

Aus dem Zentrum für Innere Medizin der Universität zu Köln  
Klinik und Poliklinik für Innere Medizin II der Universität zu Köln  
Direktor: Universitätsprofessor Dr. med. Th. Benzing

**Immunadsorption mit dem TheraSorb<sup>®</sup>- Adsorber  
der Firma Miltenyi Biotech zur Untersuchung der  
Effektivität bei verschiedenen Formen  
der Multiplen Sklerose**

Inaugural - Dissertation zur Erlangung der Doktorwürde  
der Medizinischen Fakultät  
der Universität zu Köln

vorgelegt von  
Fabio Neujahr  
aus Bielefeld

promoviert am 08. September 2022

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität zu Köln

2022

Dekan:                      Universitätsprofessor Dr. med. G. R. Fink

1. Gutachterin:            Professorin Dr. med. C. E. Kurschat

2. Gutachter:              Privatdozent Dr. med. G. Wunderlich

#### Erklärung

Ich erkläre hiermit, dass ich die vorliegende Dissertationsschrift ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe; die aus fremden Quellen direkt oder indirekt übernommenen Gedanken sind als solche kenntlich gemacht.

Bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskriptes habe ich Unterstützungsleistungen von folgenden Personen erhalten:

Herr Dr. med. Nikolaos Andriopoulos

Frau Prof. Dr. med. Christine Kurschat

Weitere Personen waren an der Erstellung der vorliegenden Arbeit nicht beteiligt. Insbesondere habe ich nicht die Hilfe einer Promotionsberaterin/eines Promotionsberaters in Anspruch genommen. Dritte haben von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertationsschrift stehen.

Die Dissertationsschrift wurde von mir bisher weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

Die Vorbehandlung der Multiplen Sklerose und die nachträgliche neurologische Untersuchung und Bewertung wurde von den ärztlichen Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern der Uniklinik Köln - Klinik und Poliklinik für Neurologie - durchgeführt.

Die Indikationsstellung für die Immunadsorption erfolgte durch die Klinik und Poliklinik für Neurologie.

Die Behandlung und Durchführung der Immunadsorption erfolgte durch die Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter der Klinik II für Innere Medizin - Nephrologie, Rheumatologie, Diabetologie und Allgemeine Innere Medizin, Uniklinik Köln

Bei der Erstellung der Alternativen funktionellen System Skala und bei der klinisch-neurologischen Einschätzung der Patienten anhand des vorliegenden Materials erhielt ich beratende Unterstützung von Frau Dr. med. Sabine Vay.

Erklärung zur guten wissenschaftlichen Praxis:

Ich erkläre hiermit, dass ich die Ordnung zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis und zum Umgang mit wissenschaftlichem Fehlverhalten (Amtliche Mitteilung der Universität zu Köln AM 132/2020) der Universität zu Köln gelesen habe und verpflichte mich hiermit, die dort genannten Vorgaben bei allen wissenschaftlichen Tätigkeiten zu beachten und umzusetzen.

Köln, den 12.03.2022

Unterschrift:

A handwritten signature in black ink, consisting of several stylized, overlapping strokes that form a unique, illegible mark.

## **Danksagung**

Dank möchte ich Herrn Dr. med. Nikolaos Andriopoulos, Frau Dr. med. Sabine Vay und Frau Prof. Dr. med. Christine Kurschat aussprechen.

Herr Dr. med. Nikolaos Andriopoulos für die nette Betreuung während der ersten Jahre der Arbeit,

Frau Dr. med. Sabine Vay für die beratende Unterstützung,

und einen besonderen Dank Frau Prof. Dr. med. Christine Kurschat für die freundliche und schnelle Betreuung zu jedem Zeitpunkt der Arbeit.

**Ich widme die Arbeit  
meinen Eltern**

# Inhaltsverzeichnis

<b>Abkürzungsverzeichnis .....</b>	<b>8</b>
<b>1. Zusammenfassung .....</b>	<b>10</b>
<b>2. Einleitung.....</b>	<b>12</b>
<b>2.1. Multiple Sklerose: Epidemiologie .....</b>	<b>12</b>
<b>2.2. Multiple Sklerose: Krankheitsbilder und Verlauf .....</b>	<b>13</b>
2.2.1. Ätiologie .....	13
2.2.2. Pathogenese.....	13
2.2.3. Klinischer Verlauf.....	14
2.2.4. Prognostische Faktoren.....	15
<b>2.3. Multiple Sklerose-Therapie.....</b>	<b>15</b>
2.3.1. Schubtherapie.....	16
2.3.2. Basistherapie .....	17
2.3.3. Interferon- $\beta$ , Glatirameracetat .....	17
2.3.4. Dimethylfumarat, Teriflunomid.....	17
2.3.5. Fingolimod, Natalizumab .....	17
2.3.6. Alemtuzumab, Cladribin .....	18
2.3.7. Chronisch progrediente Form.....	19
<b>2.4. EDSS-Score und Kritik.....</b>	<b>20</b>
<b>2.5. Alternative funktionelle System-Skala (AfSS) .....</b>	<b>22</b>
<b>2.6. Immunadsorption .....</b>	<b>22</b>
<b>2.7. Hintergrund der Arbeit .....</b>	<b>23</b>
<b>2.8. Relevanz .....</b>	<b>24</b>
<b>2.9. Aktueller Stand der Forschung.....</b>	<b>25</b>
<b>2.10. Ziele der Arbeit.....</b>	<b>25</b>
<b>3. Material und Methoden .....</b>	<b>27</b>
<b>3.1. Patientenauswahl .....</b>	<b>27</b>
<b>3.2. Einschlusskriterien .....</b>	<b>27</b>
<b>3.3. Erfassen der Patientendaten .....</b>	<b>27</b>
<b>3.4. Shaldon-Katheter .....</b>	<b>28</b>
<b>3.5. Alternative funktionelle System-Skala .....</b>	<b>28</b>

3.6.	Statistische Auswertung.....	29
3.7.	Literaturrecherche.....	29
4.	Ergebnisse.....	31
4.1.	Patientencharakteristika.....	31
4.2.	Symptomentwicklung.....	41
4.3.	Nebenwirkungen der Immunadsorption.....	43
4.4.	Nachhaltigkeit der Therapie.....	44
5.	Diskussion.....	45
6.	Literaturverzeichnis.....	51
7.	Anhang.....	56
7.1.	Abbildungsverzeichnis.....	56
7.2.	Tabellenverzeichnis.....	56



## Abkürzungsverzeichnis

AfSS	Alternative funktionelle System Skala
Aza	Azathioprin
Cyclo	Cyclophosphamid
DNA	Desoxyribonukleinsäure
DSS	Disability Status Scale
ED	Erstdiagnose
EDSS	Expanded Disability Status Scale
FFP	Fresh Frozen Plasma
FS	Funktionelles System
GBS	Guillain-Barré-Syndrom
GKS	Glukokortikosteroid
Glatira	Glatirameracetat
IA	Immunadsorption
IFN- $\beta$	Interferon- $\beta$
Ig-G	Immunglobulin-G
i.v.	intravenös
MEP	Motorisch evozierte Potenziale
Mitox	Mitoxantron
MRT	Magnetresonanztherapie
MS	Multiple Sklerose
MTX	Methotrexat
MW	Mittelwert
Nata	Natalizumab
NNO	Neuritis nervi optici

PML	Progressive multifokale Leukenzephalopathie
PP	Plasmapherese
Ritux	Rituximab
SD	Standardabweichung
SEP	Somatosensibel evozierte Potenziale
V.	Vena
WHO	World Health Organization

## 1. Zusammenfassung

Die multiple Sklerose (MS) ist bis heute eine nicht heilbare, demyelinisierende Erkrankung mit hohem Leidensdruck für die Patienten. Sie kann einen schubförmigen oder einen chronisch progredienten Verlauf nehmen, ohne dass beide Verlaufsformen streng getrennt sind und auch ineinander übergehen können. Es stehen verschiedene pharmakologische Therapieoptionen zu Verfügung, die oft mit deutlichen Nebenwirkungen einhergehen. Eine der möglichen Therapieoptionen, die als Therapieeskalation eingesetzt wird, ist die Immunadsorption (IA) zur Entfernung von möglichen Autoantikörpern mit dem mehrfachverwendbaren TheraSorb®-Adsorber. Nach Anlage eines zentralvenösen Katheters wird das Blut des Patienten in einer mehrere Stunden dauernden Sitzung durch einen Adsorber geleitet, der unselektiv Antikörper bindet. In der Regel wird diese Behandlung an fünf bis sechs aufeinander folgenden Tagen wiederholt. Diese Therapie kann bei beiden Formen der MS angewandt werden.

Wir führten eine retrospektive Auswertung aller Patienten durch, die zwischen Januar 2008 bis März 2017 in der Uniklinik Köln wegen ihrer MS eine IA erhielten. Die Indikationsstellung zur IA erfolgte durch die Klinik für Neurologie, die Durchführung in der Dialyseabteilung der Klinik für Nephrologie. Insgesamt wurden die Daten von 31 Patienten ausgewertet.

Da durch die Beurteilung des Krankheitsverlaufs mit Hilfe des EDSS-Scores Unterschiede mit und ohne Immunadsorption nur schwer erfasst werden konnten, entwickelten wir zur Auswertung unserer Daten eine neue Skala, die Alternative funktionelle System Skala (AfSS). Hierbei handelt es sich um eine bisher nicht eingesetzte und validierte Skala, die allein zu Auswertungszwecken in dieser Doktorarbeit verwendet wurde. Das Problem des EDSS-Scores ist die besonders betonte Gewichtung der Motorik mit der Erfassung der Gehstrecke. Die AfSS hingegen stellt das funktionelle System mehr in den Mittelpunkt, welches aktuell zur Indikation der Immunadsorption geführt hat, in unserer Arbeit entsprechend Visus und/oder Motorik. Diese Daten wurden jeweils erfasst und den Krankenakten entnommen. Als Grad der Verbesserung wurde hier das subjektive Empfinden der Patienten und die objektive Bewertung durch die Kollegen der Neurologie verwendet.

Anhand der AfSS sprachen 24 der 31 Patienten auf die Immunadsorptions-Therapie an, entsprechend 77,4% der behandelten Patienten. Geschlechterspezifisch war die Ansprechrate bei Frauen mit 75% geringer im Vergleich zu Männern mit 81,8%. Von den 24 Patienten, die auf die Therapie mit einer Verbesserung ansprachen, zeigte sich bei 50% eine deutliche Verbesserung. Anderes als zunächst erwartet zeigten 72,7% der Patienten mit schubförmigem Verlauf und 80% der Patienten mit chronisch-progredientem Verlauf ein Ansprechen. Patienten mit schubförmigen Verläufen sprachen mit 75% besser an im Vergleich zu nur 37,5% der Patienten mit chronischen Verläufen. Ähnliche Daten zeigen sich bei der Schnelligkeit, mit der ein Symptom aufgetreten ist. Der Unterschied in der Intensität der

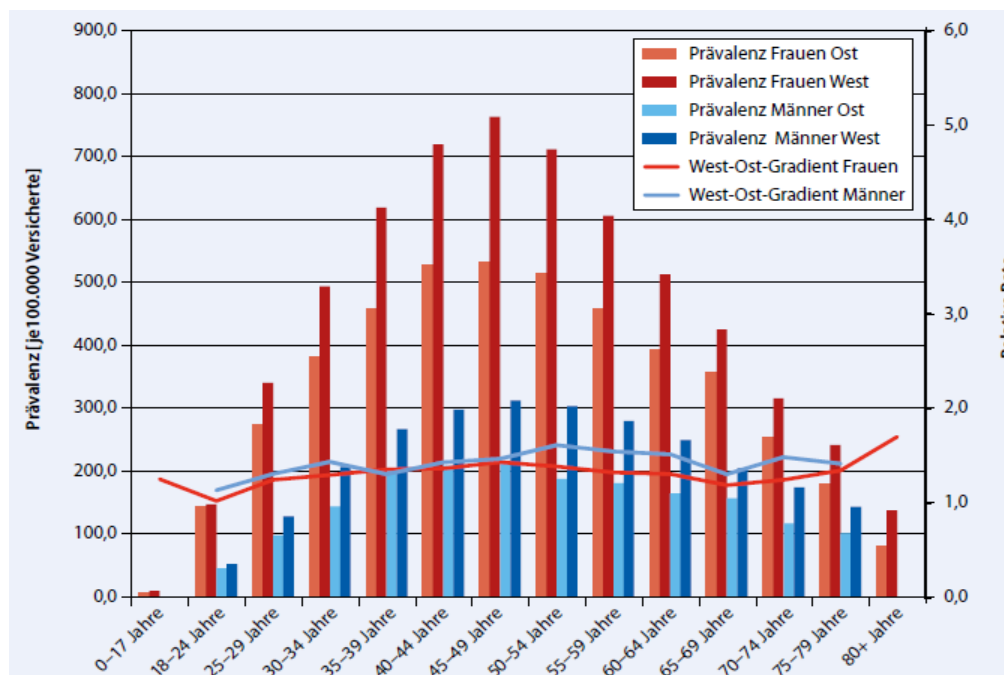
Verbesserung war bei Patienten mit schneller Verlaufsform ausgeprägter als bei Patienten mit chronisch-progredientem Verlauf.

