



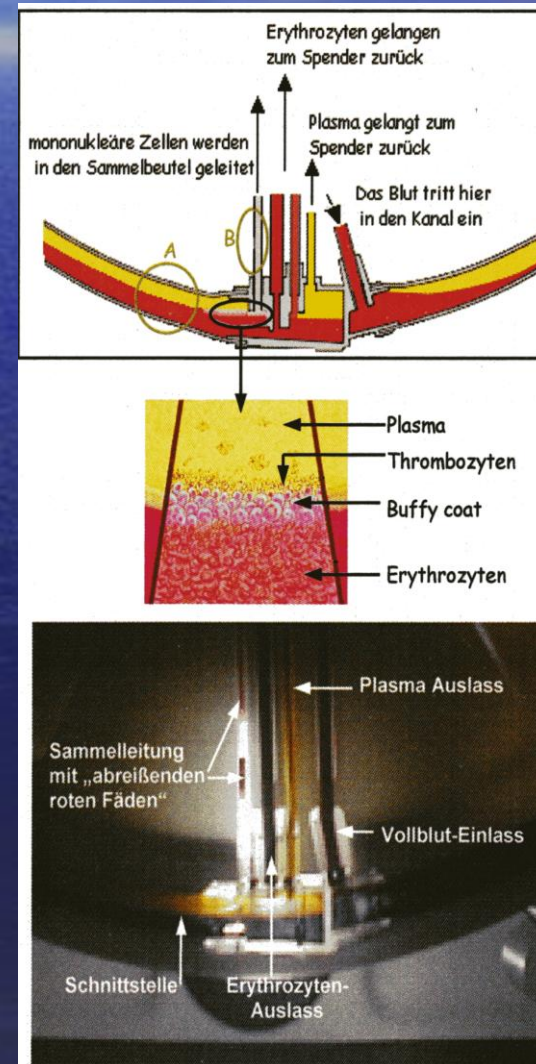
Therapeutische Apherese

Therapeutische Apherese

Indikationskategorisierung

- gemäß den Richtlinien der American Association of Blood Banks (AABB) Kategorie I-IV:
 - **Kategorie I: TA als 1. Wahl international akzeptiert,**
 - randomisierte Studien vorhanden
 - **Kategorie II: TA allgemein akzeptiert meist als adjuvante Therapie,**
 - vereinzelte randomisierte Studien vorhanden
 - **Kategorie III: TA als ultima ratio Therapie beim Versagen konventioneller Therapie,**
 - keine evidenzbasierten Studien vorhanden
 - **Kategorie IV: TA Benefit umstritten**
 - Studienlage kontrovers

Zellseparator: Cobe spectra Schnittstelle



Therapeutische Apherese

Zellseparation

Plasmaseparation

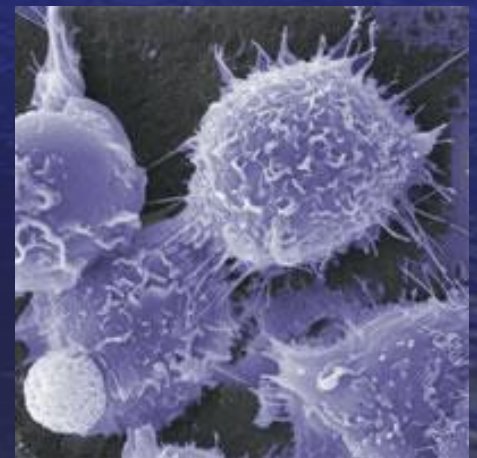
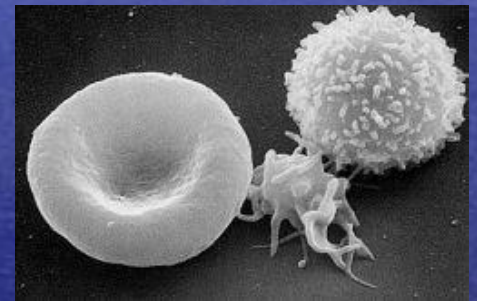
Therapeutische Apherese Zellseparation

Erythrozytendepletion

Thrombozytendepletion

Leukozytendepletion

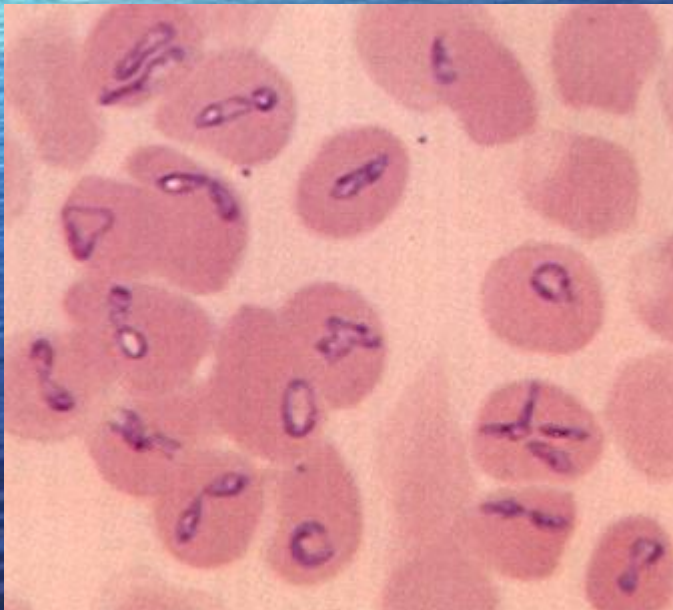
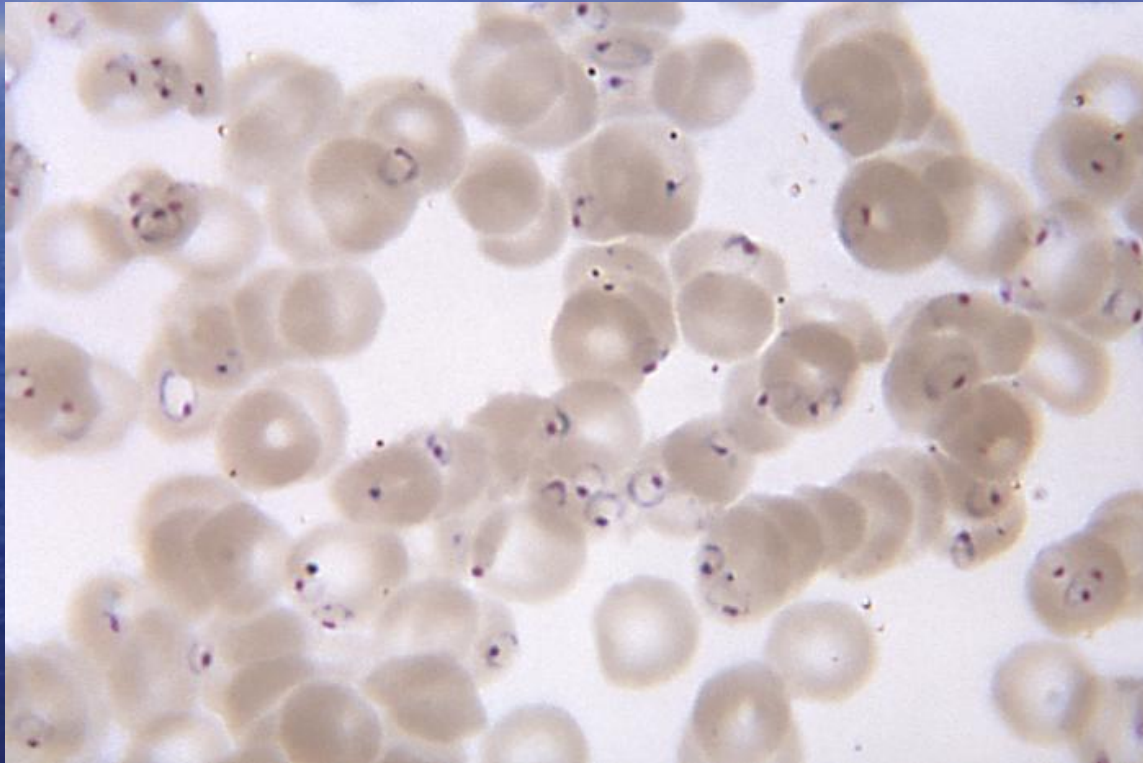
Stammzellseparation



