleichzeitiger Infektion oder Tumorerkrankung eingewiesen. Für diese Patienten gibt es keine allgemeingültigen Therapieleitlinien. Die IA, die ein weniger einschneidenden Eingriff in das Immunsystem als die immunsuppressiva Therapie bedeutet, wird im Rheumazentrum Rheinland Pfalz bei einer Vielzahl verschiedener rheumatologischer Erkrankungen, aber insbesondere bei RA und SLE eingesetzt. Der Einsatz erfolgt in den meisten Fällen nur wenige Male und insbesondere zur Überbrückung, bis eine andere Therapie wirkt oder eingeleitet werden kann, oder bei hohem Antikörpertiter. Dabei treten wenige schwere Nebenwirkungen auf. Die klinische Effektivität kann durch diese Studie nicht definitiv bewertet werden, es ergeben sich jedoch Hinweise darauf, dass die IA eine Möglichkeit zur Fatigue Reduktion darstellen kann, auch wenn in diesem Bereich noch weitere Studien notwendig sind. Zur Behandlung der RA kann die IA, wie bereits in der Literatur beschrieben, eingesetzt werden und führt zu einer Verbesserung der Krankheitsaktivität. Laborchemisch weist diese Arbeit an einem großen Kollektiv eine signifikante Reduktion der Immunglobuline nach und beschreibt, dass insbesondere das behandelte Plasmavolumen, der verwendete Adsorber und das Geschlecht einen Einfluss auf die adsorbierte Immunglobulin Menge haben. Des Weiteren gibt diese Arbeit erste Hinweise auf mögliche Einflussfaktoren auf die Regeneration der Immunglobuline nach einer IA. Dabei spielen neben der Zeit seit der letzten IA auch die adsorbierte Menge an Immunglobulinen eine Rolle, jedoch nicht eine parallele Immunsuppression oder die Höhe der Cortisondosis.

Diese Arbeit zeigt damit, dass die IA in der Rheumatologie in herausfordernden Behandlungssituationen eine Option ist, die sicher angewendet werden kann und gibt erste Hinweise zur Steuerung der Therapie anhand der Laborwerte. Weitere Arbeiten, sind jedoch notwendig, um die klinische Effektivität besser zu belegen.

11 Anhang

11.1 Indikationen und Diagnosen

Häufigkeiten von Gesamterkrankungen (nach Patienten)

| | | Antworten | | Prozent der Patienten |
|--------------------|-------------------------|-----------|---------|-----------------------|
| | | N | Prozent | |
| Gesamterkrankungen | Keine Angabe | 1 | 0,5% | 0,7% |
| | RA | 107 | 56,3% | 69,9% |
| | SLE | 20 | 10,5% | 13,1% |
| | Sjögren-Syndrom | 14 | 7,4% | 9,2% |
| | Spondylarthritis | 9 | 4,7% | 5,9% |
| | Vaskulitis | 7 | 3,7% | 4,6% |
| | Andere Kollagenose | 10 | 5,3% | 6,5% |
| | Antiphospholipidsyndrom | 3 | 1,6% | 2,0% |
| | Sonstiges | 19 | 10,0% | 12,4% |
| Gesamt | | 190 | 100,0% | 124,2% |

Tabelle 29: Diagnosen nach Patienten

Häufigkeiten von Erkrankungen nach Behandlung

| | | Antworten | | Prozent der Behandlungen |
|-----------|-------------------------|-----------|---------|--------------------------|
| | | N | Prozent | |
| Diagnosen | keine Angabe | 1 | 0,1% | 0,2% |
| | RA | 407 | 55,6% | 68,9% |
| | SLE | 96 | 13,1% | 16,2% |
| | Sjögren-Syndrom | 48 | 6,6% | 8,1% |
| | Spondylarthritis | 50 | 6,8% | 8,5% |
| | Vaskulitis | 32 | 4,4% | 5,4% |
| | Sonstige Kollagenose | 28 | 3,8% | 4,7% |
| | Antiphospholipidsyndrom | 9 | 1,2% | 1,5% |
| | Sonstiges | 61 | 8,3% | 10,3% |
| Gesamt | | 732 | 100,0% | 123,9% |

Tabelle 30: Diagnosen nach Behandlungen

11.2 Deskriptive Statistik Immunglobuline

Immunglobulinveränderung

| | | IgG vor IA [g/L] | IgG nach IA [g/L] | IgG Differenz [%] | IgM vor IA [g/L] | IgM nach IA [g/L] | IgM Differenz [%] | IgA vor IA [g/L] | IgA nach IA [g/L] | IgA Differenz [%] |
|------------|----------------------|------------------|-------------------|-------------------|------------------|-------------------|-------------------|------------------|-------------------|-------------------|
| N | Gültig | 113 | 77 | 76 | 112 | 78 | 77 | 113 | 78 | 77 |
| | Fehlend | 40 | 76 | 77 | 41 | 75 | 76 | 40 | 75 | 76 |
| | Mittelwert | 11,11 | 6,71 | -35,32 | 1,21 | ,7 | -32,83 | 2,8 | 1,7 | -32,6 |
| | Median | 10,07 | 5,77 | -35,43 | 1 | ,6 | -31,52 | 2,49 | 1,43 | -34,52 |
| | Standard-Abweichung | 4,63 | 3,08 | 10,64 | ,85 | ,44 | 9,05 | 1,95 | 1,13 | 15,71 |
| | Interquartilsbereich | 5,25 | 3,03 | 13,06 | 0,67 | 0,4 | 13,71 | 1,7 | 1,28 | 14,75 |
| | Minimum | 4,32 | 2,88 | -56,75 | ,10 | ,08 | -62,24 | ,19 | ,11 | -57,55 |
| | Maximum | 27,58 | 20,48 | 16,66 | 6,27 | 2,31 | -13,68 | 13,18 | 5,78 | 75,63 |
| Perzentile | 25 | 7,92 | 4,57 | -42,97 | ,72 | ,42 | -39,31 | 1,5 | ,86 | -41,06 |
| | 50 | 10,07 | 5,77 | -35,43 | 1 | ,60 | -31,52 | 2,49 | 1,43 | -34,52 |
| | 75 | 13,17 | 7,6 | -29,91 | 1,4 | ,81 | -25,60 | 3,26 | 2,14 | -26,31 |

Tabelle 31: Deskriptive Statistik Immunglobuline

11.3 Regressionsanalyse IgG-Regeneration

Modellzusammenfassung

| Modell | R | R-Quadrat | Korrigiertes R-Quadrat | Standardfehler des Schätzers |
|--------|------|-----------|------------------------|------------------------------|
| 1 | ,769 | ,592 | ,579 | 22,34623 |

Tabelle 32: Modellzusammenfassung IgG-Regeneration

ANOVA

| Modell | | Quadratsumme | df | Mittel der Quadrate | F | Sig. |
|--------|--------------------------------|--------------|-----|---------------------|--------|------|
| 1 | Regression | 158438,375 | 7 | 22634,054 | 45,327 | ,000 |
| | Nicht standardisierte Residuen | 109358,555 | 219 | 499,354 | | |
| | Gesamt | 267796,930 | 226 | | | |

Tabelle 33: ANOVA IgG-Regeneration

Koeffizienten

| Modell | | Nicht standardisierte Koeffizienten | | Standardisierte Koeffizienten | | Kolinearitätsstatistik | | |
|--------|----------------------------|-------------------------------------|-------------|-------------------------------|---------|------------------------|----------|-------|
| | | Regression skoeffizient B | Std.-Fehler | Beta | T | Sig. | Toleranz | VIF |
| 1 | (Konstante) | -23,326 | 10,418 | | -2,239 | ,026 | | |
| | Patientenalter | ,145 | ,157 | ,051 | ,922 | ,357 | ,599 | 1,669 |
| | Geschlecht | ,464 | 4,012 | ,007 | ,116 | ,908 | ,560 | 1,786 |
| | Zeit seit IA [d] | 1,309 | ,144 | ,473 | 9,109 | ,000 | ,691 | 1,448 |
| | Prednisolonäquivalent [mg] | -,147 | ,147 | -,049 | -,999 | ,319 | ,779 | 1,283 |
| | Parallele Immunsuppression | 1,069 | 3,221 | ,016 | ,332 | ,740 | ,848 | 1,179 |
| | IgG-Reduktion in % | -1,442 | ,132 | -,496 | -10,963 | ,000 | ,912 | 1,097 |
| | IA Anzahl | -,221 | ,347 | -,032 | -,636 | ,526 | ,749 | 1,336 |

Tabelle 34: Koeffizienten IgG-Regeneration

11.4 IgG-Veränderung Regression

Modellzusammenfassung

| Modell | R | R-Quadrat | Korrigiertes R-Quadrat | Standardfehler des Schätzers |
|--------|------|-----------|------------------------|------------------------------|
| 1 | ,621 | ,386 | ,377 | 9,23504 |

Tabelle 35: Regression IgG-Veränderung Modellzusammenfassung

ANOVA

| Modell | | Quadratsumme | df | Mittel der Quadrate | F | Sig. |
|--------|--------------------------------|--------------|-----|---------------------|--------|------|
| 1 | Regression | 19857,379 | 5 | 3971,476 | 46,567 | ,000 |
| | Nicht standardisierte Residuen | 31641,098 | 371 | 85,286 | | |
| | Gesamt | 51498,477 | 376 | | | |

Tabelle 36: Regression IgG-Veränderung ANOVA

Koeffizienten

| Modell | | Nicht standardisierte Koeffizienten | | Standardisierte Koeffizienten | | Kolinearitätsstatistik | | |
|--------|-----------------------------|-------------------------------------|-------------|-------------------------------|---------|------------------------|----------|-------|
| | | Regressionskoeffizient B | Std.-Fehler | Beta | T | Sig. | Toleranz | VIF |
| 1 | (Konstante) | -19,614 | 2,972 | | -6,600 | ,000 | | |
| | Patientenalter | -,040 | ,040 | -,045 | -1,008 | ,314 | ,826 | 1,211 |
| | Geschlecht | -2,328 | 1,082 | -,098 | -2,151 | ,032 | ,803 | 1,245 |
| | Plasmavolumen behandelt [%] | -,162 | ,015 | -,466 | -10,981 | ,000 | ,918 | 1,090 |
| | IgG vor IA [g/L] | ,007 | ,120 | ,002 | ,055 | ,956 | ,986 | 1,014 |
| | IA-Maschine | 12,306 | 1,652 | ,309 | 7,450 | ,000 | ,960 | 1,042 |