Insgesamt zeigt sich in unserer Untersuchung, dass Patienten mit schubförmiger Verlaufsform und rasch einsetzender Symptomatik von der Immunadsorption am deutlichsten profitiert haben. Die Immunadsorption mit dem TheraSorb®-Adsorber wies eine Ansprechrate von im Mittel 77,4% auf. Somit kann die Therapie der MS durch das Verfahren der Immunadsorption sinnvoll ergänzt werden.

## 2. Einleitung

### 2.1. Multiple Sklerose: Epidemiologie

Nach aktuellen Schätzungen der World Health Organisation (WHO) aus dem Jahr 2020 sind weltweit etwa 2,8 Millionen Menschen an multipler Sklerose (MS) erkrankt. Aus vergleichbaren Daten der WHO lässt sich sowohl eine steigende Inzidenz also auch Prävalenz von 2008 bis 2020 feststellen. Es ist unklar, ob dieser Anstieg mit einer tatsächlichen Erhöhung der Erkrankten einhergeht oder ob die bessere Therapie, das daraus resultierende längere Überleben sowie eine höhere Verfügbarkeit von Magnetresonanztomographen und Neurologen ursächlich für diese Beobachtung sind. Zusätzlich sind die statistischen Unterschiede in den Hoch- und Niedrig-Einkommensländern sehr groß. Hier braucht es in den meisten Ländern ein besseres System zur Erfassung und Überwachung der multiplen Sklerose<sup>1</sup>. Auffällig ist bei den aktuellen Daten allerdings, dass Frauen etwa doppelt bis dreifach so häufig betroffen sind wie Männer. Darüber hinaus nimmt die Prävalenz mit Entfernung zum Äquator offenbar zu<sup>2</sup>. In Deutschland selbst ist zudem ein zusätzliches West-Ost Gefälle zu erkennen (s. Abb.1)<sup>3</sup>.



**Abb. 1. West-Ost-Gradient der Multiple-Sklerose-Prävalenz nach Alter in Deutschland.**

Quelle: Nervenarzt 2014 · 85:990–998, Epidemiologie der multiplen Sklerose in Deutschland, Online publiziert: 16. Juli 2014, Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2014

Für Deutschland gibt es Berechnungen aus der gesetzlichen Krankenversicherung, bei der in Deutschland etwa 90% der Menschen versichert sind, aus denen sich eine Prävalenz von ca. 252.000 Patienten für das Jahr 2020 ergeben. Die Altersverteilung entspricht ab dem 18. Lebensjahr in etwa einer Normalverteilung mit einem Durchschnittsalter von 49,4 Jahren. Aus diesen Berechnungen wurde klar, dass in Deutschland die Prävalenz bisher um 50% zu niedrig eingeschätzt wurde. Allgemein wird für die Inzidenz in Deutschland die Zahl 3-4 pro 100.000 Einwohner angenommen. Das entspricht im Jahr etwa 2500-3000 Neuerkrankungen <sup>4,5</sup>.

## **2.2. Multiple Sklerose: Krankheitsbilder und Verlauf**

### **2.2.1. Ätiologie**

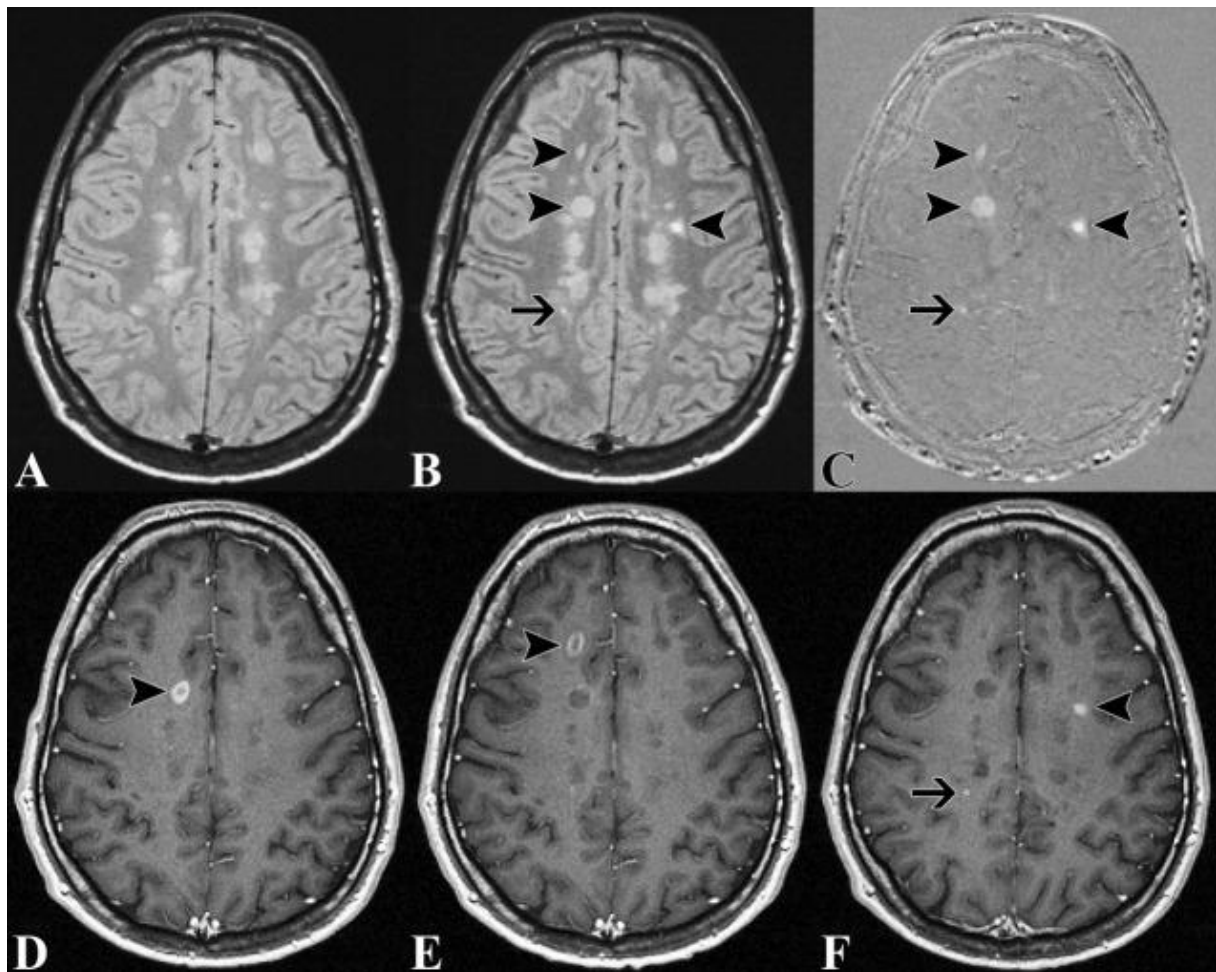
Die multiple Sklerose ist eine chronisch-entzündliche, demyelinisierende Erkrankung des zentralen Nervensystems. Sie manifestiert sich sowohl schubförmig (zu Beginn in 85% der Fälle) als auch chronisch progredient (zu Beginn in 15% der Fälle). Nach 10-15 Jahren zeigen allerdings etwa 50-60% der Patienten einen Wechsel vom schubförmigen Verlauf in den sekundär chronischen Verlauf. Die Ätiologie ist bis heute unklar. Untersuchungen aus der Zwillingsforschung zeigen ein erhöhtes Risiko und somit eine genetische Komponente der Erkrankung. Ebenfalls existiert aufgrund der regional sehr unterschiedlichen Prävalenz sowie einer Studie mit verminderten Vitamin-D-Spiegeln bei Erwachsenen zu Beginn der Diagnose <sup>6</sup> die Hypothese, dass ein Vitamin-D-Mangel mit ursächlich für die Entstehung der Erkrankung sein könnte <sup>7</sup>. Eine weitere These ist die der pathogenen Umweltfaktoren, wie z.B. Viren, insbesondere das Epstein-Barr-Virus<sup>8-10</sup>. Daher liegt die Annahme nahe, dass es sich um eine multifaktorielle Erkrankung handelt <sup>5</sup>.

### **2.2.2. Pathogenese**

Bezogen auf die Pathogenese wird bei der schubförmigen MS eine endovaskuläre Wanderung von autoimmunen T-Zellen in das zentrale Nervensystem vermutet, die dort eine autoimmune Kaskade mit Einwanderung von Makrophagen, Aktivierung von B-Zellen sowie die Bildung von Autoantikörpern und Zytokinen in Gang setzt. Über die Dauer der Zeit und die Schwere der Autoimmunreaktion führt diese zur Demyelinisierung und axonalen Schädigung der Nervenzellen (s. Abb.2) <sup>11-13</sup>.

Die Pathogenese der chronisch progredienten Form ist noch nicht verstanden, es wird allerdings anders als bei der schubförmigen Form angenommen, dass lokale Prozesse im Zentralnervensystem die Krankheit antreiben. Diese Prozesse können z.B. eine lokalisierte Entzündung in Form von Mikroglia-Aktivierung, B-Zell-Dysregulation oder eine beschleunigte Neurodegeneration sein. Mögliche Faktoren der Neurodegeneration sind oxidativer Stress, Anfälligkeit chronisch demyelinisierter Axone für Verletzungen, Probleme bei der

Remyelinisierung, Eisenakkumulation und mitochondriale Schädigung mit daraus resultierender Hypoxie<sup>14-17</sup>



**Abb. 2. Beispiele für Gadolinium-verstärkte T1-gewichtete (T1w) MS-typische Läsionen im horizontalen Schnitt, die als positive Aktivität auf dem T2-gewichteten (T2w) Subtraktionsbild sichtbar sind**

Quelle: Abgerufen am 30.12.2021 von <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/ana.21958>

### **2.2.3. Klinischer Verlauf**

Die klinische Erstmanifestation der multiplen Sklerose ist vielfältig. Aktuell wird die Diagnose nach den McDonald Kriterien von 2017 gestellt, in denen sowohl die Schubhäufigkeit, die zeitliche und örtliche Dissemination im MRT und der Nachweis oligoklonaler Banden im Liquor mit einbezogen werden<sup>18</sup>. Häufig sind bereits zu Beginn Hirnnerven betroffen, und in etwa 30% der Fälle stellen sich die Patienten zuerst mit Visusverlust bis zur Erblindung sowie Schmerzen im Rahmen einer Neuritis nervi optici (NNO) vor. Ebenfalls häufige Symptome bei der Erstmanifestation sind Sensibilitätsstörungen und zentrale Paresen einer Gesichtshälfte, der

Extremitäten oder in seltenen Fällen bis hin zur Querschnittssymptomatik. Oft treten sie in Kombination mit einer Ataxie auf. Außerdem sind Konzentrationsstörungen und Fatigue mit bis zu 80% ein unspezifisches Erstsymptom, das sich besonders durch abnorme Müdigkeit bei Alltagsaktivitäten auszeichnet. Selten wird die Charcot-Trias aus Nystagmus, skandierendem Sprechen und Intentionstremor als Zeichen einer zerebellären Läsion beobachtet. Blasen- und Mastdarmfunktionsstörungen stellen ebenfalls nur in seltenen Fällen das Hauptproblem am Anfang der Erkrankung dar. Dies ändert sich allerdings deutlich im Laufe der Erkrankung, wenn bis zu 50% der Patienten eine Harninkontinenz entwickeln<sup>5,19</sup>.