Zellseparation

Erythrozytenaustausch

- Babesiose
- >10% mit
 - Babesia microti
 - Babesia divergens

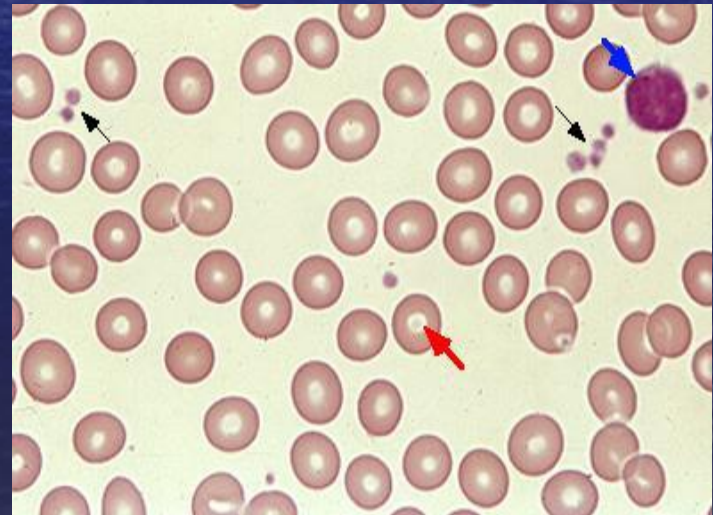
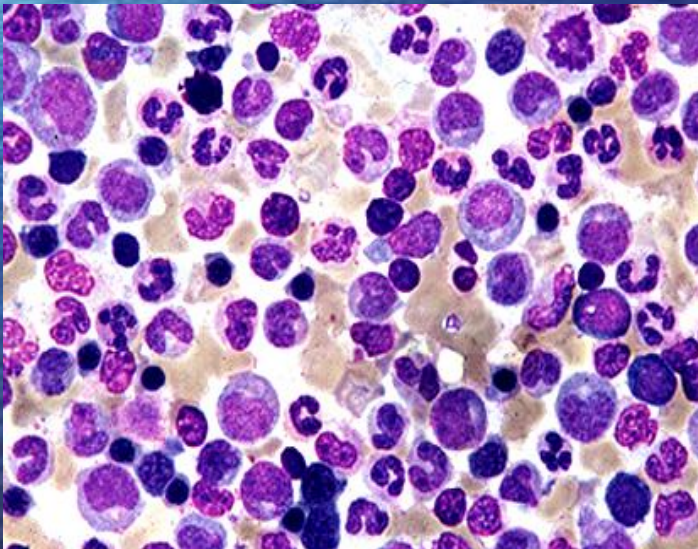


- Malaria tropica
- >30% Plasmodiumbefall

Zellseparation

Leukozytendepletion

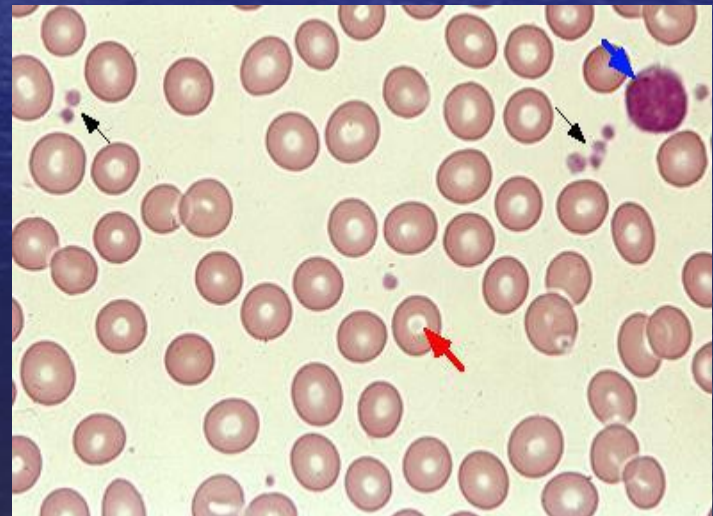
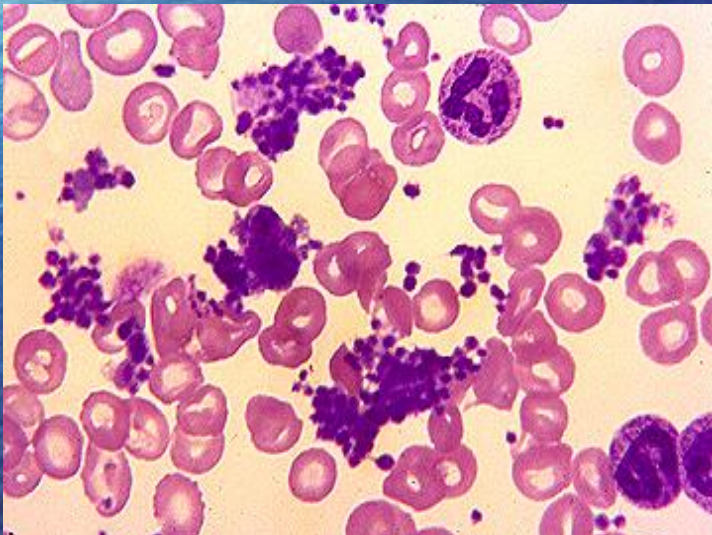
- zelluläres Hyperviskositätssyndrom durch Leukocytose
- Verhinderung des Tumorlyse Syndrom – Kategorie I



Zellseparation

Thrombozytendepletion

- zelluläres Hyperviskositätssyndrom durch Thrombocytose >1 Mio/ul
 - Kategorie I



Therapeutische Apherese Plasmaseparation

- **Plasmapherese (PL)**
- **Plasmaaustausch (PA)**
- **Immunoabsorption (IA)**

Plasmaseparation: Plasmapherese

- **Austausch von 70-80% PV gegen HA 5%**

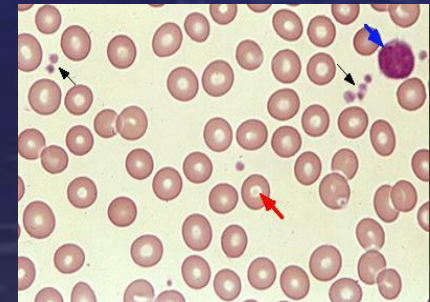
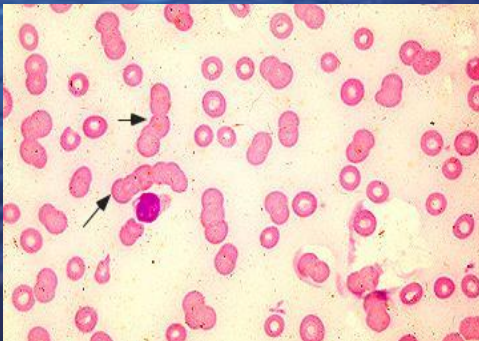
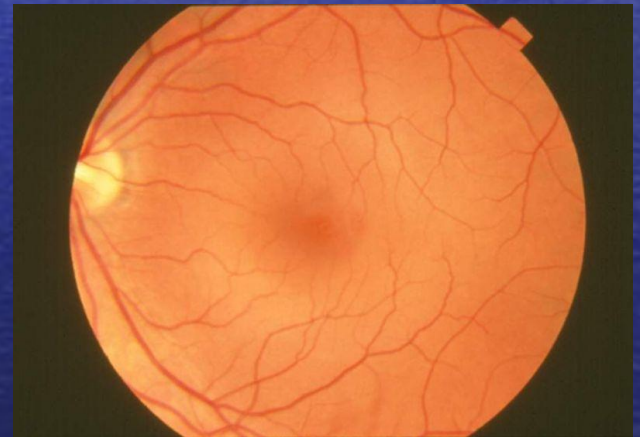
Vorteil

- **Hocheffiziente Depletion von IgM**
- **Gute Elimination von Paraproteinen**
- **Gute Cytokinabsenkung**

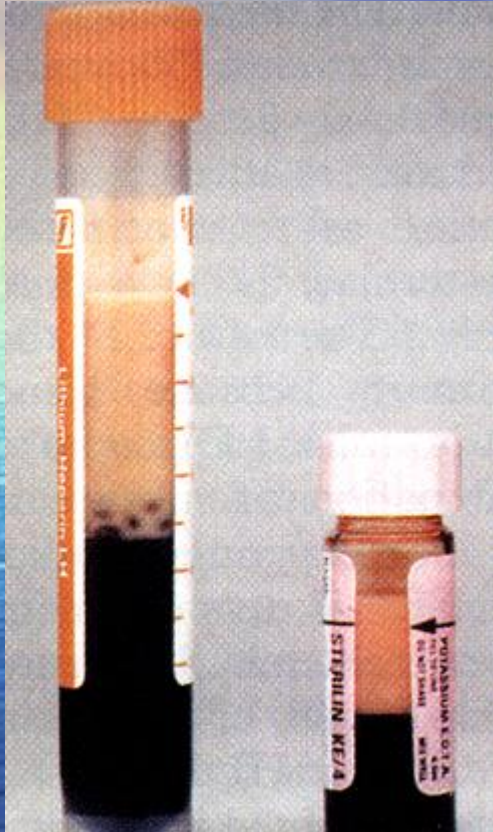
Nachteil

- **Unspezifisches Verfahren**
- **Unzureichende Depletion von cIK und Auto-AK bsd IgG**
- **Schwankung im Medikamentenspiegel**
- **Verlust an Gerinnungs- und Komplementfaktoren**