Tabelle 37: Regression IgG-Veränderung Koeffizienten

11.5 Unerwünschte Ereignisse nach Geschlecht:

Unerwünschte Ereignisse nach Geschlecht

| | | | Geschlecht | | Gesamt |
|--|---------------|--------------------|------------|----------|--------|
| | | | Männlich | weiblich | |
| Unerwünschte Ereignisse (UE) | keine Bekannt | Anzahl | 172 | 200 | 372 |
| | | % der UE | 46,2% | 53,8% | |
| | | % der Behandlungen | 29,1% | 33,8% | 62,8% |
| Punktionsproblem | | Anzahl | 16 | 50 | 66 |
| | | % der UE | 24,2% | 75,8% | |
| | | % der Behandlungen | 2,7% | 8,4% | 11,1% |
| Kreislaufreaktion (Hypo-, Hypertension, Tachykardie) | | Anzahl | 6 | 15 | 21 |
| | | % der UE | 28,6% | 71,4% | |
| | | % der Behandlungen | 1,0% | 2,5% | 3,5% |
| technische Probleme | | Anzahl | 3 | 5 | 8 |
| | | % der UE | 37,5% | 62,5% | |
| | | % der Behandlungen | 0,5% | 0,8% | 1,4% |
| Schwindel/Übelkeit | | Anzahl | 5 | 7 | 12 |
| | | % der UE | 41,7% | 58,3% | |
| | | % der Behandlungen | 0,8% | 1,2% | 2,0% |
| Kribbelgefühl/Krämpfe | | Anzahl | 8 | 21 | 29 |
| | | % der UE | 27,6% | 72,4% | |
| | | % der Behandlungen | 1,4% | 3,5% | 4,9% |
| Infekt/Fieber | | Anzahl | 7 | 17 | 24 |
| | | % der UE | 29,2% | 70,8% | |
| | | % der Behandlungen | 1,2% | 2,9% | 4,1% |
| Probleme Blutfluss | | Anzahl | 20 | 70 | 90 |
| | | % der UE | 22,2% | 77,8% | |
| | | % der Behandlungen | 3,4% | 11,8% | 15,2% |
| Hämolyse | | Anzahl | 6 | 11 | 17 |
| | | % der UE | 35,3% | 64,7% | |
| | | % der Behandlungen | 1,0% | 1,9% | 2,9% |
| Schlaganfall | | Anzahl | 1 | 0 | 1 |
| | | % der UE | 100,0% | 0,0% | |
| | | % der Behandlungen | 0,2% | 0,0% | 0,2% |
| Sonstiges | | Anzahl | 1 | 5 | 6 |
| | | % der UE | 16,7% | 83,3% | |
| | | % der Behandlungen | 0,2% | 0,8% | 1,0% |
| Gesamt | | Anzahl | 235 | 357 | 592 |
| | | % der Behandlungen | 39,7% | 60,3% | 100,0% |

Tabelle 38: Unerwünschte Ereignisse UE=unerwünschtes Ereignis

11.6 Fatigue

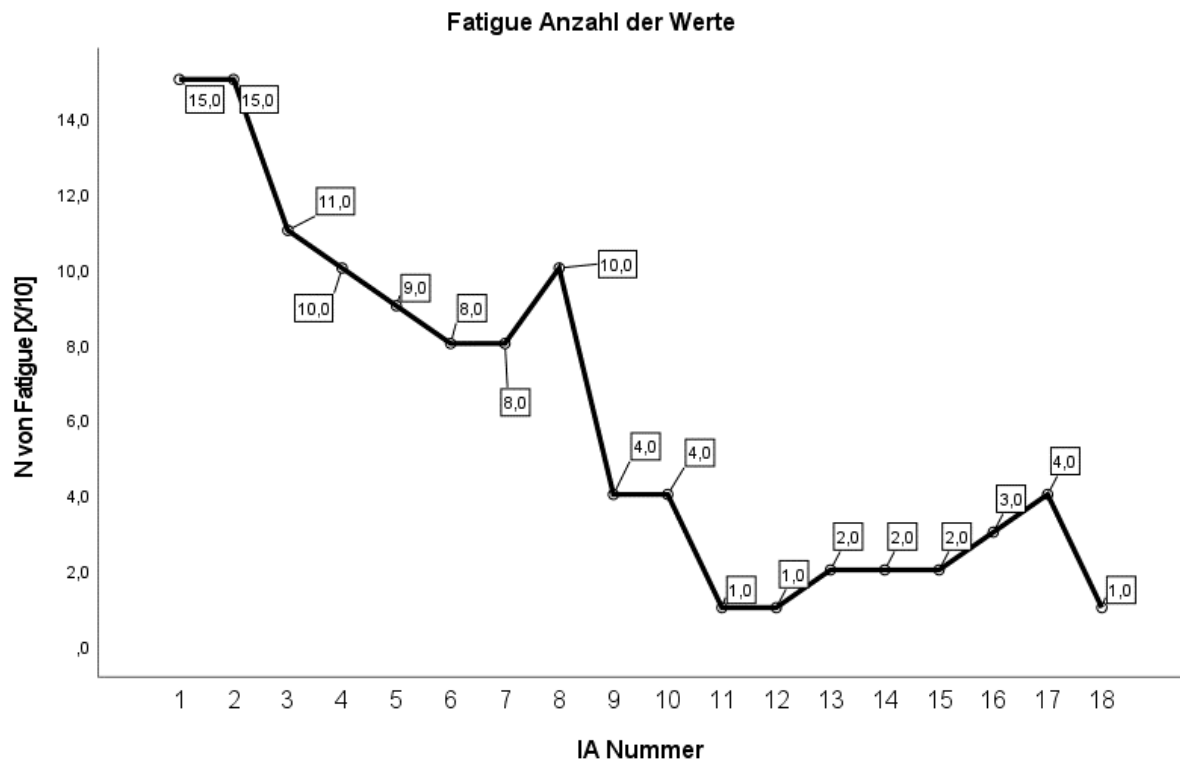


Abbildung 24: Fatigue - Anzahl der im Mittelwert enthaltenen Werte

12 Literaturverzeichnis

1. Castillo B, Dasgupta A, Klein K, Tint H, Wahed A. Apheresis. In: Castillo B, Dasgupta A, Klein K, Tint H, Wahed A. *Transfusion Medicine for Pathologists*: Elsevier; 2018. p. 113-24
2. Strasser E. Therapeutische Apherese Eine Übersicht aktueller Indikationsstellungen. *Der Klinikarzt*. 2014;43(01):10-7.
3. Padmanabhan A, Connelly-Smith L, Aqui N, Balogun RA, Klingel R, Meyer E, et al. Guidelines on the Use of Therapeutic Apheresis in Clinical Practice - Evidence-Based Approach from the Writing Committee of the American Society for Apheresis: The Eighth Special Issue. *J Clin Apher*. 2019;34(3):171-354.
4. El-Ghariani K, Unsworth DJ. Therapeutic apheresis--plasmapheresis. *Clin Med (Lond)*. 2006;6(4):343-7.
5. Therapeutic plasmaexchange. In: Norfolk D, editor. *Handbook of Transfusion Medicine*. 5 ed. Norwich: United Kingdom Blood Services; 2013. p. 129-31.
6. Sanchez AP, Cunard R, Ward DM. The selective therapeutic apheresis procedures. *J Clin Apher*. 2013;28(1):20-9.
7. Renders L, Wen M, Kühle C. Plasmapherese und Immunadsorption. *Der Nephrologe*. 2014;9(4):284-92.
8. Hohenstein B. Chapter 190 - Therapeutic Apheresis in Critically Ill Patients: Indications, Modalities and Techniques, Clinical Results. In: Ronco C, Bellomo R, Kellum JA, Ricci Z, editors. *Critical Care Nephrology (Third Edition)*. Philadelphia: Elsevier; 2019. p. 1154-60.e2.
9. Langvad E, Hydén H, Wolf H, Kroeigaard N. Extracorporeal immunoadsorption of circulating specific serum factors in cancer patients. *Br J Cancer*. 1975;32(6):680-92.
10. Schwartz J, Padmanabhan A, Aqui N, Balogun RA, Connelly-Smith L, Delaney M, et al. 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*. 2016;31(3):149-62.
11. Gaubitz M, Schneider KM. Immunoadsorption in systemic lupus erythematosus: different techniques and their current role in medical therapy. *Ther Apher Dial*. 2003;7(2):183-8.
12. Fox PG, Schiavetti F, Rappuoli R, McLoughlin RM, Bagnoli F. Staphylococcal Protein A Induces Leukocyte Necrosis by Complexing with Human Immunoglobulins. *mBio*. 2021;12(3):e0089921.
13. Peterson PK, Verhoef J, Sabath LD, Quie PG. Effect of protein A on staphylococcal opsonization. *Infect Immun*. 1977;15(3):760-4.
14. Langone JJ. Protein A of *Staphylococcus aureus* and related immunoglobulin receptors produced by streptococci and pneumococci. *Adv Immunol*. 1982;32:157-252.
15. Kronvall G, Williams RC, Jr. Differences in anti-protein A activity among IgG subgroups. *J Immunol*. 1969;103(4):828-33.
16. Belàk M, Borberg H, Jimenez C, Oette K. Technical and Clinical Experience with Protein A Immunoadsorption. *Transfusion Science*. 1994;15(4):419-22.