#### **2.2.4. Prognostische Faktoren**

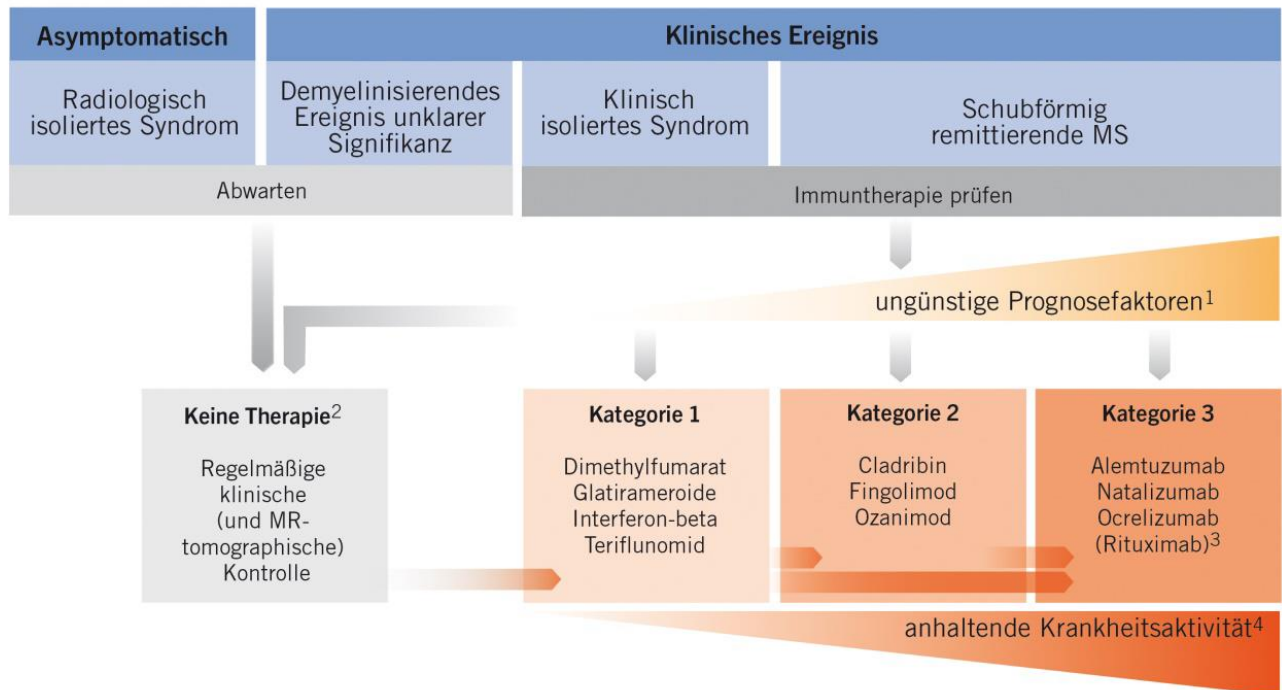
Wie schwer und wie schnell die multiple Sklerose bei den einzelnen Patienten voranschreitet, ist schwer vorherzusagen. Es gibt einige Faktoren, die sich prognostisch eher ungünstig gezeigt haben. Dies sind unter anderem eine hohe Anzahl an Schüben mit hoher Entzündungsaktivität bzw. eine deutliche Anzahl an Herden, die sich in der T2-Wichtung des MRT darstellen<sup>20</sup>, anhaltende Defizite sowie eine frühe Beteiligung zerebellärer oder pyramidalen Funktionssysteme im Rahmen eines polysymptomatischen Beginns<sup>21</sup>. Des Weiteren zeigte sich in Studien, dass früh pathologische somatosensibel evozierte Potenziale (SEP) und motorisch evozierte Potenziale (MEP)<sup>22</sup> sowie eine intrathekale IgM-Produktion eher mit einer ungünstigen Prognose einhergehen<sup>23</sup>.

Die S2e-Leitlinie „Diagnose und Therapie der multiplen Sklerose“ der Deutschen Gesellschaft für Neurologie nennt zudem prognostisch eher günstige Faktoren, wie z.B. ein Erkrankungsbeginn vor dem 35. Lebensjahr, eine kurze Dauer der Schübe und die erhaltene Gehfähigkeit. Wie bei vielen anderen Erkrankungen auch ist es ebenfalls wichtig, eine frühe Diagnose zu ermöglichen und damit eine frühzeitige Therapie zu beginnen<sup>24</sup>.

#### **2.3. Multiple Sklerose-Therapie**

Die Therapie der multiplen Sklerose ist Gegenstand intensiver Forschung. Im Rahmen der vorliegenden Arbeit erfolgt die Orientierung an der S2k Leitlinie „Diagnose und Therapie der Multiplen Sklerose, Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen und MOG-IgG-assoziierten Erkrankungen“ der Deutschen Gesellschaft für Neurologie vom 17.02.2021 mit Gültigkeit bis zum 17.02.2022 (Abb. 3)<sup>25</sup>. Die Therapie der schubförmig verlaufenden multiplen Sklerose teilt sich auf in eine Basistherapie und eine Schubtherapie. Die Basistherapie kann zudem bei schweren oder hochaktiven Verläufen zur Eskalationstherapie erweitert werden. Zur Therapie stehen heute verschiedene Substanzen zur Verfügung (Abb. 3).





**Abb. 3. Therapiealgorithmus bei Ersteinstellung/Eskalation der MS-Therapie**

Quelle: S2k Leitlinie „Diagnose und Therapie der Multiplen Sklerose, Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen und MOG-IgG-assoziierten Erkrankungen der Deutschen Gesellschaft für Neurologie vom 17.02.2021

### 2.3.1. Schubtherapie

Im Rahmen der Schubtherapie aktuell erste Wahl und international akzeptierter und angewandter Standard ist die i.v. Stoßtherapie mit Glukokortikosteroiden <sup>26</sup>. Im deutschsprachigen Raum hat sich als Standard Methylprednisolon über 3-5 Tage in einer Dosierung von 500-1000 mg/d morgens als Kurzinfusion etabliert <sup>27,28</sup>. Bei Nichtansprechen kann die Therapie auf bis zu 10 Tage verlängert werden. Bestehen bei den Patienten auch zwei Wochen nach der initialen Glukokortikosteroid-Stoßtherapie (GKS-Stoßtherapie) weiterhin unveränderte oder unzureichend gebesserte, schwerwiegende Symptome des Schubs, sollte eine ultrahochdosierten Therapie von 2000 mg Methylprednisolon über 5 Tage begonnen werden <sup>26</sup>. Bis heute gibt es allerdings keine ausreichende Evidenz darüber, dass die GKS-Schubtherapie langfristig die Prognose der funktionellen Einschränkungen verbessert <sup>29</sup>.

Ergibt eine erneute Evaluation des Patienten 14 Tage nach Beginn der ultrahochdosierten i.v. Glukokortikosteroidtherapie eine Symptompersistenz, wird der Verlauf als steroidrefraktär bezeichnet. Um eine fortbestehende Schubsymptomatik günstig zu beeinflussen, sind Therapiealternativen wie die Plasmapherese oder Immunadsorption von großer Bedeutung. In einigen Studien zeigte die Plasmapherese ein Ansprechen von bis zu 70% nach vorheriger

GKS-Stoßtherapie <sup>30</sup>. Eine Veröffentlichung aus dem Jahr 2013 verglich vier Studien zum Thema Immunadsorption und Multipler Sklerose. Hier zeigten sich sehr gute Ansprechraten von 73-85% <sup>31</sup>. Die Probandenzahlen waren allerdings niedrig und lagen oft unter 20. Es ist daher eine individuelle Entscheidung des behandelten Arztes, wann und bei welchen Patienten bzw. welchem Krankheitsverlauf Plasmaseparation und Immunadsorption eingesetzt und wie viele Zyklen der Plasmapherese oder Immunadsorption jeweils verordnet werden.

### **2.3.2. Basistherapie**

Zur Schubprophylaxe gibt es verschiedene pharmakologische Therapieansätze. Die Indikation zur Basistherapie besteht immer, wenn die Diagnose einer MS gestellt wird <sup>25</sup>.

### **2.3.3. Interferon-β, Glatirameracetat**

Als Standard-Medikamente haben sich Interferon-β-Präparate oder Glatirameracetat etabliert. In Langzeitstudien zeigte Interferon-β ein gutes Nutzen-Risiko-Profil, und es ergaben sich Hinweise auf eine langanhaltende Wirkung bei dauerhafter Gabe <sup>32,33</sup>. Da sich beide Präparate in Studien als ähnlich wirksam gezeigt haben, liegt es in der Entscheidung des Arztes anhand des individuellen Patienten, die Therapie festzulegen <sup>34,35</sup>.

### **2.3.4. Dimethylfumarat, Teriflunomid**

Dimethylfumarat ist ein Fumarsäurederivat und ist seit Anfang 2014 in Deutschland für die Behandlung der schubförmigen multiplen Sklerose zugelassen. Der Handelsname ist Tecfidera®. In der CONFIRM und DEFINE Studie wurde eine relevante Rate an Schubreduktionen nachgewiesen. Zudem zeigte die DEFINE Studie ebenfalls eine signifikante Reduktion der Behinderungsprogression. Dimethylfumarat wird zweimal täglich oral verabreicht <sup>36,37</sup>.

Seit 2013 ist außerdem Teriflunomid als orale Substanz zur Behandlung der schubförmigen MS zugelassen. Der Handelsname ist Aubagio®. Die Vorläufersubstanz Leflunomid wird seit den neunziger Jahren erfolgreich zur Behandlung der rheumatoiden Arthritis eingesetzt <sup>38</sup>. In der Phase-III-Studie (TOWER) konnten Wirksamkeit und Sicherheit gezeigt werden. Es wird wie Dimethylfumarat zweimal täglich oral verabreicht <sup>39,40</sup>.

### **2.3.5. Fingolimod, Natalizumab**

Mit Fingolimod und Natalizumab stehen zwei Medikamente zur Verfügung, die sowohl bei besonders schweren Verläufen als First-line-Therapie in der Basistherapie zum Einsatz

kommen als auch in der Eskalationstherapie bei Therapieversagen von Interferon- $\beta$  oder Glatirameracetat.

Zu Fingolimod gibt es einige groß angelegte Studien wie die „FREEDOMS II-Studie“<sup>41</sup> oder die „TRANSFORMS-Studie“<sup>42</sup>, die den positiven Effekt auf Schubhäufigkeit und Krankheitsprogression zeigen. Allerdings sind die wesentlichen Daten bisher auf eine zweijährige Anwendung begrenzt. Eine neuere Studie aus dem Jahr 2014 gibt allerdings Hinweise darauf, dass die Patienten auch bis zu fünf Jahre von dem Präparat profitieren können<sup>43</sup>. Fingolimod wird täglich oral appliziert. Besonders interessant für unsere Studie ist, dass Fingolimod nicht signifikant durch Plasmapherese oder Immunadsorption eliminiert werden kann und somit als Therapie mit einer Schubbehandlung durch Immunadsorption kombinierbar ist.