Plasmapherese M. Waldenström



Plasmapherese Hypertriglyceridämie



- Klinik:
Oberbauchschmerzen
Triglyceride: 8000 mg/dl
(<350)
Amylase 210 mg/dl (<120)



Plasmapherese

Intoxikation

- **Intoxikationen mit Medikamenten mit hoher Eiweißbindung:**
 - Schilddrüsenhormone
 - Dipyramidol
 - Quinidine
 - Imipramin
 - Propanolol
 - Chlorpromazin
- Pilzvergiftung mit Knollenblätterpilz



Plasmapherese

Weitere neurologische Indikationen

- IgM oder infektass. Autoimmunerkrankungen
 - Akutes und chronisches Guillain Barre Syndrom (Kategorie I)
 - Akut demyelinisierende Enzephalitis (Kategorie I)
- Cytokin betonte Autoimmunerkrankung
 - Multiple Sklerose (Kategorie II)
- Paraproteinämie induzierte Erkrankungen
 - Paraproteinämie induzierte Polyneuropathie (Kategorie I)

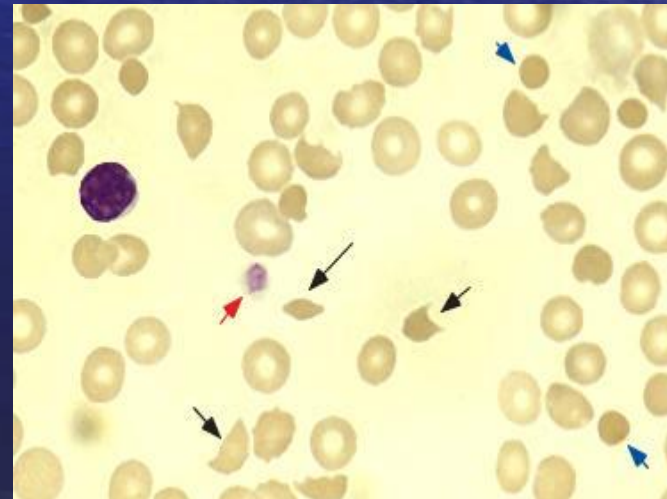
Plasmaseparation: Plasmaaustausch

- Austausch des gesamten PV gegen Frischplasma
- **Nachteile**
 - Unspezifisches Verfahren
 - Allergische Reaktionen in 21%
 - Potentielles Infektionsrisiko
 - 1:63.000 Hep B, 1:103.000 Hep C, 1:493.000 HIV
 - Citratreaktionen
 - Metabolische Alkalose
 - Hypokaliämie
- Mortalität 0,03-0,05%

Indikation Plasmaaustausch

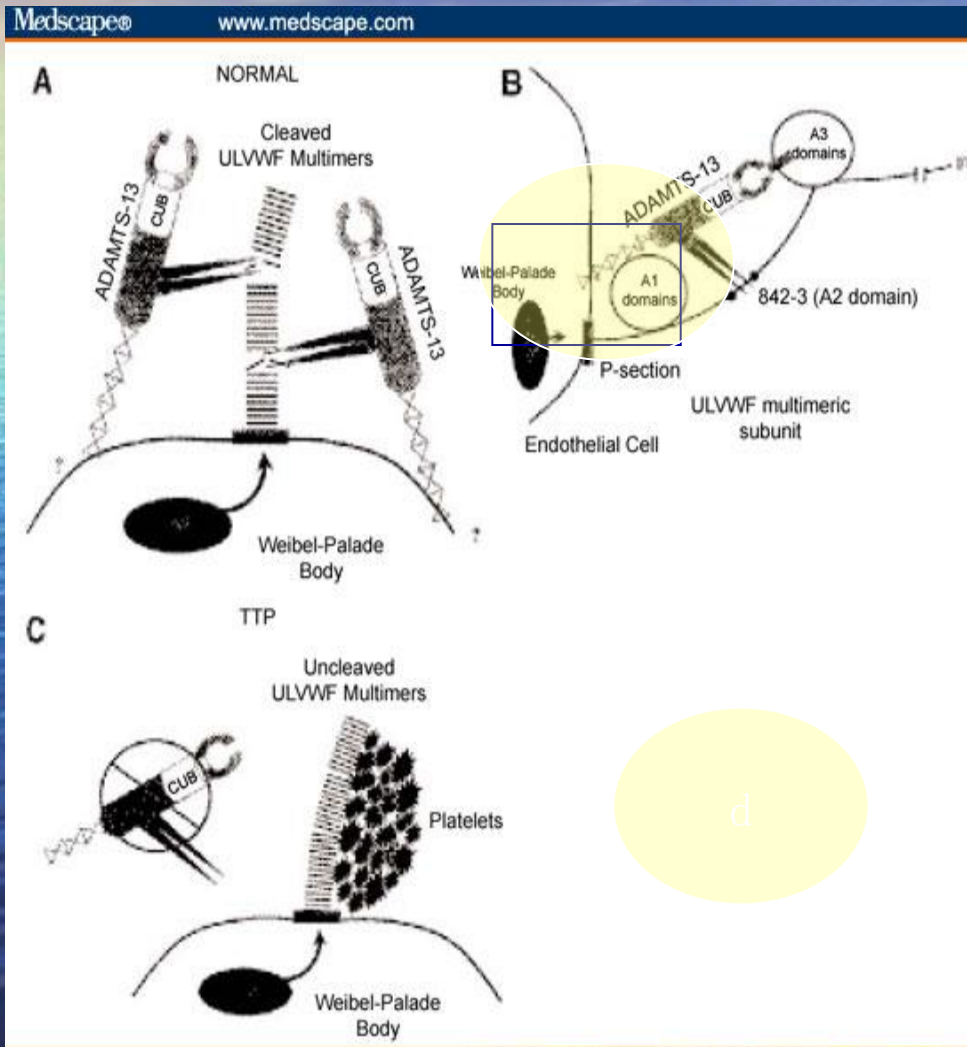
Thrombotisch Thrombocytopenische Purpura TTP

- Schwere Hämolyse, Coombs negativ
- Thrombopenie
- Neurologische Symptomatik



ADAMTS-13

vWF/FVIII Interaktion



**Thrombotisch
Thrombocytopenische
Purpura**

Mortalität ohne PA 90%
(Kategorie I)

kurativer Ansatz bei
frühzeitiger und prompter
Therapie

Plasmaseparation: Immunoabsorption

Spezifische extrakorporale Therapie, bei der aus dem zuvor separierten Plasma weitere Bestandteile adsorbiert werden.

Vorteile:

- Hochselektives Verfahren
- Kein Infektionsrisiko
- Erhaltene Medikamenteneffizienz
- Citratreaktionen minimalisiert

Nachteil:

**Das Pathogen muß
ein intakter
IgG Autoantikörper sein**

Apheresis Unit Life 18

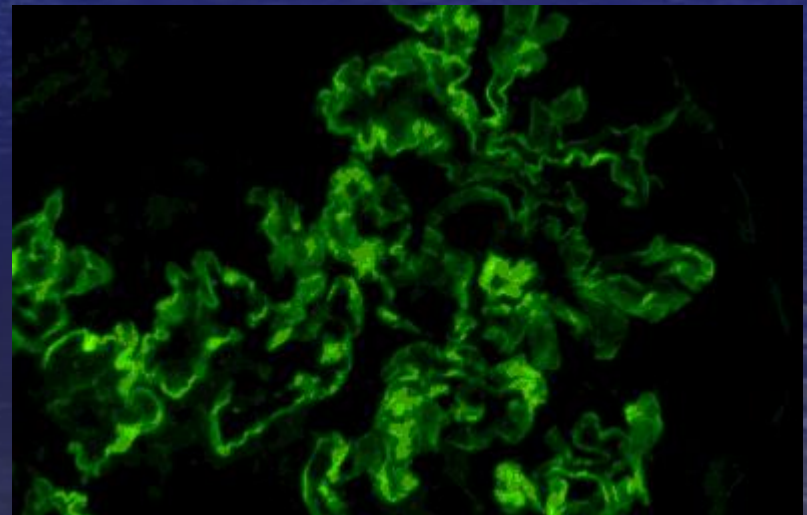


- 100 ml
- Binding capacity: 1gr. Ig/ cycle
- More than 20 treatments

Antikörperbasiert
Protein A basiert

Immunoabsorption Nephrologie

- Goodpasture Syndrome
 - Antikörper gegen $\alpha 3$ Kette Kollagen der Basalmembran
- Klinik: RPGN und Hämoptysie (Kategorie I)
Kombination mit Prednison und Cyclophosphamid