17. Gjørstrup P, Watt RM. Therapeutic protein A immunoadsorption. A review. *Transfusion Science*. 1990;11(3):281-302.
18. Kessler SW. Rapid isolation of antigens from cells with a staphylococcal protein A-antibody adsorbent: parameters of the interaction of antibody-antigen complexes with protein A. *J Immunol*. 1975;115(6):1617-24.
19. Caldwell J, Gendreau RM, Furst D, Wiesenhutter C, Quagliata F, Spindler J, et al. A pilot study using a staph protein A column (ProSORBA) to treat refractory rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 1999;26(8):1657-62.
20. Chu X, Hong Y, Wang Y, Yu C, Wang L, Tong H, et al. Immunoadsorption Improves Remission Rates of Patients with Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis and Severe Kidney Involvement. *Am J Nephrol*. 2021;52(12):899-908.
21. Li X, Li Z, Deng H, Sun C, Liu H, Yuan F. Effect of Protein A-Immunoadsorption Therapy on Serum Cytokines in AAV Patients. *Sains Malaysiana*. 2022;51(4):1155-65.
22. Zhang G, Zhang X, Chai Y, Zang S, Shi Y, Wu H. Rapid induction of clinical remission by immunoadsorption for refractory lupus retinopathy complicated with life-threatening neuropsychiatric lupus. *Ann Rheum Dis*. 2020;79(2):302-4.
23. Hu W, Liu Z, Ji D, Xie H, Gong D, Li L. Staphylococcal protein A immunoadsorption for Goodpasture's syndrome in four Chinese patients. *J Nephrol*. 2006;19(3):312-7.
24. du Moulin A, Müller-Derlich J, Bieber F, Richter WO, Frei U, Müller R, et al. Antibody-based immunoadsorption as a therapeutic means. *Blood Purif*. 1993;11(3):145-9.
25. Koll RA. Ig-Therasorb immunoadsorption for selective removal of human immunoglobulins in diseases associated with pathogenic antibodies of all classes and IgG subclasses, immune complexes, and fragments of immunoglobulins. *Ther Apher*. 1998;2(2):147-52.
26. AshaiKasei. IMMUSORBA™ PH-350 (L) [Product information]. 2020 [zitiert am 17.07.2022]. Abrufbar unter: https://www.asahi-kasei.co.jp/medical/en/pdf/apheresis/immusorba-ph_catalog.pdf.
27. AshaiKasei. IMMUSORBA™ TR-350 (L) [Product information]. 2020 [zitiert am 17.07.2022]. Abrufbar unter: https://www.asahi-kasei.co.jp/medical/en/pdf/apheresis/immusorba-tr_catalog.pdf.
28. Schneider M, Gaubitz M, Perniok A. Immunoadsorption in systemic connective tissue diseases and primary vasculitis. *Ther Apher*. 1997;1(2):117-20.
29. Kinoshita M, Aotsuka S, Funahashi T, Tani N, Yokohari R. Selective removal of anti-double-stranded DNA antibodies by immunoadsorption with dextran sulphate in a patient with systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis*. 1989;48(10):856-60.
30. Faaber P, Rijke TP, van de Putte LB, Capel PJ, Berden JH. Cross-reactivity of human and murine anti-DNA antibodies with heparan sulfate. The major glycosaminoglycan in glomerular basement membranes. *J Clin Invest*. 1986;77(6):1824-30.
31. Hashimoto H, Tsuda H, Kanai Y, Kobayashi S, Hirose S, Shinoura H, et al. Selective removal of anti-DNA and anticardiolipin antibodies by adsorbent

- plasmapheresis using dextran sulfate columns in patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol.* 1991;18(4):545-51.
32. Kutsuki H, Takata S, Yamamoto K, Tani N. Therapeutic selective adsorption of anti-DNA antibody using dextran sulfate cellulose column (Selesorb) for the treatment of systemic lupus erythematosus. *Ther Apher.* 1998;2(1):18-24.
 33. Wahrmann M, Schiemann M, Marinova L, Körmöczi GF, Derfler K, Fehr T, et al. Anti-A/B antibody depletion by semiselective versus ABO blood group-specific immunoadsorption. *Nephrol Dial Transplant.* 2012;27(5):2122-9.
 34. Hiepe F, Pfuller B, Wolbart K, Bruns A, Leinenbach HP, Hepper M, et al. C1q: a multifunctional ligand for a new immunoadsorption treatment. *Ther Apher.* 1999;3(3):246-51.
 35. Amital H, Heilweil-Harel M, Ulmansky R, Harlev M, Toubi E, Hershko A, et al. Antibodies against the VRT101 laminin epitope correlate with human SLE disease activity and can be removed by extracorporeal immunoadsorption. *Rheumatology (Oxford, England).* 2007;46(9):1433-7.
 36. Hershko AY, Scheiman-Elazari A, Amar S, Naparstek Y. Extracorporeal immunoadsorption of antibodies against the VRT-101 laminin epitope in systemic lupus erythematosus: a feasibility evaluation study. *Immunol Res.* 2013;56(2-3):376-81.
 37. Terman DS, Buffaloe G, Mattioli C, Cook G, Tillquist R, Sullivan M, et al. Extracorporeal immunoadsorption: initial experience in human systemic lupus erythematosus. *Lancet.* 1979;2(8147):824-7.
 38. Tang X-M, Zou Z-Y, Zhao X-D, Chen X-L, Zhang Y, Li Q. DNA immunoadsorption for childhood-onset systemic lupus erythematosus. *Advances in Bioscience and Biotechnology.* 2012;Vol.03No.04:6.
 39. Xu L, Wu X, Zou Y. Clinical efficacy comparison of HA280 and DNA280 immunoadsorption column in treating systemic lupus erythematosus. *Mod Rheumatol.* 2016;26(1):94-8.
 40. Jiménez Klingberg C. Selektive Adsorption von Immunglobulinen: Entwicklung eines neuen Anti-Immunglobulin-Sepharose-Adsorbens und seine klinische Evaluierung im Vergleich zu Protein A-Sepharose, Tryptophan-konjugiertem Polyvinylalkoholgel und therapeutischem Plasmaaustausch. Köln: Universität zu Köln; 2010.
 41. Nierhaus A, Morales J, Wendt D, Scheier J, Gutzler D, Jarczak D, et al. Comparison of the CytoSorb® 300 mL and Jafron HA380 hemoadsorption devices: an invitro study. *Minim Invasive Ther Allied Technol.* 2022:1-8.
 42. Chen L, Wang Z, Zhai S, Zhang H, Lu J, Chen X. Effects of hemoperfusion in the treatment of childhood Henoch-Schönlein purpura nephritis. *Int J Artif Organs.* 2013;36(7):489-97.
 43. Aringer M, Smolen JS, Graninger WB. Severe infections in plasmapheresis-treated systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 1998;41(3):414-20.
 44. Stummvoll GH, Aringer M, Jansen M, Smolen JS, Derfler K, Graninger WB. Immunoadsorption (IAS) as a rescue therapy in SLE: considerations on safety and efficacy. *Wiener klinische Wochenschrift - the middle european journal of medicin.* 2004;116:716-24.

45. Pham HP, Schwartz J. Chapter 79 - Immunoabsorption. In: Shaz BH, Hillyer CD, Roshal M, Abrams CS, editors. *Transfusion Medicine and Hemostasis (Second Edition)*. San Diego: Elsevier; 2013. p. 525-7.
46. Gaubitz M, Seidel M, Kummer S, Schotte H, Perniok A, Domschke W, et al. Prospective randomized trial of two different immunoabsorbers in severe systemic lupus erythematosus. *J Autoimmun*. 1998;11(5):495-501.
47. Stahl HD, Kalischewski P, Orda C, Baum P, Grahmann F, Emmrich F. Filtration of cerebrospinal fluid for acute demyelinating neuropathy in systemic lupus erythematosus. *Clin Rheumatol*. 2000;19(1):61-3.
48. Heigl F, Hettich R, Arendt R, Durner J, Koehler J, Mauch E. Immunoabsorption in steroid-refractory multiple sclerosis: clinical experience in 60 patients. *Atherosclerosis Supplements*. 2013;14(1):167-73.
49. Bourelly PE, Grossman ME. Leukocytoclastic vasculitis following staphylococcal protein A column immunoabsorption therapy for idiopathic thrombocytopenic purpura. *Cutis*. 1999;64(4):250-2.
50. Zollner S, Pablik E, Druml W, Derfler K, Rees A, Biesenbach P. Fibrinogen reduction and bleeding complications in plasma exchange, immunoabsorption and a combination of the two. *Blood Purif*. 2014;38(2):160-6.
51. Boser M, Kielstein JT. Role of plasmapheresis and immunoabsorption in salvage therapy of rheumatological diseases. *Z Rheumatol*. 2016;75(10):964-72.
52. Dittrich-Riediger J, Schatz U, Hohenstein B, Julius U. Adverse events of lipoprotein apheresis and immunoabsorption at the Apheresis Center at the University Hospital Dresden. *Atherosclerosis Supplements*. 2015;18:45-52.
53. Mörtzell Henriksson M, Newman E, Witt V, Derfler K, Leitner G, Eloit S, et al. Adverse events in apheresis: An update of the WAA registry data. *Transfus Apher Sci*. 2016;54(1):2-15.
54. Ngian GS. Rheumatoid arthritis. *Aust Fam Physician*. 2010;39(9):626-8.
55. Silman AJ, Pearson JE. Epidemiology and genetics of rheumatoid arthritis. *Arthritis Res*. 2002;4 Suppl 3(Suppl 3):S265-72.
56. Hense S, Luque Ramos A, Callhoff J, Albrecht K, Zink A, Hoffmann F. Prevalence of rheumatoid arthritis in Germany based on health insurance data : Regional differences and first results of the PROCLAIR study. *Z Rheumatol*. 2016;75(8):819-27.
57. Strahl A, Schneider O, Frankenhauser-Mannuß J, Knapstein S, Hermann C, Lembeck B, et al. Prevalence, comorbidity and interdisciplinary treatment of rheumatoid arthritis - Insurance data on outpatient and inpatient care in Baden-Württemberg. *Z Rheumatol*. 2018;77(2):113-26.
58. Alamanos Y, Voulgari PV, Drosos AA. Incidence and prevalence of rheumatoid arthritis, based on the 1987 American College of Rheumatology criteria: a systematic review. *Semin Arthritis Rheum*. 2006;36(3):182-8.
59. Smolen JS, Aletaha D, McInnes IB. Rheumatoid arthritis. *Lancet*. 2016;388(10055):2023-38.
60. Scott DL, Wolfe F, Huizinga TW. Rheumatoid arthritis. *Lancet*. 2010;376(9746):1094-108.