Natalizumab ist ein monoklonaler, humanisierter rekombinanter Antikörper, der speziell als alpha4-Integrin-Antagonist auf den T- Lymphozyten wirkt<sup>44</sup>. Somit verhindert er das Einwandern der Lymphozyten in den Entzündungsherd. Im Gegensatz zu Fingolimod wird Natalizumab alle vier Wochen intravenös appliziert und ist außerdem durch Immunadsorption eliminierbar<sup>45</sup>. In groß angelegten Studien wie der „AFFIRM“<sup>46</sup>- oder der „SENTINEL“<sup>47</sup>-Studie zeigte sich Natalizumab sowohl als Monotherapie als auch in Kombination mit IFN- $\beta$  als effektiv. Die Anzahl an neuen T2-Läsionen im MRT, das Auftreten neuer Schübe sowie die weiter fortschreitende neurologische Verschlechterung stellten sich rückläufig dar. Besonders hohes Ansprechen zeigte sich hier bei der hoch-akuten Verlaufsform. Aufgrund der stark immunsupprimierenden Wirkung stellt die Entwicklung einer progressiven multifokalen Leukenzephalopathie (PML) neben verschiedenen viralen und bakteriellen Infekten ein Hauptproblem dar. Aufgrund von retrospektiven Auswertungen liegt die aktuelle Behandlungsempfehlung bei maximal 24 Monaten und muss danach individuell abgewogen und entschieden werden<sup>24</sup>.

### **2.3.6. Alemtuzumab, Cladribin**

Alemtuzumab, mit dem Handelsnamen Lemtrada® ist seit 2013 für die Behandlung von Erwachsenen mit schubförmig-remittierender Multipler Sklerose zugelassen. Es ist ein monoklonaler Antikörper gegen CD52, der sich in den Phase-III-Studien CARE-MS I und CARE-MS II zwar als hocheffektiv gezeigt hat, allerdings mit einem komplexen Nebenwirkungsprofil. Unter anderem traten Myokardischämie und Myokardinfarkt, zerebrovaskuläre Nebenwirkungen, Autoimmunerkrankungen und Infektionen auf. Die Indikation sollte daher eng gestellt werden und von erfahrenen Neurologen mit der Möglichkeit sofortiger intensivmedizinischer Behandlung erfolgen. Alemtuzumab wird intravenös verabreicht<sup>48,49</sup>.

Cladribin ist ein Purin-Nukleosid-Analogon und zugelassen zur onkologischen Behandlung der Haarzell-Leukämie sowie der hochaktiven schubförmigen Multiplen Sklerose. Es bewies sich in der Phase-III-CLARITY Studie ebenfalls als hocheffektiv zur Verminderung der Schubhäufigkeit und der Progression der Behinderung. Es wird oral in zwei Behandlungsphasen im Abstand von einem Jahr verabreicht und zeigte seine Wirksamkeit für bis zu vier Jahre<sup>50,51</sup>.

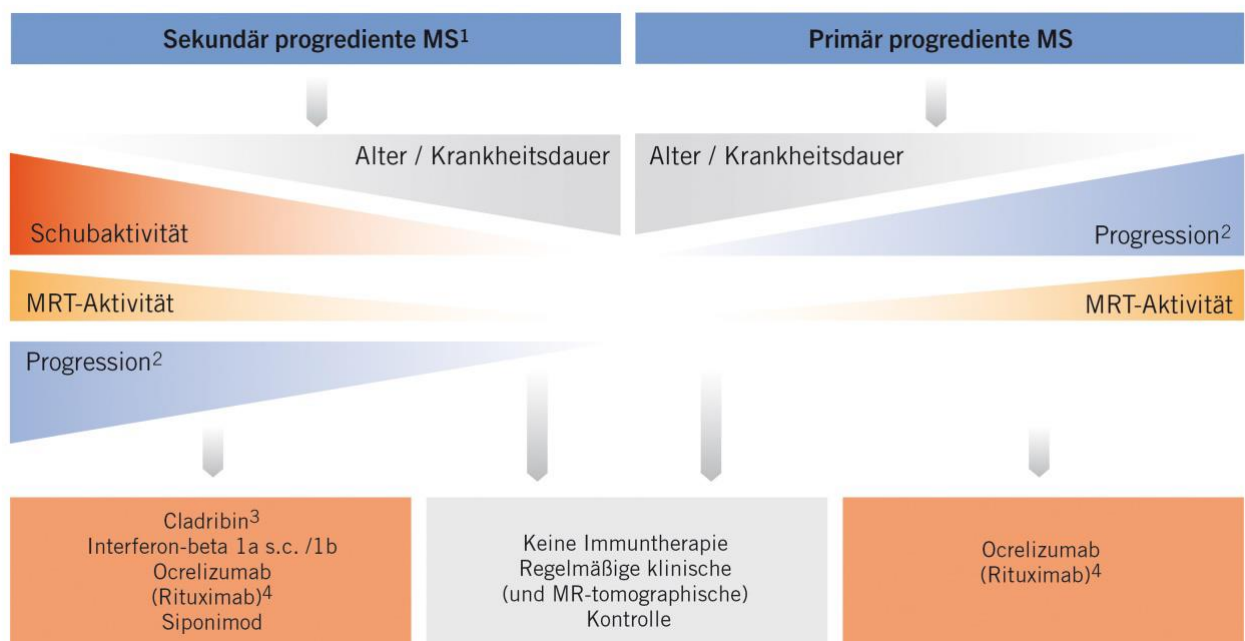
### 2.3.7. Chronisch progrediente Form

Bei der primär chronisch progredienten Form der MS ist seit Beginn des Jahres 2018 mit Ocrelizumab (Ocrevus®), eine Weiterentwicklung des Wirkstoffes Rituximab, ein humanisierter monoklonaler Antikörper, der zielgerichtet gegen CD20-positive B-Zellen wirkt, auf dem Markt<sup>52-54</sup>. Es ist der erste in der EU zugelassene Wirkstoff gegen diese Form der multiplen Sklerose. Außerdem ist er zusätzlich für die schubförmige MS Therapie zugelassen. Siponimod (Mayzent®) ist ein Modulator der Sphingosin-1-phosphat-Rezeptoren 1 und 5. Es ist seit Januar 2020 für die sekundär progrediente Form der MS zugelassen. Die EXPAND-Studie zeigte das Siponimod das Risiko für das Fortschreiten der Krankheitsprogression im Vergleich zu Placebo signifikant verzögert. Nebenwirkungen zeigten sich besonders in Form von Infektionen, Makulaödemen und Bradyarrhythmien<sup>55</sup>.

Außerdem ist Interferon-β für die sekundär progrediente Form zugelassen<sup>56</sup>.

Zur MS-Behandlung sind zusätzlich individuelle Therapieversuche mit Cyclophosphamid, Methotrexat, Mitoxantron sowie verschiedenen therapeutischen Antikörpern möglich<sup>57-59</sup>.

Eine Übersicht über die Therapieoptionen bei chronisch progredienter MS ist in Abb. 4 dargestellt.



#### Abb. 4. Therapiealgorithmus bei chronisch progredienter MS

Quelle: S2k Leitlinie „Diagnose und Therapie der Multiplen Sklerose, Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen und MOG-IgG-assoziierten Erkrankungen der Deutschen Gesellschaft für Neurologie vom 17.02.2021

#### 2.4. EDSS-Score

Der Expanded Disability Status Scale (EDSS) ist ein international anerkannter Score zur klinischen Beurteilung des Schweregrades der multiplen Sklerose eines Patienten. Der EDSS wurde 1955 vom amerikanischen Neurologen John F. Kurtzke in einer ersten Fassung als Disability Status Scale (DSS) erstellt<sup>60</sup>. 1983 wurde die Skala aufgrund von Kritik an der Sensitivität einiger Forscher um die Messgrößen für Einschränkungen im Alltag und Mobilität ergänzt. Seither wird die Skala international sowohl in der Forschung als auch in der klinischen Medizin eingesetzt<sup>5,60,61</sup>.

Die Skala erstreckt sich über einen Bereich von 0 bis 10, wobei 0 die Symptombefreiheit und 10 den Tod durch MS darstellt, und unterscheidet insgesamt sieben funktionelle Systeme (FS): Pyramidenbahn (z.B. Lähmungen), Kleinhirn (z.B. Ataxie, Tremor), Hirnstamm (z.B. Sprach/Schluckstörungen), Sensorium (z.B. Verminderung des Berührungssinns), Blasen- und Mastdarmfunktionen (z.B. Urininkontinenz), Sehfunktionen (z.B. eingeschränktes Gesichtsfeld (Skotom), zerebrale Funktionen (z.B. Wesensveränderung, Demenz). Der Grad der Behinderung der einzelnen funktionellen Systeme wird in sechs Abstufungen eingeteilt (Grad 0 = normal, Grad 1 = abnorme Zeichen ohne Behinderung, Grad 2 = leichte Behinderung, Grad 3 = mäßige Beeinträchtigungen, Grad 4 = ausgeprägte Beeinträchtigungen, Grad 5 = völliger Funktionsverlust)<sup>60-63</sup>.

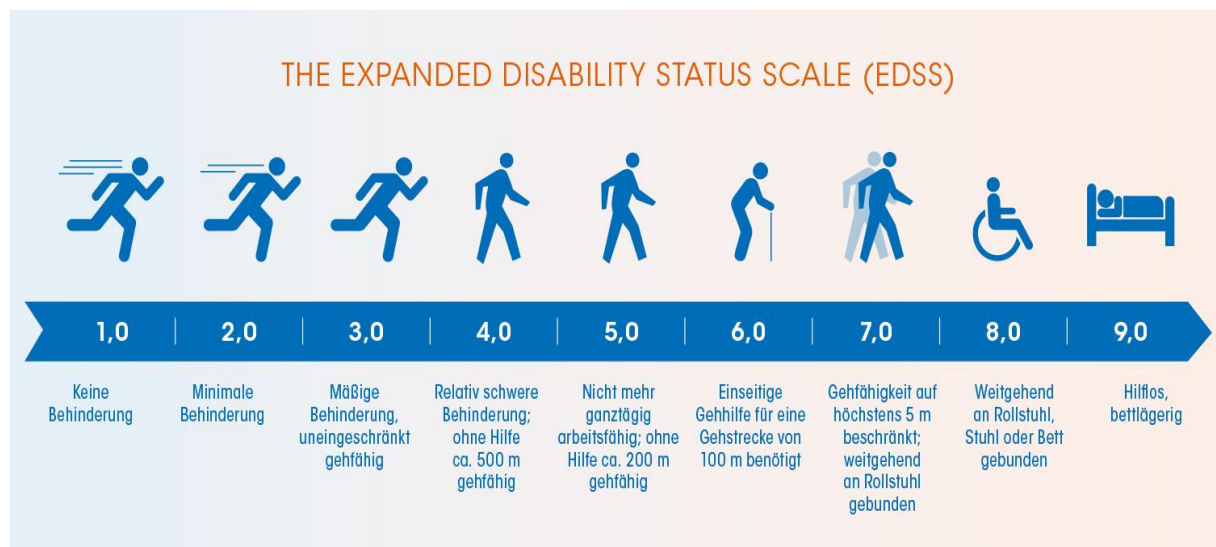


Abb. 5. Expanded Disability Status Scale EDSS

Quelle: Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale. Neurology. 1983, <https://www.ms-begleiter.de/leben/mobil-bleiben-was-bedeutet-der-edss>

Die Erhebung des EDSS sollte in klinisch geübten Händen liegen. Es kann zu Schwankungen der Interrater-Reliabilität kommen, weil unterschiedliche Untersucher die gleichen Patienten in unabhängigen, getrennten Untersuchungen möglicherweise unterschiedlich einschätzen und daher einen unterschiedlichen EDSS-Score vergeben. Ebenfalls muss die Intrarater-Reliabilität berücksichtigt werden. Sie beschreibt, dass der gleiche Untersucher bei den gleichen Patienten zu unterschiedlichen Zeitpunkten unterschiedliche EDSS-Scores erheben kann. Da im klinischen Alltag die Untersuchungen oft an verschiedenen Tagen von verschiedenen Untersuchern durchgeführt werden, gibt es hier möglicherweise Variationen beim EDSS. Des Weiteren ist die Gewichtung der einzelnen funktionellen Systeme unterschiedlich. Die Motorik ist in Form der Gehstrecke z.B. deutlich stärker gewichtet als die Sensibilität oder ein anderes funktionelles System. Ebenfalls wird in einigen Studien die ungleiche Intervalldistanz beschrieben. Eine Verschlechterung von 1.0 auf 2.0 ist somit im Ausmaß der Behinderung des Patienten weniger gut vergleichbar mit der Verschlechterung von 6.0 auf 7.0<sup>61,63,64</sup>.