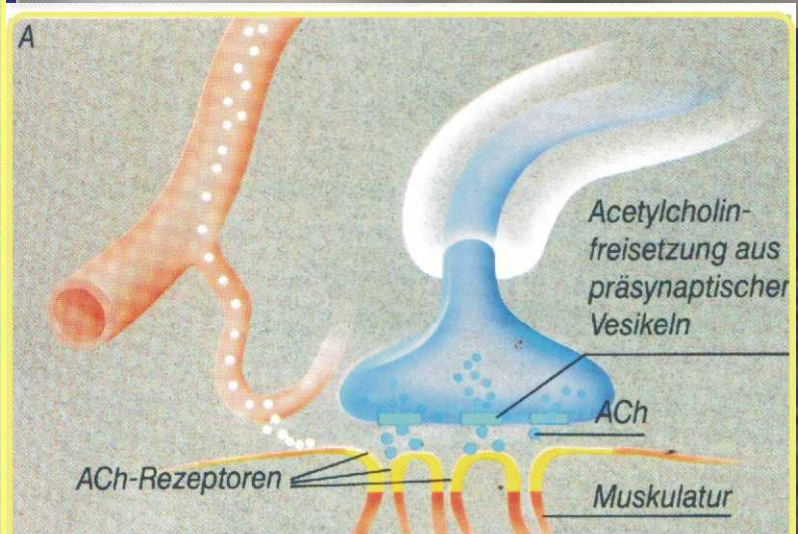
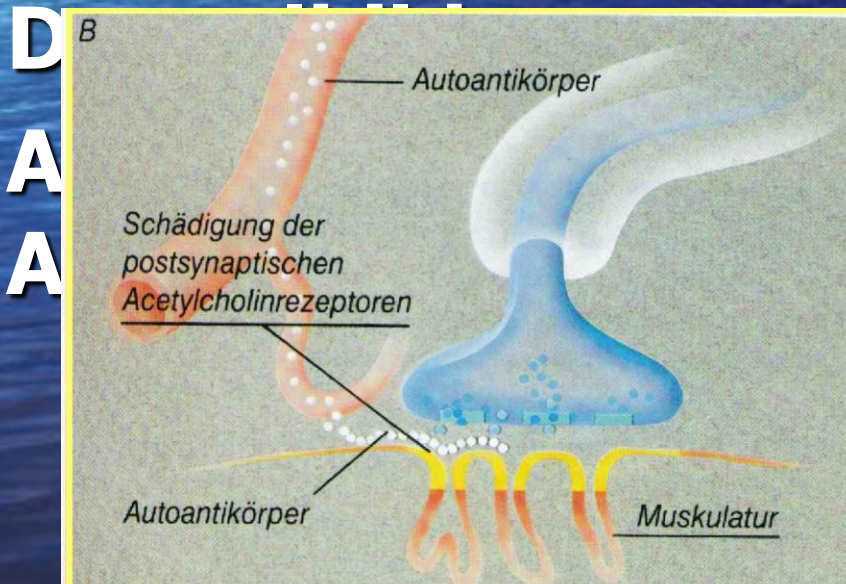


Neurologie

Immunoabsorption



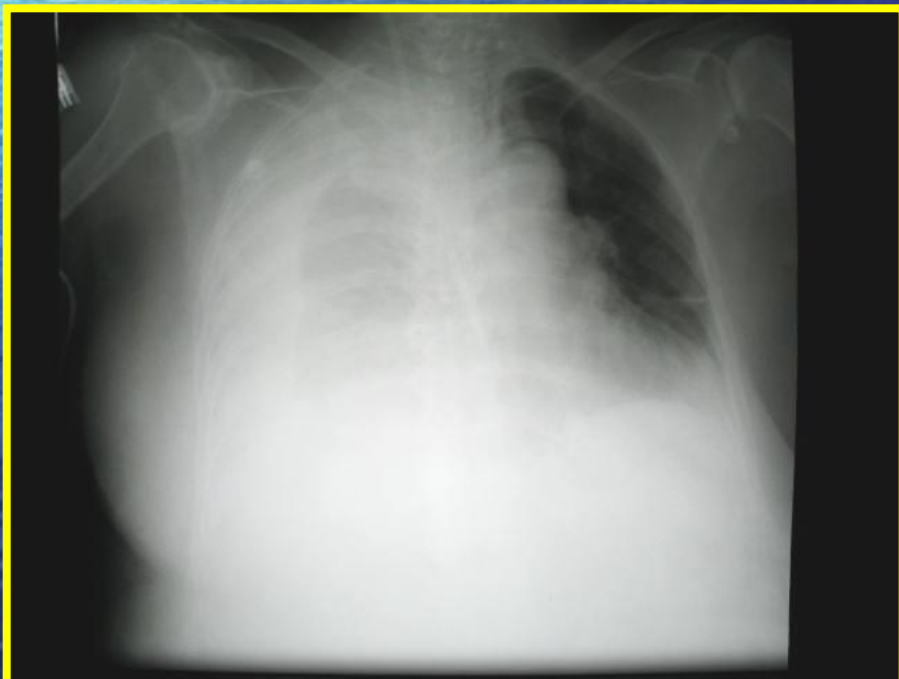
- **Myasthenia Gravis**
- **Klinik: Progressive**
- aller motorischen M**
- Atemlähmung, Schluck**



Hämatologie

Immunoabsorption IgG

- Erworbene Hemmkörperhämophilie A
- Antikörpervermittelte Deaktivierung des FVIII
- Hämophile Gerinnungssituation



Immunmodulatorisches Therapiekonzept: Das Bonn Protokoll

- **Immunoabsorption**
 - (2.5 bis 3 fache Plasmavolumina Tag 1 - 5) zur Antikörperdepletion
- **Faktor VIII Substitution**
 - 100-200 IU /kg KG
- **Immunsuppressive Therapie**
 - Prednisolon (1mg/kg KG)
 - Cyclophosphamid (2mg/kg KG)
- **Outcome: Heilung in 90% der Fälle**
- **kurativer Ansatz**
da Immunmodulation in vivo denn:
 - **Hohe Dosen des intakten Antigens hemmen FVIII spezifische autoreaktive antikörperproduzierende Memory B Zellen (Anergie) oder lösen sogar eine Apoptose dieser Zellen aus**

Transplantation

Immunoabsorption

- Antikörper vermittelte vaskuläre Transplantatabstoßung (Kategorie II)
- ABO Inkompatibilität (Kategorie I)
 - **SAT.1: Blutgruppen-inkompatible Nierentransplantation bei einem 8-jährigen Mädchen - unterstützt durch Immunadsorption - an der Medizinischen Hochschule Hannover** - Filmbeitrag vom 25. Oktober 2004
 - **RTL-West: Immunadsorption bei Blutgruppen-inkompatibler Nierentransplantation** - Filmbeitrag vom 4. Dezember 2006
- Risikopatienten mit hochtitrigen HLA AK (Kategorie I)
- Einsatz immer nur in Kombination mit immunsuppressiver Therapie

Immunoabsorption

LDL Apheresese

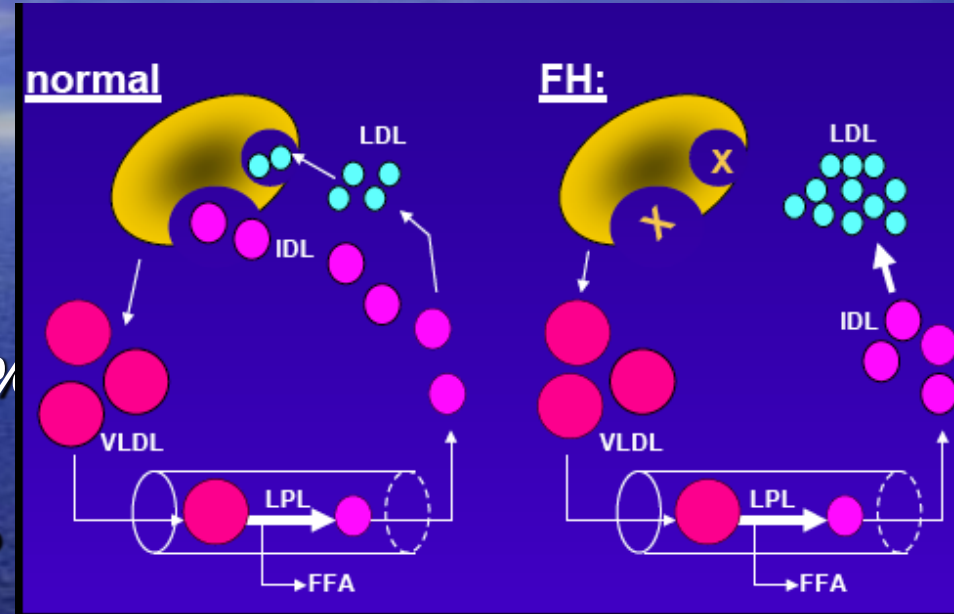
- Homozygote Hypercholesterinämie
 - präventiv
- Heterozygote Hypercholesterinämie
 - bei bestehender KHK und medikamentöser Therapierefraktärität auf Statine und Fibrate