61. Lard LR, Visser H, Speyer I, vander Horst-Bruinsma IE, Zwinderman AH, Breedveld FC, et al. Early versus delayed treatment in patients with recent-onset rheumatoid arthritis: comparison of two cohorts who received different treatment strategies. *Am J Med.* 2001;111(6):446-51.
62. Gremese E, Salaffi F, Bosello SL, Ciapetti A, Bobbio-Pallavicini F, Caporali R, et al. Very early rheumatoid arthritis as a predictor of remission: a multicentre real life prospective study. *Ann Rheum Dis.* 2013;72(6):858-62.
63. Möttönen T, Hannonen P, Korpela M, Nissilä M, Kautiainen H, Ilonen J, et al. Delay to institution of therapy and induction of remission using single-drug or combination-disease-modifying antirheumatic drug therapy in early rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2002;46(4):894-8.
64. Monti S, Montecucco C, Bugatti S, Caporali R. Rheumatoid arthritis treatment: the earlier the better to prevent joint damage. *RMD Open.* 2015;1(Suppl 1):e000057.
65. Schneider M, Baseler G, Funken O, Heberger S, Kiltz U, Klose P, et al. Management of early rheumatoid arthritis : Interdisciplinary guideline. *Z Rheumatol.* 2020;79(Suppl 1):1-38.
66. Visser H, le Cessie S, Vos K, Breedveld FC, Hazes JM. How to diagnose rheumatoid arthritis early: a prediction model for persistent (erosive) arthritis. *Arthritis Rheum.* 2002;46(2):357-65.
67. Smolen JS, van der Heijde D, Machold KP, Aletaha D, Landewé R. Proposal for a new nomenclature of disease-modifying antirheumatic drugs. *Ann Rheum Dis.* 2014;73(1):3-5.
68. Fiehn C, Holle J, Iking-Konert C, Leipe J, Weseloh C, Frerix M, et al. S2e guideline: treatment of rheumatoid arthritis with disease-modifying drugs. *Z Rheumatol.* 2018;77(Suppl 2):35-53.
69. Cush JJ. Early rheumatoid arthritis -- is there a window of opportunity? *J Rheumatol Suppl.* 2007;80:1-7.
70. Wallace DJ. How ProSORBA apheresis came to be used for rheumatoid arthritis: a personal historical perspective. *Ther Apher.* 2001;5(2):76-8.
71. Braun N, Bosch T. Immunoabsorption, current status and future developments. *Expert Opin Investig Drugs.* 2000;9(9):2017-38.
72. FDA. FDA Information ProSORBA 2022 [zitiert am 06.08.2022]. Abrufbar unter: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/devicesatfda/index.cfm?db=pma&id=318978>.
73. Wiesenhutter CW, Irish BL, Bertram JH. Treatment of patients with refractory rheumatoid arthritis with extracorporeal protein A immunoabsorption columns: a pilot trial. *J Rheumatol.* 1994;21(5):804-12.
74. Felson DT, LaValley MP, Baldassare AR, Block JA, Caldwell JR, Cannon GW, et al. The ProSORBA column for treatment of refractory rheumatoid arthritis: a randomized, double-blind, sham-controlled trial. *Arthritis Rheum.* 1999;42(10):2153-9.
75. Felson DT, Anderson JJ, Boers M, Bombardier C, Furst D, Goldsmith C, et al. American College of Rheumatology. Preliminary definition of improvement in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1995;38(6):727-35.

76. Furst D, Felson D, Thoren G, Gendreau RM. Immunoabsorption for the treatment of rheumatoid arthritis: final results of a randomized trial. Prosorba Trial Investigators. *Ther Apher*. 2000;4(5):363-73.
77. Gendreau RM. A randomized double-blind sham-controlled trial of the Prosorba column for treatment of refractory rheumatoid arthritis. *Ther Apher*. 2001;5(2):79-83.
78. Kunkel JF, Sarode R, Verba M, Yomtovian R. Heparin-induced coagulopathy associated with staphylococcal protein A immunoabsorption treatment columns: an in vitro and in vivo analysis. *Transfusion*. 2000;40(6):697-701.
79. Sasso EH, Merrill C, Furst TE. Immunoglobulin binding properties of the Prosorba immunoabsorption column in treatment of rheumatoid arthritis. *Ther Apher*. 2001;5(2):84-91.
80. Scroggie D, Harris MD, Abel M, Sakai L, Arroyo R. Vasculitis following treatment of rheumatoid arthritis with extracorporeal staphylococcal protein A immunoabsorption column (prosorba). *J Clin Rheumatol*. 2001;7(4):238-41.
81. Deodhar A, Allen E, Daoud K, Wahba I. Vasculitis secondary to staphylococcal Protein A immunoabsorption (Prosorba column) treatment in rheumatoid arthritis. *Semin Arthritis Rheum*. 2002;32(1):3-9.
82. Mugnier B, Poullin P, Lefevre P, Roudier J. Clinical improvement in a patient with severe rheumatoid arthritis and chronic hepatitis B after prosorba column immunoabsorption: a one-year followup. *Arthritis Rheum*. 2003;49(5):722-3.
83. Iglesias J, D'Agati VD, Levine JS. Acute glomerulonephritis occurring during immunoabsorption with staphylococcal protein A column (Prosorba). *Nephrol Dial Transplant*. 2004;19(12):3155-9.
84. Roth S. Effects of Prosorba column apheresis in patients with chronic refractory rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2004;31(11):2131-5.
85. Hehmke B, Salzsieder E, Matic GB, Winkler RE, Tiess M, Ramlow W. Immunoabsorption of immunoglobulins alters intracytoplasmic type 1 and type 2 T cell cytokine production in patients with refractory autoimmune diseases. *Ther Apher*. 2000;4(4):296-302.
86. Schneidewind-Müller JM, Winkler RE, Tiess M, Müller W, Ramlow W. Changes in lymphocytic cluster distribution during extracorporeal immunoabsorption. *Artif Organs*. 2002;26(2):140-4.
87. Yamazaki Z, Fujimori Y, Iizuka I, Kanai F, Idezuki Y, Takahama T, et al. Effect of immunoabsorption on patient with rheumatoid arthritis or SLE. *Trans Am Soc Artif Intern Organs*. 1984;30:211-6.
88. Suzuki S, Sakamoto S, Koide M, Kobayashi H, Matsuo M, Shimano C, et al. Effective anticoagulation by argatroban during immunoabsorption therapy for malignant rheumatoid arthritis with a high polymorphonuclear leukocyte elastase level. *Thromb Res*. 1995;80(1):93-8.
89. Thomaidis T, Schorn C, Flaig W, Lingg G, Schonhals E, Klingel R, et al. Immunoabsorption with tryptophan columns: a therapeutic option for the treatment of rheumatoid arthritis with septic complications. *J Clin Apher*. 2009;24(1):37-41.

90. Xing Y, Wang H, Kong X, Liu C, Zhang Q. The efficacy of immunoadsorption with Infliximab therapy on the modulation of disease activity in patients with severe rheumatoid arthritis. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*. 2018;98(23):1849-53.
91. Prophet H. Die C1q-Immunsorption (MIRO®) zur Behandlung der therapiefraktären rheumatoiden Arthritis: ein Heilversuch an 3 Patienten. Rostock: Universität Rostock; 2002.
92. Sawa N, Ubara Y, Hara S, Hideyuki K, Tagami T, Yokoyama K, et al. A case of rheumatoid arthritis with buccillamine-induced myasthenia gravis treated by immunoadsorption therapy. *Ryumachi*. 1999;39(1):33-8.
93. Lazarus HM, Cohen SB, Clegg DO, Menitove JE, Sorin SB, Hinkle S, et al. Selective in vivo removal of rheumatoid factor by an extracorporeal treatment device in rheumatoid arthritis patients. *Transfusion*. 1991;31(2):122-8.
94. Brunner J, Kern PM, Gaipf US, Munoz LE, Voll RE, Kalden JR, et al. The low-throughput protein A adsorber: an immune modulatory device. Hypothesis for the mechanism of action in the treatment of rheumatoid arthritis. *Mod Rheumatol*. 2005;15(1):9-18.
95. Poullin P, Announ N, Mugnier B, Guis S, Roudier J, Lefevre P. Protein A-immunoadsorption (Prosorba column) in the treatment of rheumatoid arthritis. *Joint Bone Spine*. 2005;72(2):101-3.
96. Schettler V, de Groot K, Fassbender C, Grützenmacher P, Heigl F, Julius U, et al. Standard der Therapeutischen Apherese 2019. 2019.
97. Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA, Basu N, Cid MC, Ferrario F, et al. 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Arthritis Rheum*. 2013;65(1):1-11.
98. Hoelt D, Kroger K, Grabbe S, Dissemond J. [Thromboangiitis obliterans: an overview]. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2004;2(10):827-32.
99. Mills JL, Porter JM. Buerger's disease (thromboangiitis obliterans). *Ann Vasc Surg*. 1991;5(6):570-2.
100. Olin JW, Young JR, Graor RA, Ruschhaupt WF, Bartholomew JR. The changing clinical spectrum of thromboangiitis obliterans (Buerger's disease). *Circulation*. 1990;82(5 Suppl):lv3-8.
101. Olin JW. Thromboangiitis obliterans (Buerger's disease). *N Engl J Med*. 2000;343(12):864-9.
102. McLoughlin GA, Helsby CR, Evans CC, Chapman DM. Association of HLA-A9 and HLA-B5 with Buerger's disease. *Br Med J*. 1976;2(6045):1165-6.
103. Leu HJ. Buerger's thromboangiitis obliterans. Pathologico-anatomical analysis of 53 cases. *Schweiz Med Wochenschr*. 1985;115(31-32):1080-6.
104. Lee T, Seo JW, Sumpio BE, Kim SJ. Immunobiologic analysis of arterial tissue in Buerger's disease. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2003;25(5):451-7.
105. Kurata A, Machinami R, Schulz A, Fukayama M, Franke FE. Different immunophenotypes in Buerger's disease. *Pathol Int*. 2003;53(9):608-15.
106. Halacheva K, Gulubova MV, Manolova I, Petkov D. Expression of ICAM-1, VCAM-1, E-selectin and TNF-alpha on the endothelium of femoral and iliac arteries in thromboangiitis obliterans. *Acta Histochem*. 2002;104(2):177-84.