Bezogen auf die vorliegenden Untersuchungen zur Therapie der MS mit Immunadsorption haben wir während der Auswertung die Erfahrung gemacht, dass die durch die Immunadsorption erzielten Therapieeffekte durch die Anwendung des EDSS nur unzureichend abgebildet wurden. Die hier untersuchten Patienten waren zum Großteil seit vielen Jahren erkrankt und multipel pharmakologisch vorthesapiert, sodass eine deutliche Verbesserung im EDSS nicht zwingend zu erwarten war. Vielmehr spielten die einzelnen akuten Beschwerden des Patienten, aufgrund dessen die Immunadsorption durchgeführt wurde und die im EDSS nicht entsprechend erfasst waren, eine größere Rolle.

Zur Beurteilung der MS steht ebenfalls der Multiple Sclerosis Functional Composite (MSFC) als etabliertes Testinstrument zur Verfügung und wird in Studien oder bei der klinischen Verlaufsbeurteilung angewandt<sup>61</sup>. Der Test wurde in den neunziger Jahren von der National Multiple Sclerosis Society entwickelt und basiert auf einer Kombination von zeitgesteuerten Tests des Gehens, der Armfunktion und der kognitiven Fähigkeiten<sup>65</sup>. Zur Testung der Funktionalität der unteren Extremität wird die Zeit ermittelt, die der Patient für eine festgelegte Strecke benötigt. Hierbei kann er Gehilfen benutzen. Als funktioneller Test der oberen Extremität wird der 9-Loch-Stecktest verwendet, bei dem 9 Stäbchen aus ihren entsprechenden Löchern herausgenommen werden, in eine Schale gelegt und wieder zurückgesteckt werden. Die Zeit für diesen komplexen Vorgang wird jeweils für beide Hände getrennt gemessen. Im Rahmen dieser Arbeit wurde der MSFC nicht durchgeführt.

## **2.5. Alternative funktionelle System-Skala (AfSS)**

Die alternative funktionelle System-Skala ist eine im Rahmen dieser Dissertationsarbeit entwickelte Skala, die bisher nicht validiert wurde. Sie bezieht sich, anders als der EDSS, direkt auf die Hauptbeschwerden, die den Patienten im Alltag am meisten beeinträchtigen, insbesondere auf das funktionelle System, welches zur Anwendung der Immunadsorption geführt hat. Der Grund für die Einführung dieser neuen Skala lag darin, dass Verbesserungen der Funktionalität nach erfolgter Immunadsorption durch die Anwendung des EDSS-Scores nicht sichtbar waren, weil die therapierten Patienten bereits einen hohen Score aufwiesen, der sich durch die Immunadsorption nicht signifikant reduzieren ließ. Die alternative funktionelle System-Skala unterteilt sich in die sieben funktionellen Systeme, die beim EDSS-Score zur Anwendung kommen. Im Falle unserer Patienten haben wir die Aspekte Visus und Motorik inklusive Ataxie ausgewertet. Des Weiteren haben wir die schubförmige und die chronisch progrediente Form der multiplen Sklerose getrennt betrachtet. Ebenfalls ging die Schnelligkeit der Hauptsymptomentwicklung in die Auswertung ein. Dazu definierten wir die zeitlichen Verlaufsformen, deren Symptome sich in weniger als zwei Monaten entwickelten, als rasch und die zeitlichen Verlaufsformen, deren Symptome sich über mehr als zwei Monate entwickelten, als langsam.

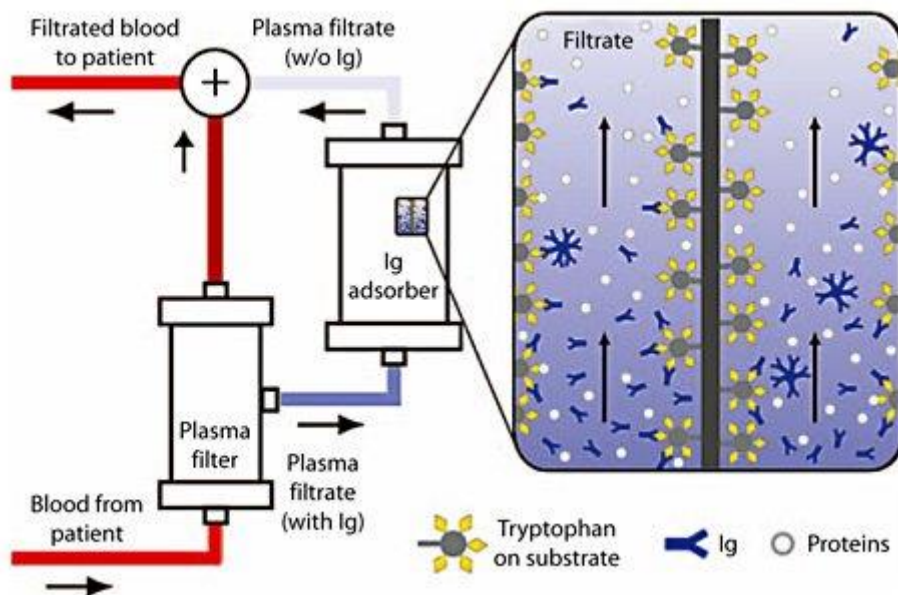
Das Punktesystem sieht die Einteilung von 0-3 Punkten vor. 0 Punkte stellt dabei die Verschlechterung der Symptome dar, 1 Punkt die Stabilisierung, 2 Punkte die subjektiv vom Patienten geschilderte leichte Verbesserung und 3 Punkte die deutliche Verbesserung. Bewertungen wurden unmittelbar nach der Immunadsorption anhand der Entlass-Briefe durchgeführt. Aussagen über die Nachhaltigkeit bei längeren Intervallen von z.B. 6 Monaten oder 12 Monaten nach der Immunadsorption waren aufgrund der Datenlage allerdings bei vielen Patienten nicht möglich.

## **2.6. Immunadsorption**

Die Immunadsorption ist ein extrakorporales Verfahren zur gezielten Entfernung von Immunkomplexen und Autoantikörpern. Zur Durchführung der Immunadsorptionsbehandlung ist die Anlage eines großlumigen zentralen Venenkatheters (Shaldon-Katheter) notwendig. Anders als bei der Plasmapherese, bei der das Patientenplasma gegen Fresh Frozen Plasma (FFP) oder Humanalbumin ausgetauscht und dann verworfen wird, findet bei der Immunadsorption nach der Plasmaseparation lediglich eine Eliminierung von Antikörpern aus dem Plasma statt, ohne dass dem Patienten dadurch das eigene Plasma entzogen wird<sup>66</sup>. Dies wird nach der Adsorption der Antikörper dem Patienten wieder zugeführt. So ist es möglich, deutlich mehr Plasmavolumen therapeutisch zu behandeln. Nebenwirkungen wie allergische Reaktionen fallen in den meisten Fällen deutlich geringer aus oder sind oft gar nicht vorhanden. Weil die Immunadsorption eine lokale Citrat Antikoagulation erfordert, damit es im

Schlauchsystem nicht zu einer Thrombenbildung kommt, kann das Serumkalzium in einigen Fällen nach der Therapie vermindert sein. Zudem besteht bei der Immunadsorption als weiterer Vorteil kein Risiko einer Übertragung von Infektionen durch Spenderplasma <sup>67</sup>.

Aktuell wird die Immunadsorption bei neurologischen Erkrankungen wie der multiplen Sklerose, der Myasthenia gravis, der autoimmunen Enzephalitis und dem Guillian-Barré-Syndrom eingesetzt. Bei der MS wird die Immunadsorption insbesondere dann indiziert, wenn die hochdosierte intravenöse Corticosteroid Therapie nicht zu einer ausreichenden Rückbildung der Symptomatik führt. <sup>66</sup> Um auf eine fortbestehende Schubsymptomatik günstig einwirken zu können, sind therapeutische Alternativen wie die Immunadsorption von großer Bedeutung.



**Abb. 6. Aufbau einer Immunadsorption**

Quelle: Blood Purification March 2012, Immunoadsorption Therapy for Steroid-Unresponsive Relapses in Patients with multiple Sclerosis, Corinna Trebst, Paul Bronzlik, Jan T. Kielstein, Bernhard M.W. Schmidt, Martin Stangel. <http://www.karger.com/WebMaterial/ShowPic/204325>

## 2.7. Hintergrund der Arbeit

Die multiple Sklerose stellt auch im Jahre 2022 weiterhin eine enorme Herausforderung für die Medizin dar. Bis heute ist sie nicht kurativ behandelbar, und die einzelnen Verläufe sind trotz modernster Medizin immer noch sehr individuell und schlecht voraussagbar<sup>25</sup>.

Ebenfalls ist der Leidensdruck der Patienten aufgrund der Ungewissheit, der häufigen deutlichen Einschränkung im Alltag und der progredienten Behinderung stark ausgeprägt. In absoluten Zahlen sind etwa 220.000 – 250.000 Menschen alleine in Deutschland an multipler



Sklerose erkrankt, was aufgrund der langwierigen und oft sehr teuren Therapie eine hohe finanzielle Belastung für die Solidargemeinschaft bedeutet <sup>4</sup>. Somit ist es auch aus rein wirtschaftlicher Sicht erstrebenswert, die möglichen Therapieoptionen weiter zu erforschen und wissenschaftlich zu prüfen. In unserer Arbeit wollen wir den zusätzlichen Nutzen der Immunadsorption in der Schubtherapie der MS mit dem IgG-Adsorber TheraSorb® als zusätzliche Therapieoption darstellen. Diese zusätzliche Therapie betrifft vor allem MS-Patienten, die als steroidrefraktär bezeichnet werden, weil sie nach einer Therapie mit hochdosierten intravenösen Corticosteroiden eine nur unzureichende Rückbildung der Symptomatik zeigen. Es ist wichtig zu wissen, wann und bei welchen Patienten bzw. welchem Krankheitsverlauf diese Therapie wirksam ist.

## **2.8. Relevanz**

Heutzutage ist das Primärziel im Rahmen der Therapie der multiplen Sklerose weiterhin die Verhinderung der Progredienz der Demyelinisierung. Neben dem häufig immunmodulatorischen Ansatz der Pharmakotherapie und der hochdosierten Corticosteroid Therapie gibt es die Möglichkeit, mittels Immunadsorption akut oder regelmäßig Auto-Antikörper gegen Myelinscheiden zu entfernen. Bis heute ist es allerdings nicht möglich diese Auto-Antikörperlast quantitativ und qualitativ zu messen, und es fehlt weiterhin ein guter Biomarker, der den Verlauf der klinischen Symptomatik vorhersagen kann. Es gibt erste Studien, die einen erhöhten und schnelleren Grad der Behinderung bei einer intrathekalen IgG Produktion zeigen <sup>68</sup>. Dadurch könnten Patienten detektiert werden, die primär ein gutes Therapieansprechen auf die Immunadsorption zeigen könnten. Tatsächlich gibt es aber bisher nur wenige Studien über die Effektivität der Immunadsorption bei multipler Sklerose <sup>69-71</sup>. Oft sind die Patientenzahlen gering (weniger als 30) und die Aussagen bezüglich der Effektivität nicht identisch, trotz allem aber vielversprechend. Unsere Arbeit mit 31 Patienten stellt eine im Vergleich mit anderen Publikationen vergleichbare Gruppe in diesem Forschungsbereich dar und kann einen wertvollen Beitrag in der Einschätzung leisten, welche MS-Patienten besonders von der Immunadsorption profitieren könnten.