Familiäre Hypercholesterinämie ++++

- Ursachen

- LDL-Rezeptor Mutation 85-90%
- Apo B-100 Variante 2-7%
- Protease (PCSK9) Defekt <3%



- Klinik

- Hypercholesterinämie (LDL-C > 190 mg/dl, Kinder > 155)
- Frühzeitige Kardiovaskuläre Erkrankung : 70% MI 40-50 LJ
- Xanthome, Xanthelasmen, Arcus corneae, Arthritis
- Pos. FA 1 Grades

Homocytot: MI im Kindesalter (Chol: 500-1000 mg/dl)

Tendinöse Xanthome



Periorbitale Xanthelasmen



FH: Juveniler Arcus lipoides
< 40 LJ



Lipo (a)

- LDL ähnliches **Apo B100 und Apo (a)**
- <30 mg/dl
- Plasminogenähnliche Wirkung, gute Wundheilung
- Hoch affinen Rezeptor zur Makrophagenstimulation mit Schaumzellbildung
- **Bindeglied zwischen Gerinnung und Lipidstoffwechsel**
- **Beteiligung am Lipidtransport ?**
- Kein Effekt von Sport und Diät, Statinen
- 36 % der Pat. mit vorzeitiger Arteriosklerose haben erhöhtes Lipo(a)
- Im ACS Prädiktiver Wert für fatalen Outcome
- Prädiktiv für cAVK
- Erhöhte Restenoserate nach Stenting oder angioplastischen Eingriffen

LDL Apherese

Indikation I LDL

Homozygote Hypercholesterinämie

- Patienten mit angiographisch nachgewiesener Coronarsklerose, bei denen trotz maximal möglicher diätetischer und medikamentöser Therapie über mindestens 2 Jahre die LDL-Konzentration im Serum **> 190 mg%** liegt und bei denen gleichzeitig sowohl die klinische Symptomatik als auch der **angiographische Befund der Coronarsklerose in gravierender Weise progredient sind.**
- Der alleinige Arteriosklerosenachweis außerhalb der Coronararterien (Carotiden, abdominelle Arterien, Arterien der Extremitäten) z.B. mittels Duplexsonographie ist für die Indikation nicht ausreichend.
- Die LDL-Apherese ist über max. 2 Jahre indiziert. Die Fortsetzung der LDL- Apherese sollte nur dann erfolgen, wenn entweder eine Regression oder eine Konstanz des angiographischen Befundes feststellbar ist.

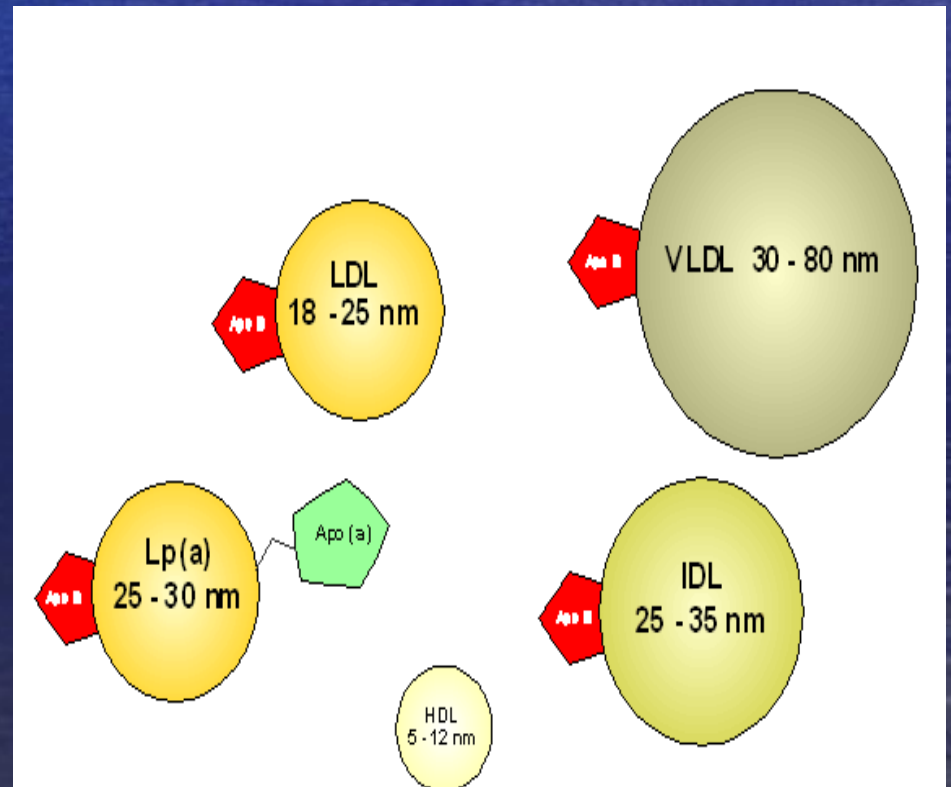
LDL Apherese

Indikation II Lipo (a)

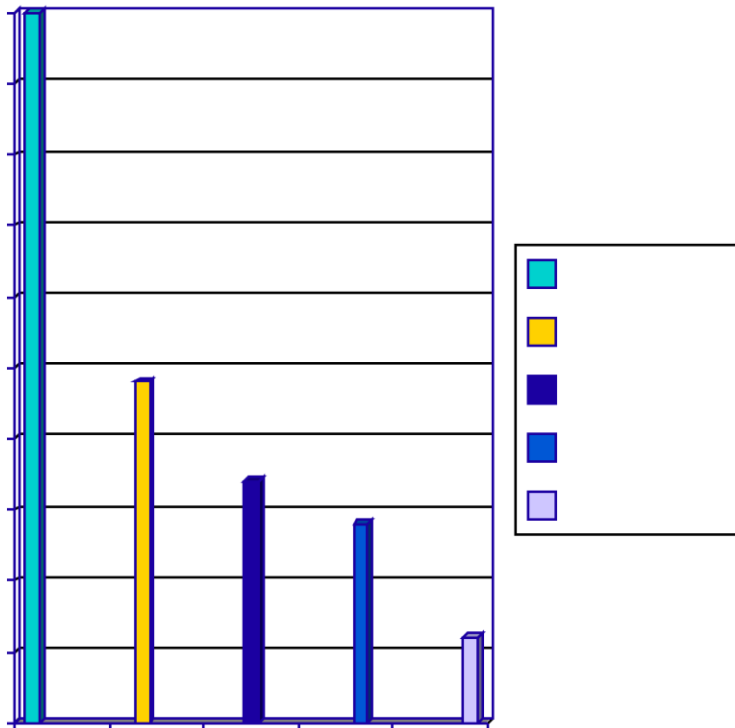
- 12.9.2008 GBA Beschluss
 - progrediente kardiovaskuläre Erkrankung (koronare Herzerkrankung, periphere arterielle Verschlusskrankheit oder zerebrovaskuläre Erkrankung).
 - Lipoprotein(a) ist mit > 60 mg/dl stark erhöht, das LDL-Cholesterin ist im Normbereich
 - **Patienten, die eine Lp(a)-Apherese erhalten sollen, sollten befragt werden, ob sie an klinischen Studien**

LDL Apherese

- Alle Verfahren die zur LDL Absenkung führen können auch zur Lipo (a) Depletion eingesetzt werden