107. The European TAO Study Group. Oral iloprost in the treatment of thromboangiitis obliterans (Buerger's disease): a double-blind, randomised, placebo-controlled trial. The European TAO Study Group. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 1998;15(4):300-7.
108. Saha K, Chabra N, Gulati SM. Treatment of patients with thromboangiitis obliterans with cyclophosphamide. *Angiology.* 2001;52(6):399-407.
109. Baumann G, Stangl V, Klein-Weigel P, Stangl K, Laule M, Enke-Melzer K. Successful treatment of thromboangiitis obliterans (Buerger's disease) with immunoabsorption: results of a pilot study. *Clin Res Cardiol.* 2011;100(8):683-90.
110. Klein-Weigel PF, Koning C, Hartwig A, Kruger K, Gutsche-Petrak B, Dreusicke S, et al. [Immunoabsorption in thromboangiitis obliterans: a promising therapeutic option: results of a consecutive patient cohort treated in clinical routine care]. *Zentralbl Chir.* 2012;137(5):460-5.
111. Klein-Weigel PF, Bimmler M, Hempel P, Schopp S, Dreusicke S, Valerius J, et al. G-protein coupled receptor auto-antibodies in thromboangiitis obliterans (Buerger's disease) and their removal by immunoabsorption. *Vasa.* 2014;43(5):347-52.
112. Mohammad AJ. An update on the epidemiology of ANCA-associated vasculitis. *Rheumatology (Oxford, England).* 2020;59(Suppl 3):iii42-iii50.
113. Herlyn K, Buckert F, Gross WL, Reinhold-Keller E. Doubled prevalence rates of ANCA-associated vasculitides and giant cell arteritis between 1994 and 2006 in northern Germany. *Rheumatology (Oxford, England).* 2014;53(5):882-9.
114. Nakazawa D, Masuda S, Tomaru U, Ishizu A. Pathogenesis and therapeutic interventions for ANCA-associated vasculitis. *Nat Rev Rheumatol.* 2019;15(2):91-101.
115. Geetha D, Jefferson JA. ANCA-Associated Vasculitis: Core Curriculum 2020. *Am J Kidney Dis.* 2020;75(1):124-37.
116. Bartůňková Ji, Tesař V, Šedivá A. Diagnostic and pathogenetic role of antineutrophil cytoplasmic autoantibodies. *Clinical Immunology.* 2003;106(2):73-82.
117. Palmer A, Cairns T, Dische F, Gluck G, Gjørstrup P, Parsons V, et al. Treatment of rapidly progressive glomerulonephritis by extracorporeal immunoabsorption, prednisolone and cyclophosphamide. *Nephrol Dial Transplant.* 1991;6(8):536-42.
118. Stegmayr BG, Almroth G, Berlin G, Fehrman I, Kurkus J, Norda R, et al. Plasma exchange or immunoabsorption in patients with rapidly progressive crescentic glomerulonephritis. A Swedish multi-center study. *Int J Artif Organs.* 1999;22(2):81-7.
119. Matic G, Michelsen A, Hofmann D, Winkler R, Tiess M, Schneidewind JM, et al. Three Cases of C-ANCA-Positive Vasculitis Treated with Immunoabsorption: Possible Benefit in Early Treatment. *Therapeutic Apheresis.* 2001;5(1):68-72.
120. 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. *Therapeutic Apheresis and Dialysis.* 2009;13(2):150-6.

121. Esnault VL, Testa A, Jayne DR, Souillou JP, Guenel J. Influence of immunoadsorption on the removal of immunoglobulin G autoantibodies in crescentic glomerulonephritis. *Nephron*. 1993;65(2):180-4.
122. Elliott JD, Lockwood CM, Hale G, Waldmann H. Semi-specific immunoadsorption and monoclonal antibody therapy in ANCA positive vasculitis: experience in four cases. *Autoimmunity*. 1998;28(3):163-71.
123. Welcker M, Helmke K. Immunologic therapy for glomerulonephritis with combined immunoadsorption and IVIG therapy. *Immun Infekt*. 1995;23(4):140-1.
124. Jin S, Wang D, Luo J, Zhang W, Wu M. Diffuse alveolar hemorrhage in a patient with anti-neutrophil cytoplasm antibody-associated vasculitis successfully treated with immunoadsorption combined with methylprednisolone. *Med Clin (Barc)*. 2022;158(3):133-6.
125. McAdoo SP, Pusey CD. Anti-Glomerular Basement Membrane Disease. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2017;12(7):1162-72.
126. Benoit FL, Rulon DB, Theil GB, Doolan PD, Watten RH. Goodpasture's Syndrome: a clinicopathologic entity. *Am J Med*. 1964;37:424-44.
127. Asim M, Akhtar M. Epidemiology, Impact, and Management Strategies of Anti-Glomerular Basement Membrane Disease. *Int J Nephrol Renovasc Dis*. 2022;15:129-38.
128. Cui Z, Zhao MH. Avidity of anti-glomerular basement membrane autoantibodies was associated with disease severity. *Clin Immunol*. 2005;116(1):77-82.
129. Kohda T, Okada S, Hayashi A, Kanzaki S, Ninomiya Y, Taki M, et al. High nephritogenicity of monoclonal antibodies belonging to IgG2a and IgG2b subclasses in rat anti-GBM nephritis. *Kidney Int*. 2004;66(1):177-86.
130. Rovin BH, Adler SG, Barratt J, Bridoux F, Burdge KA, Chan TM, et al. KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Glomerular Diseases. *Kidney International*. 2021;100(4, Supplement):S1-S276.
131. Bygren P, Freiburghaus C, Lindholm T, Simonsen O, Thysell H, Wieslander J. Goodpasture's syndrome treated with staphylococcal protein A immunoadsorption. *Lancet*. 1985;2(8467):1295-6.
132. Biesenbach P, Kain R, Derfler K, Perkmann T, Soleiman A, Benharkou A, et al. Long-term outcome of anti-glomerular basement membrane antibody disease treated with immunoadsorption. *PLoS One*. 2014;9(7):e103568.
133. Dorval G, Lion M, Guerin S, Krid S, Galmiche-Rolland L, Salomon R, et al. Immunoadsorption in Anti-GBM Glomerulonephritis: Case Report in a Child and Literature Review. *Pediatrics*. 2017;140(5).
134. Zhang Y-y, Tang Z, Chen D-m, Gong D-h, Ji D-x, Liu Z-h. Comparison of double filtration plasmapheresis with immunoadsorption therapy in patients with anti-glomerular basement membrane nephritis. *BMC Nephrology*. 2014;15(1):128.
135. Moreso F, Poveda R, Gil-Vernet S, Carreras L, García-Osuna R, Griñó JM, et al. Therapeutic immunoadsorption in Goodpasture disease. *Med Clin (Barc)*. 1995;105(2):59-61.

136. Laczika K, Knapp S, Derfler K, Soleiman A, Hörl WH, Druml W. Immunoabsorption in Goodpasture's syndrome. *American Journal of Kidney Diseases*. 2000;36(2):392-5.
137. Sprenger-Mähr H, Zitt E, Soleiman A, Lhotta K. Successful pregnancy in a patient with pulmonary renal syndrome double-positive for anti-GBM antibodies and p-ANCA^[P]_[SEP]. *Clin Nephrol*. 2019;91(2):101-6.
138. Cacoub P. Overview of cryoglobulins and cryoglobulinemia UpToDate.com. 2021 [zitiert am 06.07.2022]. Abrufbar unter: <https://www.uptodate.com/contents/overview-of-cryoglobulins-and-cryoglobulinemia>.
139. Hellmich B, de Groot K. Kryoglobulinämische Vaskulitis. *Der Nephrologe*. 2012;7(3):209-21.
140. Dammacco F, Lauletta G, Vacca A. The wide spectrum of cryoglobulinemic vasculitis and an overview of therapeutic advancements. *Clin Exp Med*. 2022:1-18.
141. Stefanutti C, Di Giacomo S, Mareri M, De Lorenzo F, D'Alessandri G, Angelico F, et al. Immunoabsorption apheresis (Selesorb) in the treatment of chronic hepatitis C virus-related type 2 mixed cryoglobulinemia. *Transfus Apher Sci*. 2003;28(3):207-14.
142. Stefanutti C, Vivencio A, Di Giacomo S, Labbadia G, Mazza F, D'Alessandri G, et al. Immunoabsorption apheresis and immunosuppressive drug therapy in the treatment of complicated HCV-related cryoglobulinemia. *J Clin Apher*. 2009;24(6):241-6.
143. von Kobyletzki G, Stucker M, Hoffmann K, Pohlau D, Hoffmann V, Altmeyer P. Severe therapy-resistant necrotizing vasculitis associated with hepatitis C virus infection: successful treatment of the vasculitis with extracorporeal immunoabsorption. *Br J Dermatol*. 1998;138(4):718-9.
144. Jiménez Klingberg C, Borberg H, Belac M, Späth P. [Selective adsorption of cryoglobulins from plasma of three patients with mixed type II cryoglobulinemia]. *Beitr Infusionsther Transfusionsmed*. 1994;32:370-3.
145. Liang TJ, Ghany MG. Current and future therapies for hepatitis C virus infection. *N Engl J Med*. 2013;368(20):1907-17.
146. Sarrazin C, Zimmermann T, Berg T, Neumann UP, Schirmacher P, Schmidt H, et al. S3-Leitlinie „Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Hepatitis-C-Virus (HCV) -Infektion“. *Z Gastroenterol*. 2018;56(7):756-838.
147. Witte T. Sjögren's syndrome. *Z Rheumatol*. 2019;78(6):511-7.
148. Qin B, Wang J, Yang Z, Yang M, Ma N, Huang F, et al. Epidemiology of primary Sjögren's syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Ann Rheum Dis*. 2015;74(11):1983-9.
149. Baer AN, Deshmukh US. Pathogenesis of Sjögren's syndrome Uptodate.com. 2019 [zuletzt aktualisiert 10.08.2019, zitiert am 6.10.2020]. Abrufbar unter: <https://www.uptodate.com/contents/pathogenesis-of-sjogrens-syndrome>.
150. Baer AN, Vivino FB. Overview of the management and prognosis of Sjögren's syndrome UptoDate. 2019 [zuletzt aktualisiert am 12.07.2019 zitiert am 12.10.2020]. Abrufbar unter: <https://www.uptodate.com/contents/overview-of-the-management-and-prognosis-of-sjogrens-syndrome>.