Die meisten bisher publizierten Studien wurden mit dem Tryptophan-Adsorber Immusorba® TR-350 der Firma Diamed durchgeführt. Dieser Adsorber ist allein zum Einmalgebrauch geeignet und somit relativ kostspielig, hat aber in Studien vielversprechende Ergebnisse erbracht <sup>71-73</sup>. Der in dieser Studie verwendete TheraSorb® – Ig pro Adsorber der Firma Miltenyi Biotech kann bis zu 20-mal wiederverwendet werden, wohingegen der TheraSorb® – Ig flex bis zu 10-mal verwendet werden kann. Ob der IgG-Adsorber TheraSorb® ähnlich gute Ansprechraten in der Behandlung der multiplen Sklerose zeigt und somit gleichwertig oder sogar besser geeignet ist als der bisher verwendete Tryptophan-Adsorber ist bisher nicht geklärt.

## **2.9. Aktueller Stand der Forschung**

Die bisher größte veröffentlichte Arbeit zum Einsatz der Immunadsorption bei MS stammt von Koziol et al. aus dem Jahre 2012 und zeigt einen Überblick über sechs veröffentlichte Arbeiten zu diesem Thema <sup>31</sup>. Vier der sechs veröffentlichten Untersuchungen beschreiben Patienten mit einer schubförmig verlaufenden multiplen Sklerose und kortikosteroidrefraktärem Verlauf. Bei insgesamt 11 Patienten einer schubförmigen MS und akuter Optikus-Neuritis lag die Ansprechrate bei 73%. Mauch et al. konnten im Rahmen ihrer Studie mit 14 Patienten bei steroidrefraktärer MS eine Ansprechrate durch die Immunadsorption von 80% nachweisen <sup>74</sup>. Eine Veröffentlichung von Trebst et al. zeigte bei 12 von 14 Patienten, in 85% der Fälle, ein Ansprechen <sup>75</sup>. Alle drei Studien wurden mit dem Tryptophan-Adsorber durchgeführt. Somit lässt sich sagen, dass die Ansprechraten unter Einsatz des Tryptophan-Adsorbers zwischen 73-85% lagen, wenn es sich um eine schubförmig verlaufende Form der MS handelte.

In einer weiteren multinationalen Studie aus dem Jahre 2016 wurden 147 MS-Patienten mit dem Tryptophan-Adsorber behandelt, bei 105 Patienten (71,4%) ließ sich ein Ansprechen feststellen. Im Median verbesserte sich der EDSS-Score von 5 auf 4. Bei Patienten mit einer Optikus-Neuritis lag die Ansprechrate bei 84%, es kam zu einer Verbesserung der Sehschärfe im Median von 0,2 auf 0,6 <sup>70</sup>.

Bezogen auf den in unserer Untersuchung verwendeten TheraSorb®-Ig-flex Adsorber ist die Datenlage deutlich geringer. Eine Studie aus dem Jahre 2015 mit insgesamt 16 neurologisch erkrankten Patienten zeigte insbesondere bei den an schubförmiger, steroidrefraktärer MS erkrankten Patienten ein gutes Ansprechen. Ebenfalls wurde bei Patienten mit Myasthenia gravis und chronisch inflammatorischer demyelinisierender Polyneuropathie eine Verbesserung der klinischen Symptomatik gezeigt. Eine weitere Untersuchung aus dem Jahr 2019 ergab bei 31 Patienten mit einem steroidrefraktären Schub, die mit dem Immunosorba® Adsorber von Fresenius Medical Care behandelt wurden, nach vier Wochen eine Ansprechrate von 86,7% <sup>69</sup>.

Insgesamt zeigten diese Studien bei Patienten mit steroidrefraktären MS-Symptomen eine Verbesserung der klinischen Symptomatik durch die Immunadsorption. Nebenwirkungen der Therapie waren Kopfschmerzen, Übelkeit und Infektionen der Einstichstelle des zentralvenösen Shaldon-Katheters.

## **2.10. Ziel der Arbeit**

Ziel dieser Arbeit war die Untersuchung des klinischen Verlaufs von Patienten mit multipler Sklerose, die in der Uniklinik Köln zwischen 2008 und 2017 unter der Anwendung der Immunadsorption (IA) mit dem TheraSorb®-Adsorber behandelt wurden. Es sollte dargestellt

werden, wie hoch die Ansprechraten der IA bei verschiedenen Verlaufsformen der MS, differenziert nach schubförmigem oder chronisch progredientem Verlauf, waren. Ebenfalls sollten die Verträglichkeit der Immunadsorption und die jeweiligen Nebenwirkungen in dieser Patientenkohorte untersucht werden.

### **3. Material und Methoden**

#### **3.1. Patientenauswahl**

Diese Arbeit berichtet retrospektiv über alle Patienten, die an Multipler Sklerose erkrankt und zwischen Januar 2008 bis März 2017 an der Uniklinik Köln mittels TheraSorb® Adsorber der Firma Miltenyi Biotech einen Zyklus mit mehreren konsekutiven Immunadsorptionen erhalten haben. Es wurde lediglich ein Patient ausgeschlossen, da er nach der Behandlung das Land verlassen hat und somit keine vollständigen Daten von diesem Patienten zur Auswertung vorlagen. Die primäre Betreuung sowie die Therapieentscheidungen erfolgten durch die Kollegen der Abteilung für Neurologie des Universitätsklinikums zu Köln, die auch die Indikation zur Durchführung einer Immunadsorption stellten. Patienten, die eine Immunadsorption erhielten, wurden in der Klinik für Neurologie stationär aufgenommen. Die Immunadsorption wurde durch die Klinik II für Innere Medizin, Nephrologie, Rheumatologie, Diabetologie und Allgemeine Innere Medizin durchgeführt. Hier erfolgte die vollständige Dokumentation inklusive aller Nebenwirkungen oder Zwischenfälle der Immunadsorption durch das Personal der Nephrologie auf der Dialysestation. Anschließend fanden eine neurologische Beurteilung und Nachuntersuchung durch die Kollegen der Neurologie statt. Danach wurden die Patienten ambulant neurologisch betreut und ggf. zu einem späteren Zeitpunkt erneut stationär aufgenommen. In der Untersuchung wurden die Patientendaten in anonymisierter Form nach den Richtlinien der Ethikkommission der Uniklinik Köln verarbeitet und ausgewertet.

#### **3.2. Einschlusskriterien**

Alle Patienten erfüllten folgende Kriterien:

1. Die bestätigte Diagnose der multiplen Sklerose
2. Die Behandlung mit dem TheraSorb® Adsorber der Firma Miltenyi Biotech
3. Alle Patienten wurden in der Uniklinik Köln behandelt
4. Alle Patienten wurden nach der Behandlung neurologisch nachuntersucht

#### **3.3. Erfassen der Patientendaten**

Von jedem Patienten, der in die Arbeit eingeschlossen wurde, wurden folgende Daten extrahiert:

1. Alter

2. Geschlecht
3. Erstdiagnose der multiplen Sklerose
4. Form der multiplen Sklerose
5. EDSS-Score
6. Relevante Begleiterkrankungen
7. Zugangsweg, Anzahl der Zyklen und Sitzungen der Immunadsorption
8. Ausgetauschtes Plasmavolumen
9. Nebenwirkungen/Komplikationen der Immunadsorption
10. Wirkung der Immunadsorption bezogen auf das führend eingeschränkte funktionelle System

Sämtliche Daten wurden den Arztbriefen der Neurologie und den Untersuchungsbefunden der neurologischen Ambulanz entnommen. Die Informationen der Immunadsorptionsprotokolle wurden teilweise aus der Dokumentation der Dialysestation oder bei älteren Daten aus dem Archiv der Universitätsklinik zu Köln extrahiert.

### **3.4. Shaldon-Katheter**

Zur Durchführung der Immunadsorptionsbehandlung ist die Anlage eines großlumigen zentralen Venenkatheters notwendig, damit ausreichend Blutfluss möglich ist, um die Immunadsorption durchzuführen. Der Katheter besteht aus zwei Schenkeln. Durch den einen Schenkel wird das Blut in die Immunadsorptions-Maschine eingesaugt, während über den zweiten Schenkel eine Retransfusion des immunabsorbierten Blutes zurück zum Patienten erfolgt. Unter sterilen Bedingungen wird der Katheter über eine Direktpunktion in das venöse Gefäß vorgeschoben und dort platziert. Mögliche Punktionsstellen sind die V. jugularis interna, die V. subclavia und die V. femoralis. Die Punktion der V. femoralis stellt aufgrund der Infektionsraten und der eingeschränkten Mobilisierbarkeit bei liegendem Femoraliskatheter eine Ausnahme dar. Die Lagekontrolle erfolgt mittels Röntgendiagnostik. Um eine intraluminäre Koagulation zu verhindern, wird der Katheter am Ende der Immunadsorptionssitzung mit Heparin oder Taurolock® geblockt.

### **3.5. Alternative funktionelle System-Skala**

Im Zuge der Auswertung der klinischen Verläufe der MS-Patienten zeigte sich, dass die Verwendung des etablierten EDSS-Scores problematisch war, weil dieser insbesondere die motorischen Einschränkungen der Patienten bewertet und unser Patientengut fortgeschrittene

Stadien der MS-Erkrankung mit bereits hohen EDSS-Scores aufwies. Daher wurde für die Auswertung der klinischen Symptomatik der MS speziell für diese Arbeit ein Score entwickelt, den wir „alternative funktionelle System-Skala (AfS)“ genannt haben. Hierbei handelt es sich um eine selbst entwickelte und bisher nicht eingesetzte/validierte Skala. Die Beurteilung der Patienten anhand des Scores der alternativen funktionellen System-Skala erfolgte retrospektiv. Es wurde zunächst das Hauptsymptom eruiert, das in diesem Fall zur Indikationsstellung der Immunadsorption geführt hatte. Hierzu wurde das Symptom den sieben funktionellen Systemen, die auch im EDSS-Score verwendet werden, zugeteilt, um eine Nähe zum EDSS-Score herzustellen. In dieser Arbeit zeigten die untersuchten Patienten Einschränkungen im funktionellen System Visus und Motorik. Im Folgenden wurden die Daten der Arztbriefe ausgewertet und die Ansprechrate der Behandlung anhand der Protokolle bestimmt. Die Erfassung und Auswertung der Arztbriefe erfolgte in enger Zusammenarbeit mit den zuständigen ärztlichen Kollegen der Neurologie der Uniklinik Köln. Hierzu fand mit beratender Unterstützung von Frau Dr. S. Vay aus der Klinik für Neurologie der Uniklinik Köln die Einteilung in die Punkte null bis drei statt. Null stellt eine Verschlechterung unter der Therapie, eins eine Stabilisierung, zwei eine leichte Verbesserung und drei eine deutliche Verbesserung des führenden Symptoms dar. Dies ergibt die Möglichkeit, die Ansprechrate direkt zu ermitteln, die die Behandlung mit der Immunadsorption auf das Hauptsymptom hat. Des Weiteren sollte ebenfalls die Nachhaltigkeit der Therapie dargestellt und die Symptome nach ihrem zeitlichen Auftreten vor der Therapie differenziert werden. Wir definierten den Zeitraum kleiner zwei Monate als rasches Symptomauftreten der MS und alle Zeiträume über zwei Monate zwischen Erstauftreten und Therapie als sich langsam entwickelnde Symptomatik. Aufgrund der Datenlage, insbesondere bei zum Teil fehlenden Verlaufsdaten, war es im Rahmen dieser Doktorarbeit nicht möglich, Zeiträume für die Nachhaltigkeit der Immunadsorption auszuwerten.