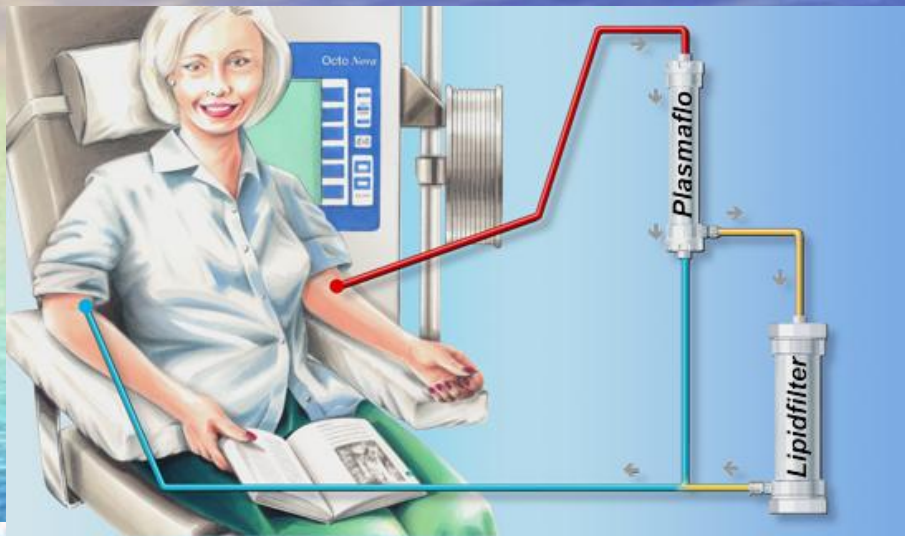


Extracorporeal – LDL-elimination

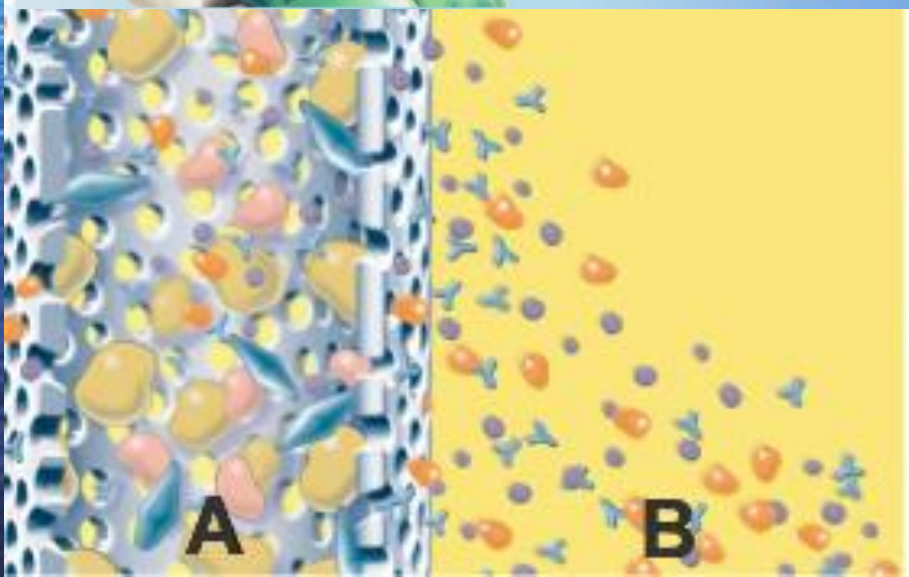


- **1975 Plasma exchange**
- **1980 Lipid filtration**
(LF, Diamed / Kanaka)
Membrane differential filtration (MDF)
Double filtration plasmapheresis (DFPP)
- **1983 H.E.L.P (Braun)**
Heparin-mediated extracorporeal LDL/ fibrinogen precipitation
- **1983 Anti apo-B-100 columns**
TheraSorb / Miltenyi
- **1985 Dextran sulphate adsorption**
(DSA, Liposorber / Kaneka)
- **1993 DALI (Fresenius)**
Direct Adsorption of Lipids from whole blood

Lipid-Filtration (LP, DFPP, MF)

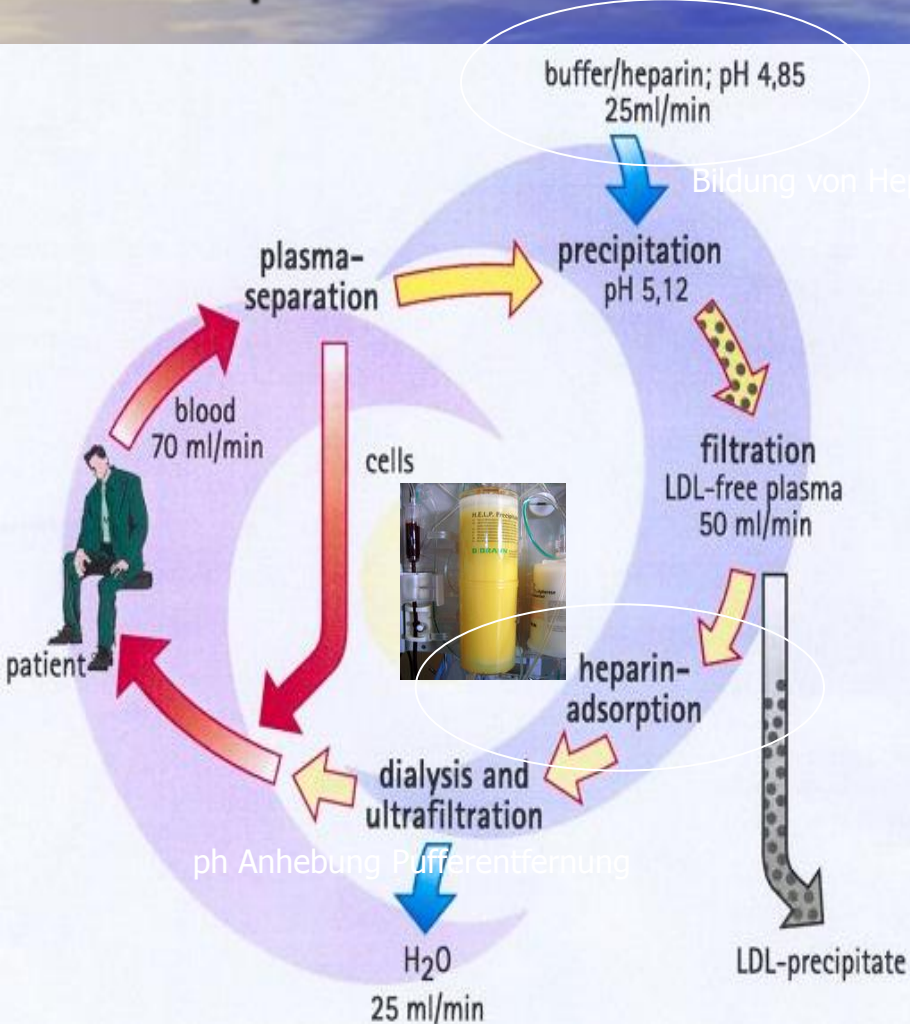


- Single use, plasma
- ECV: 570ml
- Membrane based sieving filters (pore size 15nm)
- ↓ HDL, fibrinogen, IgM, alpha-2 macroglobulin, IgG, IgA, albumin



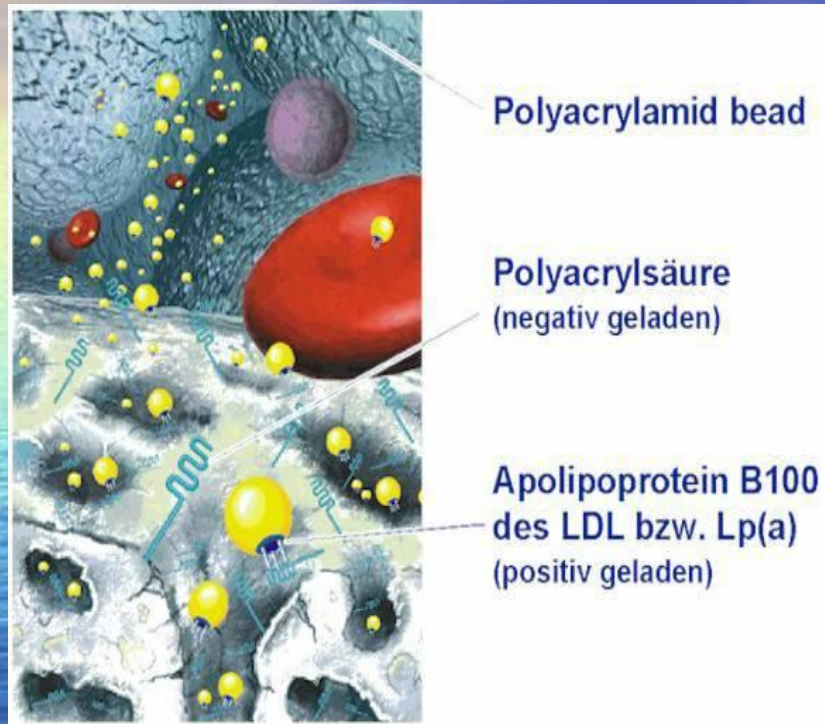
H.E.L.P

heparininduzierte extrakorporale LDL Elimination



- EVC: 210/340ml
- Laborious before start
- ↓ Fibrinogen, proteins, CRP
coagulation factors / bleeding
- Limited reducing capacity