151. Böhm M, Dörner T, Knebel F, Bruns A, Jochmann N, Baumann G. Longlasting effects of immunoadsorption in severe Sjögren's syndrome. *Ann Rheum Dis.* 2004;63(2):214-5.
152. Hickstein H, Kulz T, Claus R, Stange J, Schmidt R. Autoimmune-associated congenital heart block: treatment of the mother with immunoadsorption. *Ther Apher Dial.* 2005;9(2):148-53.
153. Braun-Moscovici Y, Furst DE. Plasmapheresis for rheumatic diseases in the twenty-first century: take it or leave it? *Curr Opin Rheumatol.* 2003;15(3):197-204.
154. Christopher-Stine L, Vleugels RA, Amato AA. Clinical manifestations of dermatomyositis and polymyositis in adults UpToDate.com. 2022 [zuletzt aktualisiert am 04.05.2022 zitiert am 30.10.2022]. Aufrufbar unter: <https://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-of-dermatomyositis-and-polymyositis-in-adults>.
155. Balci MA, Donmez S, Saritas F, Bas V, Pamuk ON. The epidemiology of dermatomyositis in northwestern Thrace region in Turkey: epidemiology of dermatomyositis in Turkey. *Rheumatol Int.* 2017;37(9):1519-25.
156. Greenberg SA. Pathogenesis of inflammatory myopathies UpToDate.com. 2022 [zuletzt aktualisiert am 04.05.2022 zitiert am 30.10.2022]. Aufrufbar unter: <https://www.uptodate.com/contents/pathogenesis-of-inflammatory-myopathies>.
157. Wiendl H, Schmidt J, et al. Myositissyndrome, S2k-Leitlinie, 2022; in: Deutsche Gesellschaft für Neurologie (Hrsg.), Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. [zitiert am 30.10.2022]. Aufrufbar unter: www.dgn.org/leitlinien
158. Cobos GA, Femia A, Vleugels RA. Dermatomyositis: An Update on Diagnosis and Treatment. *Am J Clin Dermatol.* 2020;21(3):339-53.
159. Shi H-y, Li X-r, Wei L-q, Peng S-c. Blood purification in two patients with clinically amyopathic dermatomyositis associated with interstitial lung disease with anti-melanoma differentiation-associated gene-5 antibody (MDA-5). *Respiratory Medicine Case Reports.* 2019;28:100896.
160. Sebastiani M, Puccini R, Manfredi A, Manni E, Colaci M, Mattei P, et al. Staphylococcus protein A-based extracorporeal immunoadsorption and thalidomide in the treatment of skin manifestation of dermatomyositis: a case report. *Ther Apher Dial.* 2009;13(3):225-8.
161. Tsokos GC. Systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med.* 2011;365(22):2110-21.
162. Izmirly PM, Parton H, Wang L, McCune WJ, Lim SS, Drenkard C, et al. Prevalence of Systemic Lupus Erythematosus in the United States: Estimates From a Meta-Analysis of the Centers for Disease Control and Prevention National Lupus Registries. *Arthritis Rheumatol.* 2021;73(6):991-6.
163. Symmons DP. Frequency of lupus in people of African origin. *Lupus.* 1995;4(3):176-8.
164. Chung SA, Tian C, Taylor KE, Lee AT, Ortmann WA, Hom G, et al. European population substructure is associated with mucocutaneous manifestations and autoantibody production in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2009;60(8):2448-56.

165. Schur PH, Hahn BH. Epidemiology and pathogenesis of systemic lupus erythematosus Uptodate.com. 2021 [zuletzt aktualisiert 11.08.2021 abgerufen am 08.07.2022]. Aufrufbar unter: <https://www.uptodate.com/contents/epidemiology-and-pathogenesis-of-systemic-lupus-erythematosus>.
166. Kimberly RP. Immune complexes in the rheumatic diseases. *Rheum Dis Clin North Am.* 1987;13(3):583-96.
167. Ter Borg EJ, Horst G, Hummel EJ, Limburg PC, Kallenberg CGM. Measurement of increases in anti-double-stranded dna antibody levels as a predictor of disease exacerbation in systemic lupus erythematosus. *Arthritis & Rheumatism.* 1990;33(5):634-43.
168. Schur PH, Sandson J. Immunologic factors and clinical activity in systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med.* 1968;278(10):533-8.
169. DeGiorgio LA, Konstantinov KN, Lee SC, Hardin JA, Volpe BT, Diamond B. A subset of lupus anti-DNA antibodies cross-reacts with the NR2 glutamate receptor in systemic lupus erythematosus. *Nat Med.* 2001;7(11):1189-93.
170. Lauvsnes MB, Omdal R. Systemic lupus erythematosus, the brain, and anti-NR2 antibodies. *J Neurol.* 2012;259(4):622-9.
171. Schwarting A, Mockel T, Lutgendorf F, Triantafyllias K, Grella S, Boedecker S, et al. Fatigue in SLE: diagnostic and pathogenic impact of anti-N-methyl-D-aspartate receptor (NMDAR) autoantibodies. *Ann Rheum Dis.* 2019.
172. Hirohata S, Tanaka K. Differential expression of antibodies to NMDA receptor in anti-NMDA receptor encephalitis and in neuropsychiatric systemic lupus erythematosus. *Lupus Sci Med.* 2019;6(1):e000359.
173. Dalmau J, Gleichman AJ, Hughes EG, Rossi JE, Peng X, Lai M, et al. Anti-NMDA-receptor encephalitis: case series and analysis of the effects of antibodies. *Lancet Neurol.* 2008;7(12):1091-8.
174. Tay SH, Fairhurst AM, Mak A. Clinical utility of circulating anti-N-methyl-d-aspartate receptor subunits NR2A/B antibody for the diagnosis of neuropsychiatric syndromes in systemic lupus erythematosus and Sjogren's syndrome: An updated meta-analysis. *Autoimmun Rev.* 2017;16(2):114-22.
175. Rahman A, Isenberg DA. Systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med.* 2008;358(9):929-39.
176. Bertsias G, Ioannidis JP, Boletis J, Bombardieri S, Cervera R, Dostal C, et al. EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus. Report of a Task Force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics. *Ann Rheum Dis.* 2008;67(2):195-205.
177. Fanouriakis A, Kostopoulou M, Alunno A, Aringer M, Bajema I, Boletis JN, et al. 2019 update of the EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis.* 2019;78(6):736-45.
178. Fanouriakis A, Kostopoulou M, Cheema K, Anders HJ, Aringer M, Bajema I, et al. 2019 Update of the Joint European League Against Rheumatism and European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association (EULAR/ERA-EDTA) recommendations for the management of lupus nephritis. *Ann Rheum Dis.* 2020;79(6):713-23.

179. El-Habib R, Laville M, Traeger J. Specific adsorption of circulating antibodies by extracorporeal plasma perfusions over antigen coated collagen flat-membranes: applications to systemic lupus erythematosus. *J Clin Lab Immunol.* 1984;15(3):111-7.
180. Traeger J, Laville M, Serres PF, Cronenberger M, Thomas M, Rey MJ, et al. A new device for specific extracorporeal immunoadsorption of anti-DNA antibodies. In vitro and in vivo results. *Ann Med Interne (Paris).* 1992;143 Suppl 1:9-12.
181. Palmer A, Gjorstrup P, Severn A, Welsh K, Taube D. Treatment of systemic lupus erythematosus by extracorporeal immunoadsorption. *Lancet.* 1988;2(8605):272.
182. Higgins RM, Streather CP, Buhler R, Hendry BM. Relapse of systemic lupus erythematosus after extracorporeal immunoadsorption. *Nephron.* 1995;69(2):183.
183. Braun N, Erley C, Klein R, Kotter I, Saal J, Risler T. Immunoadsorption onto protein A induces remission in severe systemic lupus erythematosus. *Nephrol Dial Transplant.* 2000;15(9):1367-72.
184. Braun N, Gutenberger S, Erley CM, Risler T. Immunoglobulin and circulating immune complex kinetics during immunoadsorption onto protein A sepharose. *Transfus Sci.* 1998;19 Suppl:25-31.
185. Braun N, Risler T. Immunoadsorption as a tool for the immunomodulation of the humoral and cellular immune system in autoimmune disease. *Ther Apher.* 1999;3(3):240-5.
186. Griveas I, Sourgounis A, Visvardis G, Zarifis I, Kyriklidou P, Sakellariou G. Immunoadsorption in lupus myocarditis. *Ther Apher Dial.* 2004;8(4):281-5.
187. Harscher S, Rummler S, Oelzner P, Mentzel HJ, Brodhun M, Witte OW, et al. [Selective immunoadsorption in neurologic complications of systemic lupus erythematosus]. *Nervenarzt.* 2007;78(4):441-4.
188. Rummler S, Althaus K, Maak B, Barz D. A case report of successful treatment with immunoadsorption onto protein A in mixed connective tissue disease in childhood. *Ther Apher Dial.* 2008;12(4):337-42.
189. Biesenbach P, Schmaldienst S, Smolen JS, Horl WH, Derfler K, Stummvoll GH. Immunoadsorption in SLE: three different high affinity columns are adequately effective in removing autoantibodies and controlling disease activity. *Atherosclerosis Supplements.* 2009;10(5):114-21.
190. Balint JP, Cochran SK, Jones FR. Modulation of idiotypic and antiidiotypic immunoglobulin G responses in an immune thrombocytopenic purpura patient as a consequence of extracorporeal protein A immunoadsorption. *Artif Organs.* 1995;19(6):496-9.
191. Schmaldienst S, Mullner M, Goldammer A, Spitzauer S, Banyai S, Horl WH, et al. Intravenous immunoglobulin application following immunoadsorption: benefit or risk in patients with autoimmune diseases? *Rheumatology (Oxford, England).* 2001;40(5):513-21.
192. Dittrich E, Schmaldienst S, Langer M, Jansen M, Horl WH, Derfler K. Immunoadsorption and plasma exchange in pregnancy. *Kidney Blood Press Res.* 2002;25(4):232-9.