### **3.6. Statistische Auswertung**

Die statistische Auswertung und Darstellung erfolgte mithilfe von Excel (Microsoft 365) und PSPP (Version 3). Hierzu wurden mittels der deskriptiven Statistik die Häufigkeiten, Standardabweichungen, Maxima, Minima sowie die Median-Werte und Mittelwerte bestimmt, anhand derer die prozentuale Verteilung ermittelt wurde.

### **3.7. Literaturrecherche**

Die Literaturrecherche erfolgte in der elektronische Datenbank MEDLINE unter Zuhilfenahme des Pubmed-Interfaces, mit einer Kombination aus den Schlagworten „Multiple Sclerosis“, „Immunadsorption“, „Therapy“, „MS“, „therapeutic plasma exchange“, „Plasmapheresis“, „PE“, „Primary progressive MS“ und „Expanded Disability Status Scale“. Ergänzt wurde die

Recherche durch Fachliteratur aus den Bereichen Neurologie, Nephrologie sowie der aktuellen S2k-Leitlinie „Diagnose und Therapie der Multiplen Sklerose, Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen und MOG-IgG-assoziierten Erkrankungen der Deutschen Gesellschaft für Neurologie vom 17.02.2021

## 4. Ergebnisse

### 4.1. Patientencharakteristika

Insgesamt konnten wir 31 Patienten in unsere Auswertung einbeziehen (Tabelle 1). 23 Patienten erhielten nur einen Zyklus der Immunadsorption, 8 Patienten jeweils 2 Zyklen (s. Tab. 1). Das durchschnittliche Patientenalter lag bei 41,97 Jahren (19 – 65 Jahre). Wir führten während eines Immunadsorptionszyklus jeweils zwischen 3 und 6 Sitzungen durch, im Durchschnitt 5,5 Sitzungen pro Zyklus.

Das Geschlechterverhältnis war mit 11 Männern zu 20 Frauen deutlich in Richtung der Frauen verschoben (64,5% weiblich). Seit der Erstdiagnose waren bei unseren Patienten im Mittel 7,74 Jahre und im Median 6 Jahre vergangen, allerdings mit einer sehr hohen Schwankungsbreite von 2 Monaten bis zu 21 Jahren (7,74 Jahre  $\pm$  6,21 Jahre, Mittelwert und Standardabweichung (MW+SD)). Die Männer waren im Mittelwert mit 8,82 Jahre länger aber im Median mit 6 Jahren kürzer erkrankt. Dazu zeigten die Daten eine größere Standardabweichung mit 7,39 Jahren. Die Frauen waren im Mittel 7,15 Jahre und im Median 7 Jahre erkrankt bei einer geringeren Standardabweichung von 5,58 Jahren (s. Diagramm 1).

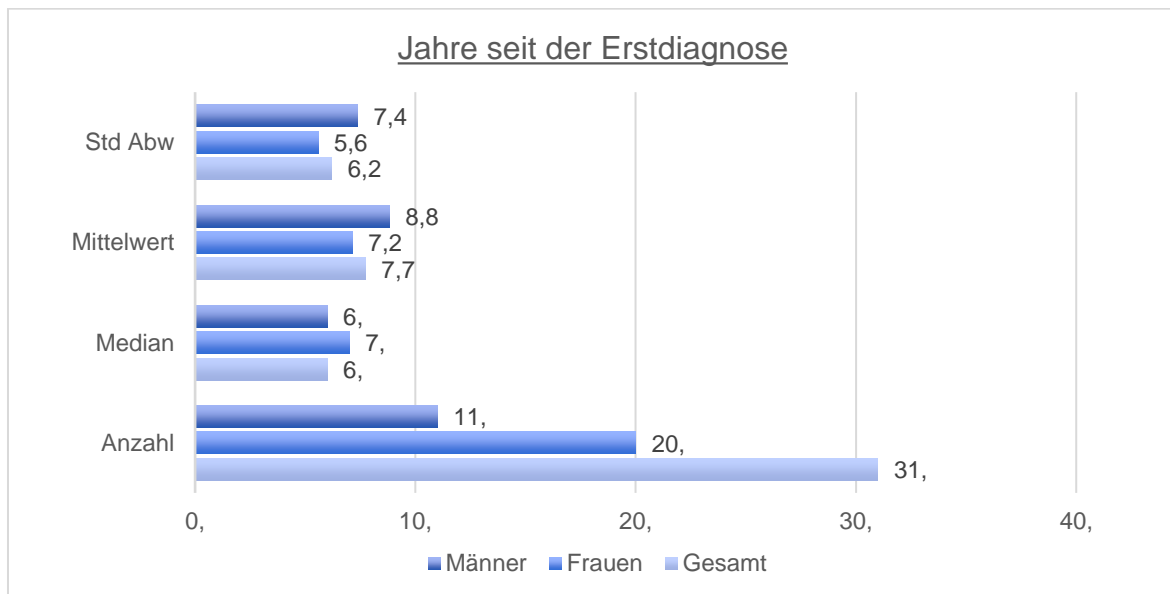


Diagramm 1. Jahre seit der Erstdiagnose



## Patientencharakteristika:

PATIENT NR.	GESCHLECHT	ALTER	VERLAUFSFORM	FS	DAUER SEIT ED	SITZUNGEN	EDSS VOR T	EDSS VERBESSERUNG	AFSS	VORMEDIKATION
1	männlich	38	progressiv	Motorik	6	5	7	0	2	Cortison, TR350 3x, Inf-b, Cyclo, Mitox, Ritux
						5	7	0	2	
2	weiblich	50	progressiv	Motorik	14	5	6,5	0	2	Cortison, TR350 3x, Mitox, Cyclo
						3	6,5	0	2	
3	männlich	39	progressiv	Motorik	20	5	keine Daten	keine Daten	0	Cortison, Mitox, Cyclo
						5	Keine Daten	keine Daten	0	
4	weiblich	47	progressiv	Motorik	7	6	3	keine Daten	1	Cortison, Aza
5	männlich	43	schubförmig	Motorik	4	6	3,5	0	3	Cortison
6	männlich	48	schubförmig	Motorik	0	6	4	0	3	Cortison
7	weiblich	35	schubförmig	Motorik	14	6	4	0	3	Cortison, Nata, Glatira
8	weiblich	61	progressiv	Motorik	20	6	8,5	0	2	Cortison, Mitox, Cyclo
9	weiblich	37	progressiv	Visus	5	6	6,5	0	3	Cortison, Mitox
10	weiblich	40	progressiv	Motorik	7	6	6	0	2	Cortison, Int-b, Mitox, Cyclo
						6	6	0	1	
11	weiblich	44	progressiv	Motorik	8	6	6,5	0	2	Cortison, Inf-b, Glatira, Ritux, Nata, Mitox
12	weiblich	50	schubförmig	Motorik	9	6	keine Daten	0	0	Cortison, Natalizumab
13	weiblich	42	schubförmig	Visus	0	6	5	0	0	Cortison
14	weiblich	34	progressiv	Motorik	8	6	6,5	0	3	Cortison, Mitox, TR350
						5	8	0	0	
15	männlich	39	progressiv	Motorik	1	5	5,5	0	3	Cortison
						6	6	0	3	
16	männlich	36	progressiv	Motorik	11	3	7	0,5	3	Cortison, Int-b, Nata, Cyclo, Mitox
17	männlich	60	progressiv	Motorik	17	6	6,5	0,5	3	Cortison
						4	6	0	3	Ritux
18	weiblich	22	schubförmig	Visus	0	6	3	2	3	Cortison
19	weiblich	40	progressiv	Motorik	2	5	7	0	3	Cortison, Mitox, Ritux
20	männlich	37	progressiv	Motorik	6	5	6,5	0	1	Cortison, Inf-b, Mitox
21	weiblich	41	schubförmig	Visus	11	6	1,5	0	1	Cortison, Inf-b
22	weiblich	65	progressiv	Motorik	12	6	7	0	2	Cortison, Inf-b, Mitox, Cyclo
23	weiblich	19	schubförmig	Visus	1	6	2	0	2	Cortison, Glatira
24	weiblich	56	progressiv	Motorik	13	5	8	0	1	Cortison, Inf-b, Nata, Glatira, PP
25	weiblich	41	progressiv	Motorik	1	6	7,5	0	2	Cortison, Ritux
26	weiblich	35	progressiv	Motorik	3	5	7,5	0	2	Cortison, Mitox
27	weiblich	42	schubförmig	Motorik	6	6	3,5	0	3	Cortison
28	weiblich	27	schubförmig	Motorik	2	6	1	0	2	Cortison
29	männlich	50	progressiv	Motorik	6	5	7	0,5	2	Cortison, Inf-b, Nata, Mitox
30	männlich	39	schubförmig	Motorik	5	6	3,5	0	3	Cortison
31	männlich	44	progressiv	Motorik	21	6	7,5	0	2	Cortison, Mitox
						6	7,5	0	0	

**Tabelle 1. Patientenübersicht**

**FS:** funktionelles System, **T:** Therapie, **ED:** Erstdiagnose, **Inf-b:** Interferon-β, **Mitox:** Mitoxantron, **Cyclo:** Cyclophosphamid, **Ritux:** Rituximab, **Aza:** Azathioprin, **Nata:** Natalizumab, **Glatira:** Glatirameracetat, **PP:** Plasmapherese, **AFSS:** Alternative funktionelle System Skala

### EDSS-Score:

Der Mittelwert des EDSS-Scores lag zu Beginn der Therapie bei 5,544 und nach Beendigung der Therapie bei 5,417 (s. Diagramm 2). Es sprachen laut EDSS nur 4 von 31 Patienten messbar auf die Therapie an.

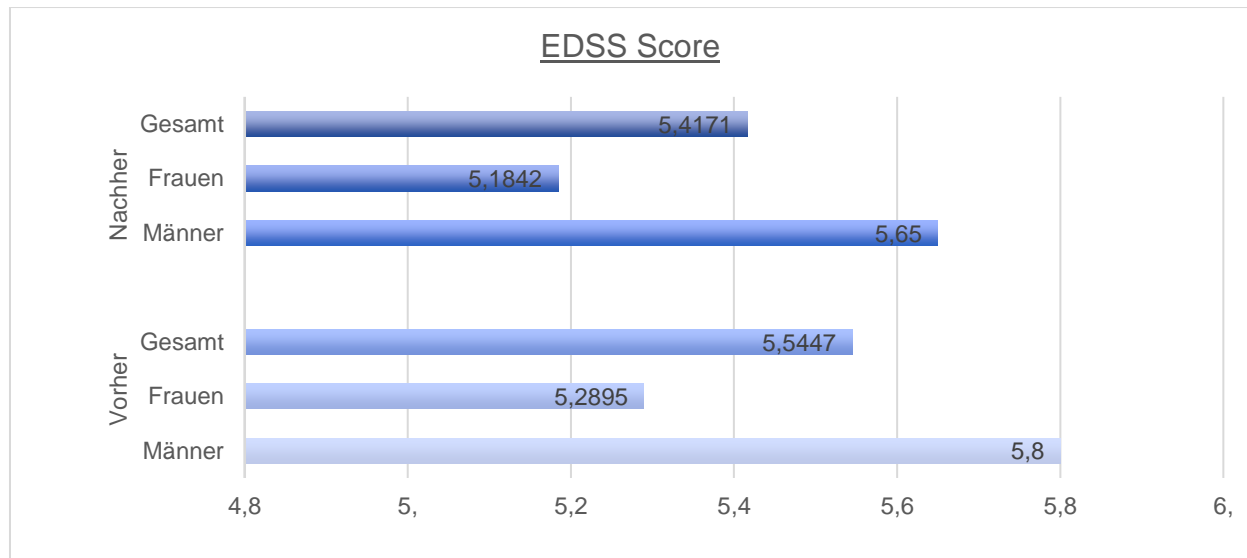
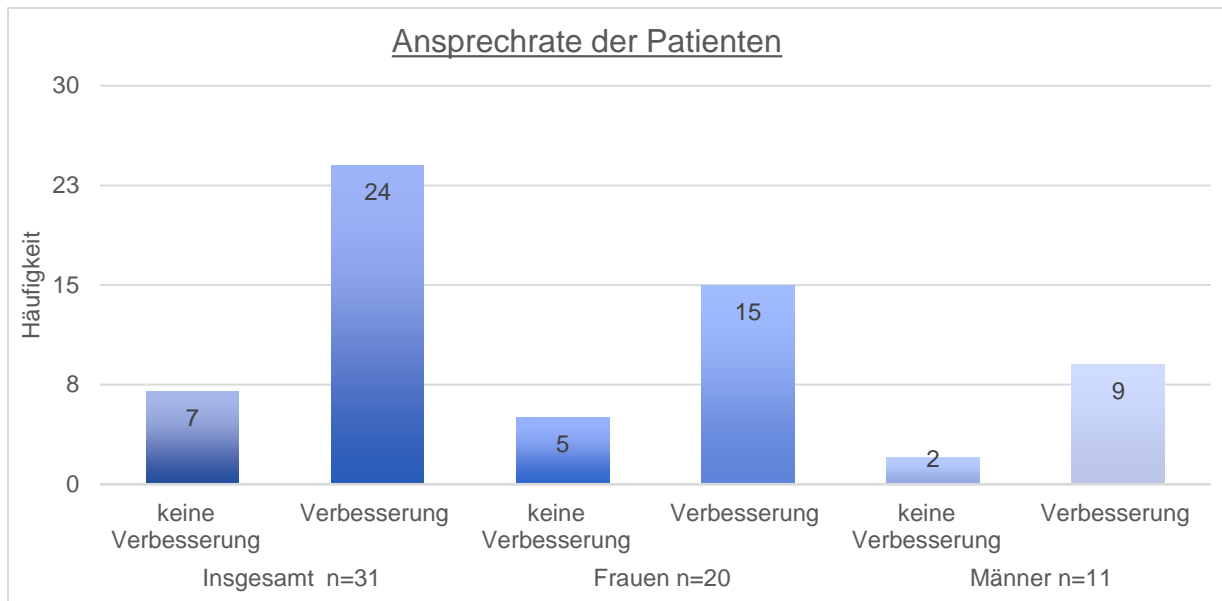