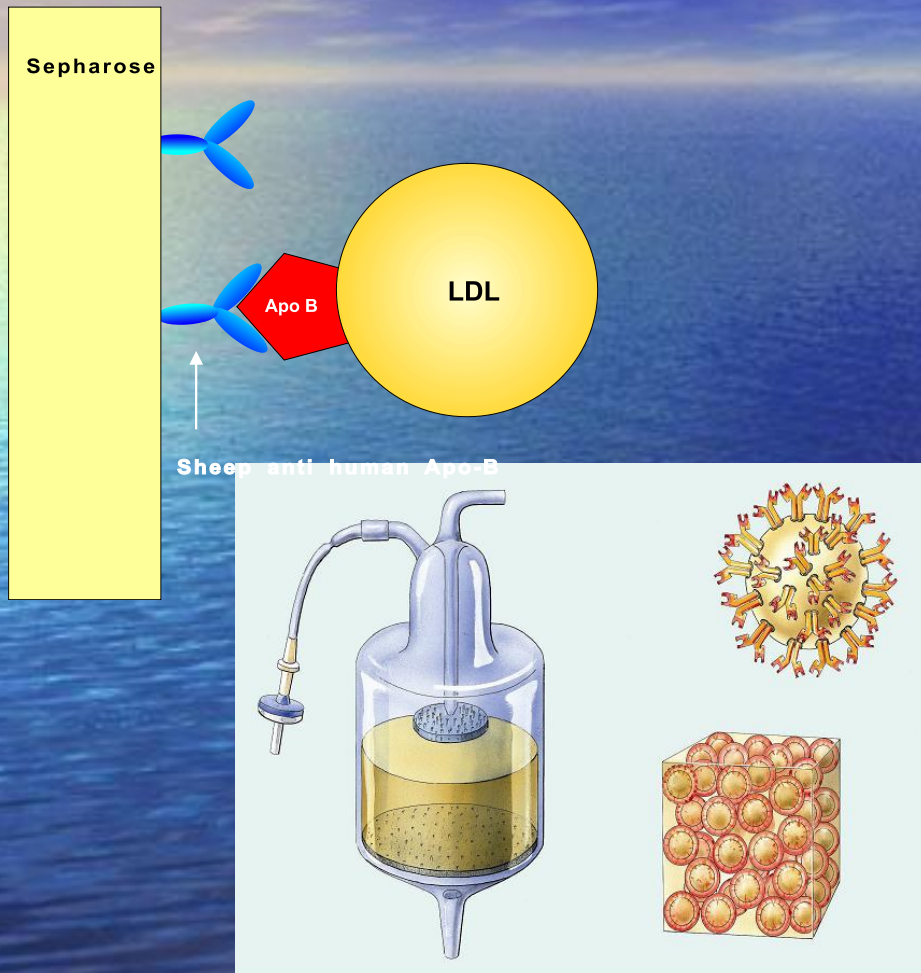
LDL adsorption by electrostatic forces (DALI)



- **DALI Whole-blood**, ECV=700 ml
- Single use, not regenerated
- Lowest selectivity (>1000 proteins)
- **Moderate bradykinin release**
- High **60%** removal of fibrinogen, coagulation factors, HDL ↓ >10%, haemoglobin -> iron suppl.
- Particle release
- Complexity

Cave Keine ACE Hemmer

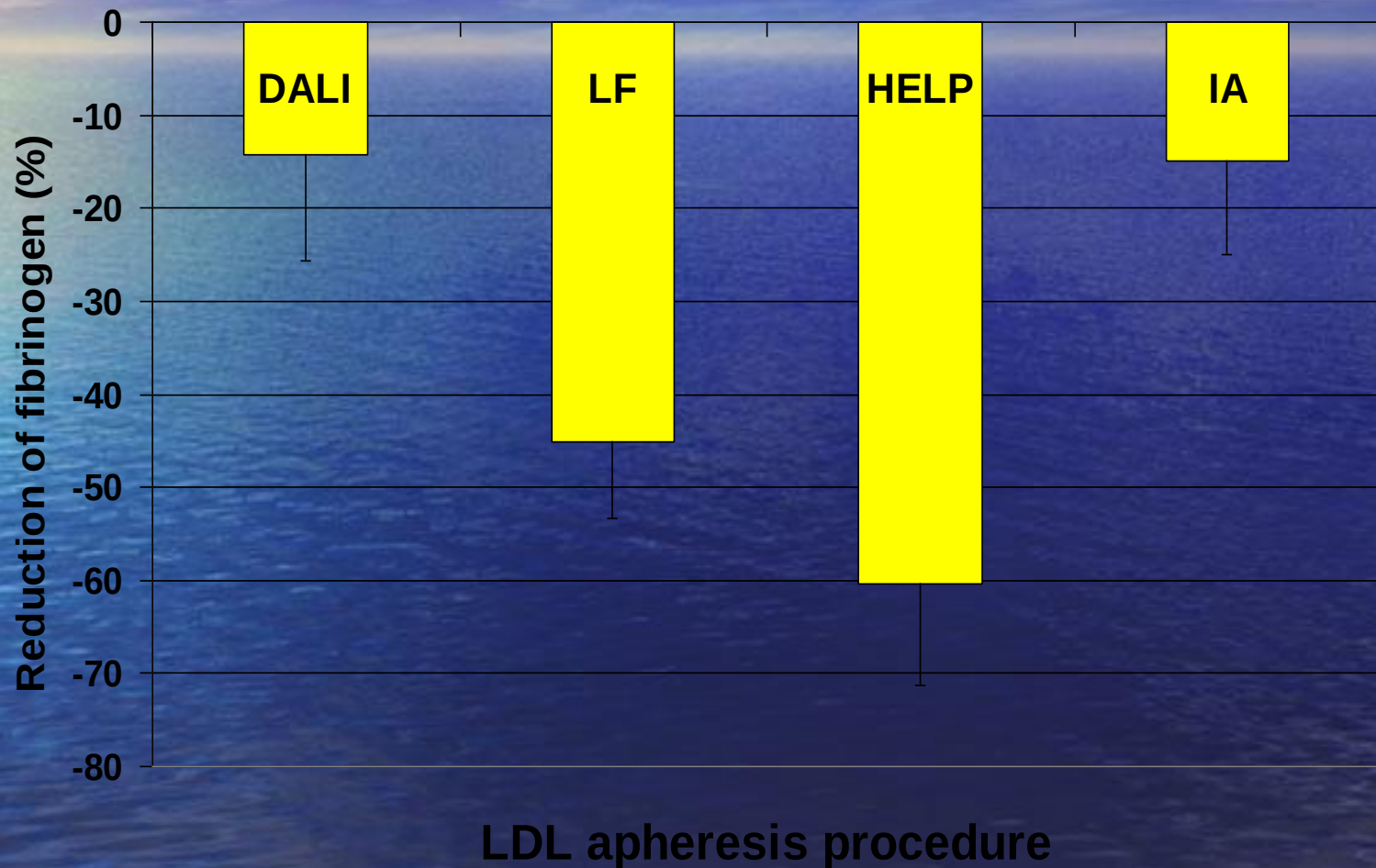
Anti-LDL antibodies (biologic adsorption)



- Highest selectivity in removal of LDL
polyclonal antibodies **against Apo B 100**, sepharose matrix)
(no) HDL, immun- +
macroglobulins, fibrinogen
elimination
- Lowest ECV 130ml
(children)/380ml
- Reusable (>200 loadings)
- High binding capacity
- Biological material

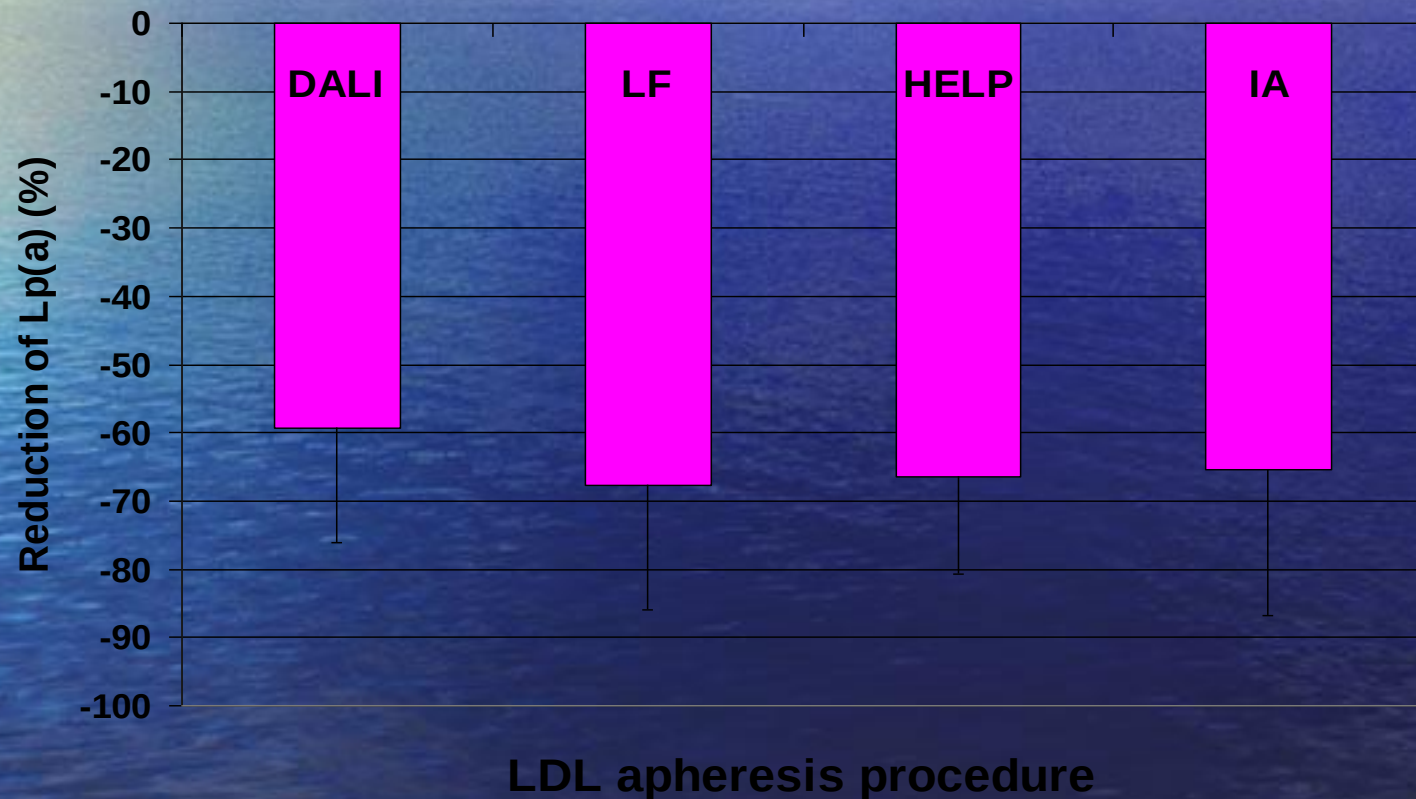
Reduction of fibrinogen

(LF and HELP are significantly different to the other methods)