193. Schmaldienst S, Jansen M, Hollenstein U, Graninger W, Regele H, Horl WH, et al. Treatment of systemic lupus erythematosus by immunoadsorption in a patient suffering from tuberculosis. *Am J Kidney Dis.* 2002;39(2):415-8.
194. Graninger M, Schmaldienst S, Derfler K, Graninger WB. Immunoadsorption therapy (therasorb) in patients with severe lupus erythematosus. *Acta Med Austriaca.* 2002;29(1):26-9.
195. Lhotta K, Würzner R, Rosenkranz AR, Beer R, Rudisch A, Neumair F, et al. Cerebral vasculitis in a patient with hereditary complete C4 deficiency and systemic lupus erythematosus. *Lupus.* 2004;13(2):139-41.
196. Stummvoll GH, Aringer M, Smolen JS, Schmaldienst S, Jimenez-Boj E, Horl WH, et al. IgG immunoadsorption reduces systemic lupus erythematosus activity and proteinuria: a long term observational study. *Ann Rheum Dis.* 2005;64(7):1015-21.
197. Stummvoll GH, Schmaldienst S, Smolen JS, Derfler K, Biesenbach P. Lupus nephritis: prolonged immunoadsorption (IAS) reduces proteinuria and stabilizes global disease activity. *Nephrol Dial Transplant.* 2012;27(2):618-26.
198. Willeke P, Schluter B, Schotte H, Erren M, Mickholz E, Domschke W, et al. Increased frequency of GM-CSF secreting PBMC in patients with active systemic lupus erythematosus can be reduced by immunoadsorption. *Lupus.* 2004;13(4):257-62.
199. Hauser AC, Hauser L, Pabinger-Fasching I, Quehenberger P, Derfler K, Horl WH. The course of anticardiolipin antibody levels under immunoadsorption therapy. *Am J Kidney Dis.* 2005;46(3):446-54.
200. Kronbichler A, Frank R, Kirschfink M, Szilágyi Á, Csuka D, Prohászka Z, et al. Efficacy of eculizumab in a patient with immunoadsorption-dependent catastrophic antiphospholipid syndrome: a case report. *Medicine (Baltimore).* 2014;93(26):e143.
201. Rech J, Hueber AJ, Kallert S, Requadt C, Kalden JR, Schulze-Koops H. Immunoadsorption and CD20 antibody treatment in a patient with treatment resistant systemic lupus erythematosus and preterminal renal insufficiency. *Ann Rheum Dis.* 2006;65(4):552-3.
202. Rech J, Kallert S, Hueber AJ, Requadt C, Kalden JR, Schulze-Koops H. Combination of immunoadsorption and CD20 antibody therapy in a patient with mixed connective tissue disease. *Rheumatology (Oxford, England).* 2006;45(4):490-1.
203. Pfueller B, Wolbart K, Bruns A, Burmester GR, Hiepe F. Successful treatment of patients with systemic lupus erythematosus by immunoadsorption with a C1q column: a pilot study. *Arthritis Rheum.* 2001;44(8):1962-3.
204. Berner B, Scheel AK, Schettler V, Hummel KM, Reuss-Borst MA, Muller GA, et al. Rapid improvement of SLE-specific cutaneous lesions by C1q immunoadsorption. *Ann Rheum Dis.* 2001;60(9):898-9.
205. Schneider M, Berning T, Waldendorf M, Glaser J, Gerlach U. Immunoadsorbent plasma perfusion in patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol.* 1990;17(7):900-7.

206. Taniguchi Y, Yorioka N, Okushin S, Oda H, Usui K, Yamakido M. Usefulness of immunoadsorption therapy for systemic lupus erythematosus associated with transverse myelitis. A case report. *Int J Artif Organs*. 1995;18(12):799-801.
207. Maeshima E, Yamada Y, Kodama N, Mune M, Yukawa S. Successful pregnancy and delivery in a case of systemic lupus erythematosus treated with immunoadsorption therapy and cyclosporin A. *Scand J Rheumatol*. 1999;28(1):54-7.
208. Viertel A, Weidmann E, Wigand R, Geiger H, Mondorf UF. Treatment of severe systemic lupus erythematosus with immunoadsorption and intravenous immunoglobulins. *Intensive Care Med*. 2000;26(6):823-4.
209. Sugimoto K, Yamaji K, Yang KS, Kanai Y, Tsuda H, Hashimoto H. Immunoadsorption plasmapheresis using a phenylalanine column as an effective treatment for lupus nephritis. *Ther Apher Dial*. 2006;10(2):187-92.
210. Loo C-Y, Mohamed Said MS, Mohd R, Abdul Gafor AH, Saidin R, Halim NA, et al. Immunoadsorption and plasmapheresis are equally efficacious as adjunctive therapies for severe lupus nephritis. *Transfusion and Apheresis Science*. 2010;43(3):335-40.
211. Huang J, Song G, Yin Z, He W, Zhang L, Kong W, et al. Rapid reduction of antibodies and improvement of disease activity by immunoadsorption in Chinese patients with severe systemic lupus erythematosus. *Clin Rheumatol*. 2016;35(9):2211-8.
212. Yamaji K, Kim YJ, Tsuda H, Takasaki Y. Long-term clinical outcomes of synchronized therapy with plasmapheresis and intravenous cyclophosphamide pulse therapy in the treatment of steroid-resistant lupus nephritis. *Ther Apher Dial*. 2008;12(4):298-305.
213. Suzuki K, Hara M, Harigai M, Ishizuka T, Hirose T, Matsuki Y, et al. Continuous removal of anti-DNA antibody, using a new extracorporeal immunoadsorption system, in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 1991;34(12):1546-52.
214. Matsuki Y, Suzuki K, Kawakami M, Ishizuka T, Kawaguchi Y, Hidaka T, et al. High-avidity anti-DNA antibody removal from the serum of systemic lupus erythematosus patients by adsorption using dextran sulfate cellulose columns. *J Clin Apher*. 1996;11(1):30-5.
215. Suzuki K, Matsuki Y, Hidaka T, Ishizuka T, Kawakami M, Takata S, et al. Anti-DNA antibody kinetics following selective removal by adsorption using dextran sulphate cellulose columns in patients with systemic lupus erythematosus. *J Clin Apher*. 1996;11(1):16-22.
216. Suzuki K, Taman J, Matsuki Y, Hidaka T, Ishizuka T, Kawakami M, et al. Anti-dsDNA antibody kinetics during in vivo apheresis in systemic lupus erythematosus patients and in an in vitro apheresis model. *J Clin Apher*. 1996;11(4):211-6.
217. Funauchi M, Ikoma S, Enomoto H, Ohno M, Kinoshita K, Horiuchi A, et al. High-affinity anti-DNA antibody parallels clinical course of immunoadsorption therapy for systemic lupus erythematosus. *Intern Med*. 1996;35(5):367-72.
218. Tokuda M, Inoh M, Akashi Y, Seto K, Kurata N, Takahara J. Randomized open trial to elucidate the effect of immunoadsorption of anti-DNA antibodies in SLE patients. *Jpn J Apheresis*. 1997;16(1):183-4.