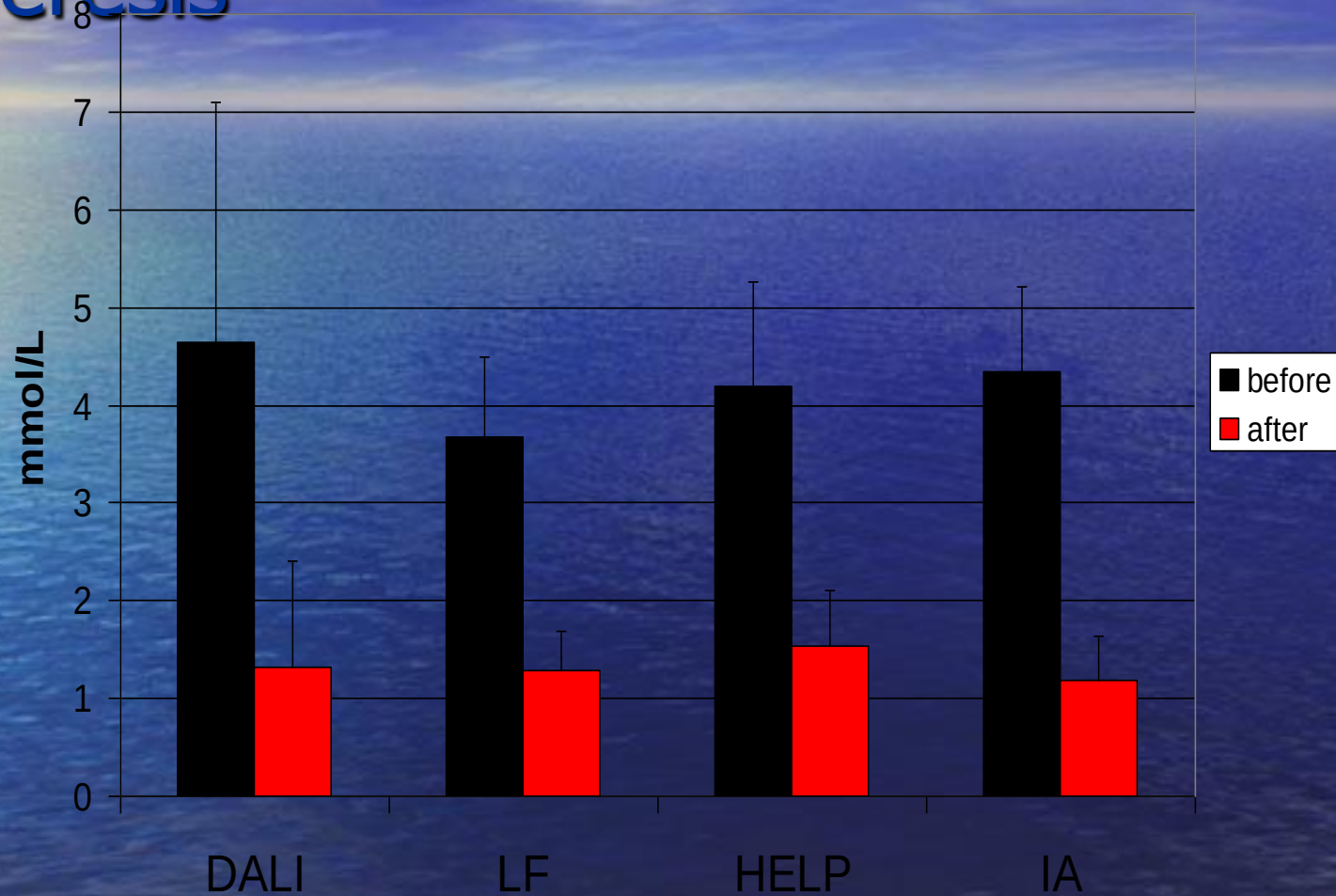


Reduction of Lp(a)

(DALI significantly different to the other methods; no other differences)



LDL cholesterol before and after LDL apheresis



Jaeger Study

CLINICAL RESEARCH

www.nature.com/clinicalpractice/cardio

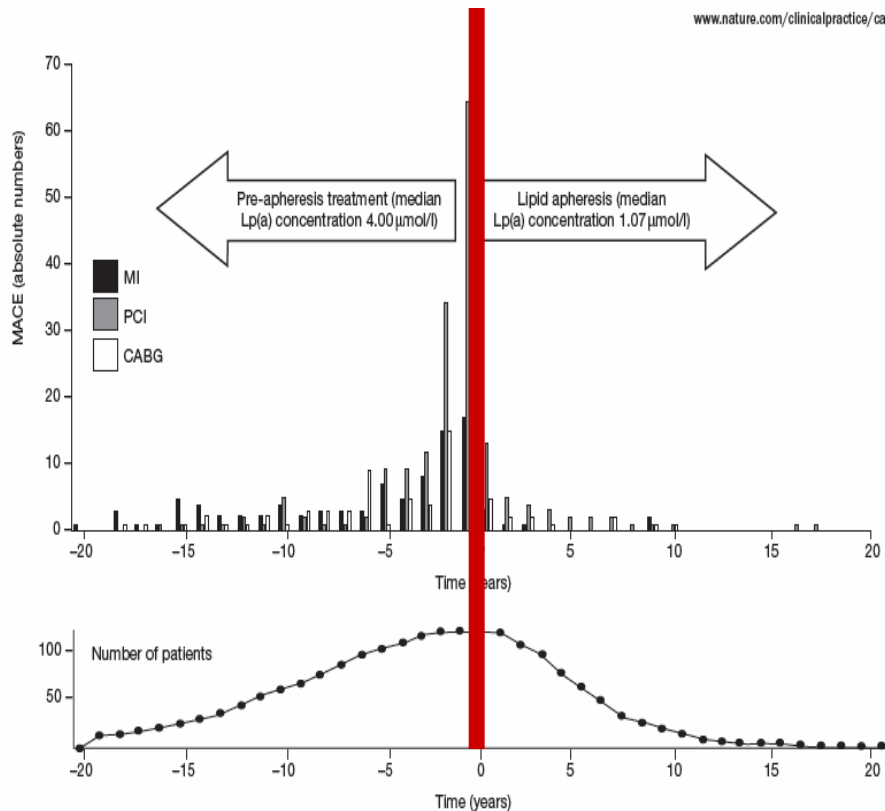


Figure 1 Absolute numbers of major adverse coronary events during lipid-lowering medication alone and during combined lipid-lowering medication and lipid apheresis. Timepoint zero corresponds with the beginning of apheresis treatment for each patient. Since individual observation times varied, the number of patients studied for each year is shown in the lower panel. Abbreviations: CAD, coronary artery disease; Lp(a), lipoprotein(a); MACE, major adverse coronary events; MI, myocardial infarction; PCI, percutaneous coronary intervention.

- Intraindividual comparison
 - Nat Clin Pract Cardiovasc Med. 2009 Mar;6(3):229-39
- Longitudinal cohort study on the effectiveness of lipid apheresis treatment to reduce high lipoprotein(a) levels and prevent major adverse coronary events

Fazit

- Plasmapherese und Immunoabsorption sind indikationsspezifisch sichere und hocheffiziente Verfahren (NW: 2 : 10.000)
- Immunoabsorption erweitert das therapeutische Spektrum in der Behandlung schwerster Autoimmunerkrankungen wesentlich, ist das sicherste Verfahren, allerdings auch das personell die aufwendigste therapeutische Apherese
- Plasmaaustausch sollte nur vitalen Indikationen vorbehalten sein
- LDL Apherese bei therapierefraktären CVEK