219. Matsuki Y, Suzuki K, Kawakami M, Ishizuka T, Hidaka T, Nakamura H. Adsorption of anaphylatoxins from the plasma of systemic lupus erythematosus patients using dextran sulfate cellulose columns. *J Clin Apher.* 1998;13(3):108-13.
220. Matsuki Y, Hidaka T, Matsumoto M, Fukushima K, Suzuki K. Systemic lupus erythematosus demonstrating serum anti-GM1 antibody, with sudden onset of drop foot as the initial presentation. *Intern Med.* 1999;38(9):729-32.
221. Nakamura Y, Yoshida K, Itoh S, Kanai Y, Tsuda H, Hashimoto H, et al. Immunoabsorption plasmapheresis as a treatment for pregnancy complicated by systemic lupus erythematosus with positive antiphospholipid antibodies. *Am J Reprod Immunol.* 1999;41(5):307-11.
222. Suzuki K. The role of immunoabsorption using dextran-sulfate cellulose columns in the treatment of systemic lupus erythematosus. *Ther Apher.* 2000;4(3):239-43.
223. Stefanutti C, Vivencio A, Di Giacomo S, Mareri M, Ceccarelli F, Valesini G. Cyclophosphamide and immunoabsorption apheresis treatment of lupus nephritis nonresponsive to drug therapy alone. *BioDrugs.* 2005;19(2):129-33.
224. Braun N, Junger M, Klein R, Gutenberger S, Guagnin M, Risler T. Dextran sulfate (Selesorb) plasma apheresis improves vascular changes in systemic lupus erythematosus. *Ther Apher.* 2002;6(6):471-7.
225. Funauchi M, Ikoma S, Imada A, Kanamaru A. Combination of immunoabsorption therapy and high-dose methylprednisolone in patients with lupus nephritis; possible indications in patients with early stage. *J Clin Lab Immunol.* 1997;49(2):47-57.
226. Willeke P, Schotte H, Erren M, Schluther B, Mickholz E, Domschke W, et al. Concomitant reduction of disease activity and IL-10 secreting peripheral blood mononuclear cells during immunoabsorption in patients with active systemic lupus erythematosus. *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand).* 2002;48(3):323-9.
227. Ross S, Benz K, Sauerstein K, Amann K, Dotsch J, Dittrich K. Unexpected recovery from longterm renal failure in severe diffuse proliferative lupus nephritis. *BMC Nephrol.* 2012;13:81.
228. Maruoka M, Tsunoda S, Furukawa T, Honda O, Yoshikawa T, Fujita K, et al. [A case of HELLP syndrome at 34w-pregnancy with systemic lupus erythematosus and antiphospholipid antibody syndrome; Importance of measurement of VW factor]. *Nihon Rinsho Meneki Gakkai Kaishi.* 2015;38(2):121-6.
229. Karasawa K, Ogura S, Takabe T, Miyabe Y, Iwabuchi Y, Akiyama K, et al. Successful Treatment with Belimumab in a Patient with Refractory Systemic Lupus Erythematosus after Initiation of Hemodialysis: Considering the Synergistic Effect of Belimumab and Immunological Burn-Out Phenomenon in End-Stage Renal Disease Patients on Hemodialysis. *Blood Purif.* 2022;51(2):182-8.
230. Lewis EJ, Hunsicker LG, Lan SP, Rohde RD, Lachin JM. A controlled trial of plasmapheresis therapy in severe lupus nephritis. The Lupus Nephritis Collaborative Study Group. *N Engl J Med.* 1992;326(21):1373-9.
231. Bortolati M, Marson P, Chiarelli S, Tison T, Facchinetti M, Gervasi MT, et al. Case reports of the use of immunoabsorption or plasma exchange in high-risk

- pregnancies of women with antiphospholipid syndrome. *Ther Apher Dial.* 2009;13(2):157-60.
232. Bontadi A, Ruffatti A, Marson P, Tison T, Tonello M, Hoxha A, et al. Plasma exchange and immunoabsorption effectively remove antiphospholipid antibodies in pregnant patients with antiphospholipid syndrome. *J Clin Apher.* 2012;27(4):200-4.
 233. Ruffatti A, Favaro M, Brucato A, Ramoni V, Facchinetti M, Tonello M, et al. Apheresis in high risk antiphospholipid syndrome pregnancy and autoimmune congenital heart block. *Transfus Apher Sci.* 2015;53(3):269-78.
 234. Ruffatti A, Favaro M, Hoxha A, Zambon A, Marson P, Del Ross T, et al. Apheresis and intravenous immunoglobulins used in addition to conventional therapy to treat high-risk pregnant antiphospholipid antibody syndrome patients. A prospective study. *J Reprod Immunol.* 2016;115:14-9.
 235. Angelillo-Scherrer A, Mansouri Taleghani B, Förger F, Baerlocher GM, Pabst T, Pöllinger A, et al. Immunoabsorption and autologous transplantation for life-threatening primary antiphospholipid syndrome. *Blood Advances.* 2019;3(17):2664-7.
 236. Colpo A, Marson P, Pavanello F, Tison T, Gervasi MT, Zambon A, et al. Therapeutic apheresis during pregnancy: A single center experience. *Transfus Apher Sci.* 2019;58(5):652-8.
 237. Claus R, Hickstein H, Kulz T, Lenschow U, Meiske D, Kotitschke A, et al. Identification and management of fetuses at risk for, or affected by, congenital heart block associated with autoantibodies to SSA (Ro), SSB (La), or an HsEg5-like autoantigen. *Rheumatol Int.* 2006;26(10):886-95.
 238. Nadler SB, Hidalgo JH, Bloch T. Prediction of blood volume in normal human adults. *Surgery.* 1962;51(2):224-32.
 239. Alldred A, Emery P. Leflunomide: a novel DMARD for the treatment of rheumatoid arthritis. *Expert Opin Pharmacother.* 2001;2(1):125-37.
 240. DGRh. Therapieinformationsbogen für Ärzte Adalimumab Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie; 2017.
 241. Shah AA, Cappelli L. Malignancy and rheumatic disorders Uptodate.com. 2022 [zuletzt aktualisiert 03.03.2022 zitiert am 17.10.2022]. Aufrufbar unter: <https://www.uptodate.com/contents/malignancy-and-rheumatic-disorders>.
 242. Lopez-Olivo MA, Colmegna I, Karpes Matusevich AR, Qi SR, Zamora NV, Sharma R, et al. Systematic Review of Recommendations on the Use of Disease-Modifying Antirheumatic Drugs in Patients With Rheumatoid Arthritis and Cancer. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2020;72(3):309-18.
 243. Nand S. Therapeutic apheresis in malignancy. *Ther Apher.* 1997;1(1):29-32.
 244. Batchelor TT, Platten M, Hochberg FH. Immunoabsorption therapy for paraneoplastic syndromes. *J Neurooncol.* 1998;40(2):131-6.
 245. Sakae H, Mawatari S, Oda K, Tabu K, Kumagai K, Mizuno K, et al. A case of autoimmune hepatitis with thymoma and myasthenia gravis. *Clin J Gastroenterol.* 2022;15(4):765-70.
 246. Ishikawa S, Takei Y, Tokunaga S, Motomura M, Nakao Y, Hanyu N. Response to immunoabsorption and steroid therapies in a patient with carcinomatous

- Lambert-Eaton myasthenia syndrome accompanied by disturbed consciousness. *Rinsho Shinkeigaku*. 2000;40(5):459-63.
247. Krupp LB, LaRocca NG, Muir J, Steinberg AD. A study of fatigue in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*. 1990;17(11):1450-2.
248. Danoff-Burg S, Friedberg F. Unmet needs of patients with systemic lupus erythematosus. *Behavioral medicine (Washington, DC)*. 2009;35(1):5-13.
249. Scheibenbogen C, Loebel M, Freitag H, Krueger A, Bauer S, Antelmann M, et al. Immunoabsorption to remove ss2 adrenergic receptor antibodies in Chronic Fatigue Syndrome CFS/ME. *PLoS One*. 2018;13(3):e0193672.
250. Tölle M, Freitag H, Antelmann M, Hartwig J, Schuchardt M, van der Giet M, et al. Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome: Efficacy of Repeat Immunoabsorption. *J Clin Med*. 2020;9(8).
251. Arnaud L, Gavand P-E, Amoura Z, Blaison G, Voll R, Schwartzing A, et al. AB0593 Predictors of fatigue and severe fatigue in a large multicenter international cohort of patients with systemic lupus erythematosus: the fatilup study. 2018;77(Suppl 2):1449-.
252. Pepys MB, Hirschfield GM. C-reactive protein: a critical update. *J Clin Invest*. 2003;111(12):1805-12.
253. Matthecka S, Brunner P, Hähnel B, Kunze R, Vogt B, Sheriff A. PentraSorb C-Reactive Protein: Characterization of the Selective C-Reactive Protein Adsorber Resin. *Ther Apher Dial*. 2019;23(5):474-81.
254. Ries W, Heigl F, Garlichs C, Sheriff A, Torzewski J. Selective C-Reactive Protein-Apheresis in Patients. *Ther Apher Dial*. 2019;23(6):570-4.
255. Kojima S, Shida M, Yokoyama H. Changes in C-reactive protein plasma levels during low-density lipoprotein apheresis. *Ther Apher Dial*. 2003;7(4):431-4.
256. Otto C, Geiss HC, Empen K, Parhofer KG. Long-term reduction of C-reactive protein concentration by regular LDL apheresis. *Atherosclerosis*. 2004;174(1):151-6.
257. Kobayashi S, Oka M, Moriya H, Maesato K, Okamoto K, Ohtake T. LDL-apheresis reduces P-Selectin, CRP and fibrinogen - possible important implications for improving atherosclerosis. *Ther Apher Dial*. 2006;10(3):219-23.
258. Hiepe F, Schössler W, Apostoloff E, Precht K. Development of a C1q-adsorbent for the selective removal of circulating immune complexes. *Biomater Artif Cells Artif Organs*. 1990;18(4):529-34.
259. Dogan Onugoren M, Golombeck KS, Bien C, Abu-Tair M, Brand M, Bulla-Hellwig M, et al. Immunoabsorption therapy in autoimmune encephalitides. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2016;3(2):e207.
260. Yang Y, Zhang B, Li M, Li J. Successful treatment with immunoabsorption therapy in four patients with severe and refractory anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis. *J Clin Apher*. 2021;36(6):886-92

13 Danksagung

Hiermit möchte ich mich bei meinem Doktorvater und Betreuer ... für die Möglichkeit bedanken, dieses Thema zu bearbeiten und stets mit Rat zur Seite stand.

Ich möchte mich zudem bei ... sowie dem Team der Studienambulanz des Rheumazentrums Rheinland-Pfalz, insbesondere ..., für die freundliche Unterstützung bei der Recherche der Patientengeschichten bedanken.

Außerdem gilt mein Dank dem Team des Transfusionszentrums am Rheumazentrum Rheinland-Pfalz und ganz besonders ... für die geduldige Hilfe bei der Suche nach allen Protokollen der Immunadsorption sowie der Demonstration und Erläuterung der praktischen Durchführung der Immunadsorption.

Mein Dank gilt des Weiteren ... vom Institut für medizinische Biometrie, Epidemiologie und Informatik (IMBEI) Mainz für die hilfreichen Tipps und Hinweise bei der statistischen Analyse.

Außerdem möchte ich mich bei meiner Familie und meinen Freunden für die anhaltende Unterstützung und Motivation während meines Studiums bedanken, ohne die das Studium und diese Arbeit nicht möglich gewesen wären.

14 Lebenslauf

Matthias Ehl