Diagramm 2. EDSS Score

### Alternative funktionelle System-Skala (AfSS):

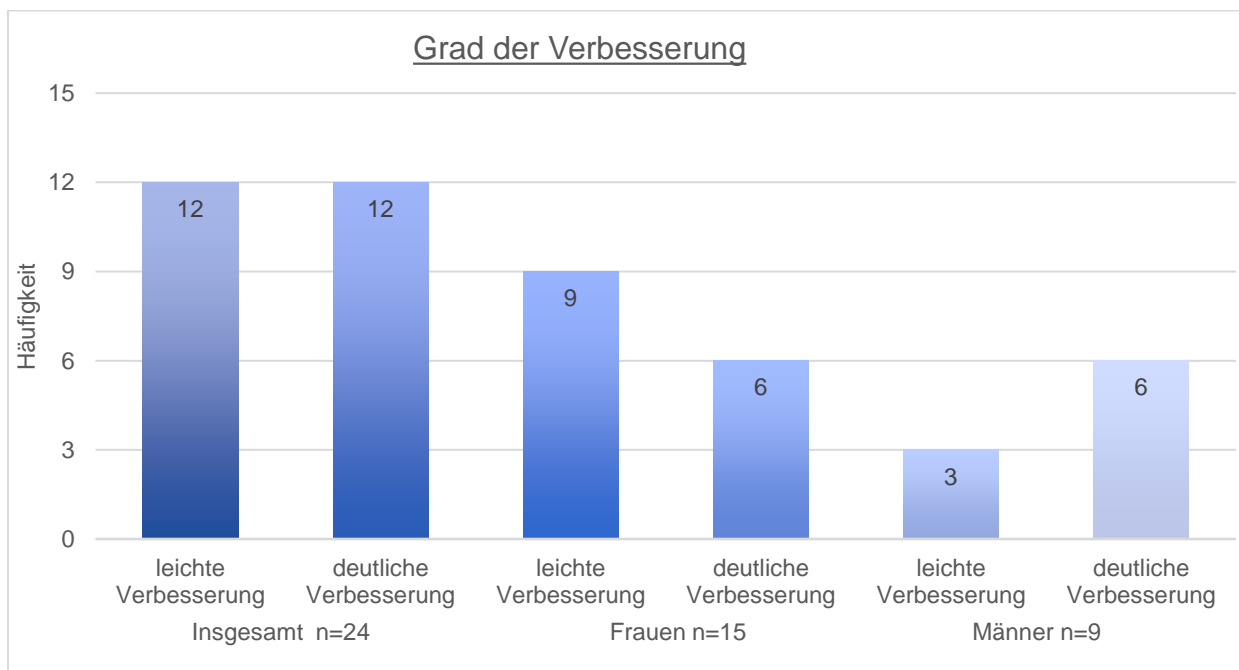
Die alternative funktionelle System-Skala wurde zur Auswertung der klinischen Verlaufsdaten in dieser Doktorarbeit entwickelt. Es handelt sich um eine bisher nicht erprobte und validierte Skala. In der Auswertung des Verlaufs der klinischen Symptome mit der AfSS bedeutet 0 Punkte die Verschlechterung der Symptome, 1 Punkt die Stabilisierung, 2 Punkte die subjektiv vom Patienten geschilderte leichte Verbesserung und 3 Punkte die deutliche Verbesserung. Wir bezogen uns aufgrund des sehr heterogenen Patientenspektrums auf die Ansprechraten (0,1=kein Ansprechen, 2,3=Ansprechen) und den Grad der Verbesserungen (2=leicht, 3=deutlich) bei den verschiedenen Verlaufsformen (chronisch progredient vs. schubförmig) und des beeinträchtigten funktionellen Systems (Visus oder Motorik).

Anhand der AfSS sprachen 24 der 31 Patienten auf die Therapie der Immunadsorption an. Das entspricht 77,4% der behandelten Patienten. Geschlechterspezifisch unterscheidet sich die Ansprechrate bei Frauen mit 75% im Vergleich zu Männern mit 81,8%. Somit sprachen 15 der 20 Frauen und 9 der 11 Männer auf die Immunadsorption an (s. Diagramm 3).



**Diagramm 3. Ansprechen der Patienten nach AfSS**

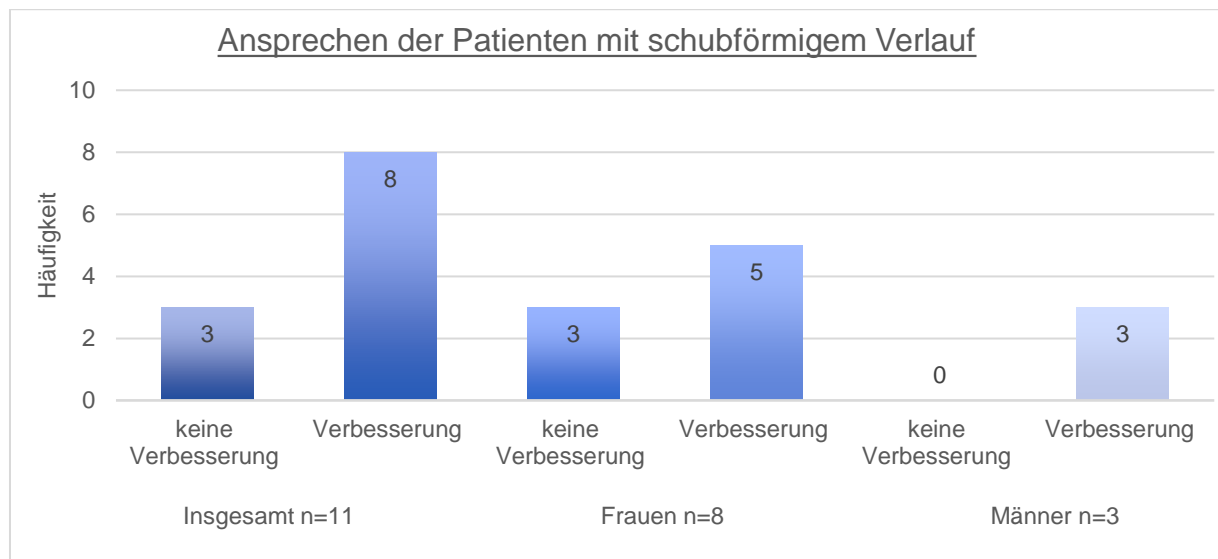
Von den 24 Patienten, die auf die Therapie mit einer Verbesserung ansprachen, zeigte sich bei 50% eine deutliche Verbesserung (s. Diagramm 4). Als Grad der Verbesserung wurde hier das subjektive Empfinden der Patienten und die objektive Bewertung durch den Neurologen herangezogen. Hier lässt sich ebenfalls zeigen, dass bei Männern 6 der 9 Patienten und somit 66,7% ein deutliches Ansprechen zeigten, wohingegen nur 6 von 15 Frauen (40%) ein deutliches Ansprechen zeigten. Insgesamt war die Ansprechrate bei Männern besser als bei Frauen.



**Diagramm 4. Grad der Verbesserung nach AfSS**

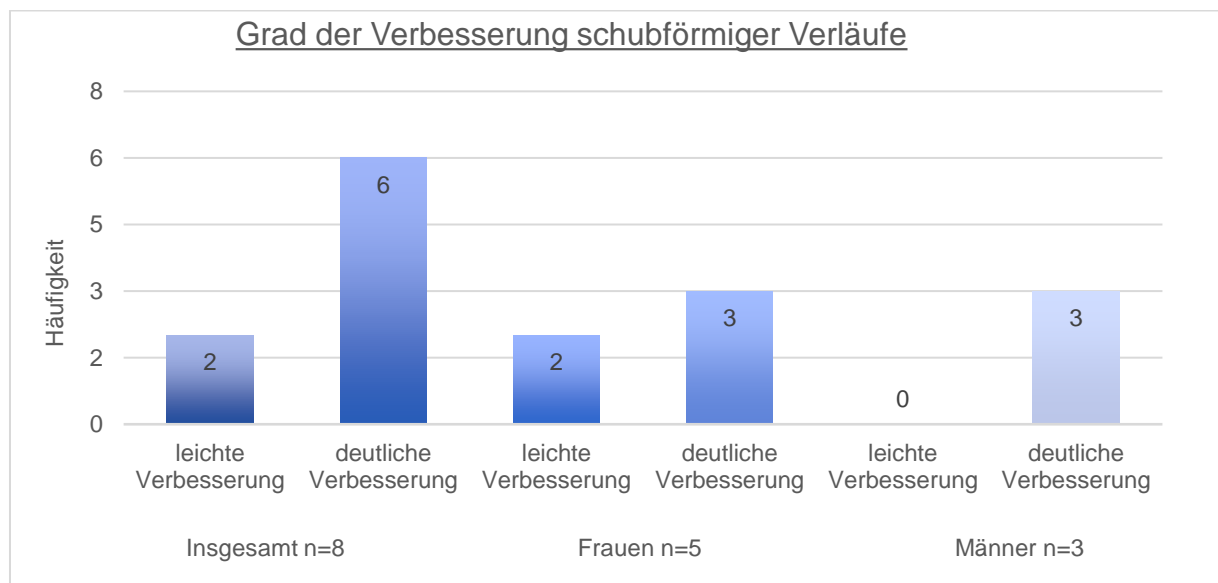
Die Patienten wurden ebenfalls nach der Verlaufsform der MS ausgewertet. Hier unterscheidet man den schubförmigen vom chronisch progredienten Verlauf.

Acht von 11 Patienten mit schubförmigem Verlauf zeigten eine Verbesserung ihrer Symptome nach der Immunadsorption (s. Diagramm 5). Das ergibt eine Ansprechrate von 72,7%. Bei den 3 männlichen Probanden sprachen 100% auf die Therapie an, wohingegen bei den weiblichen Patientinnen 5 von 8, also 62,5%, ansprachen.



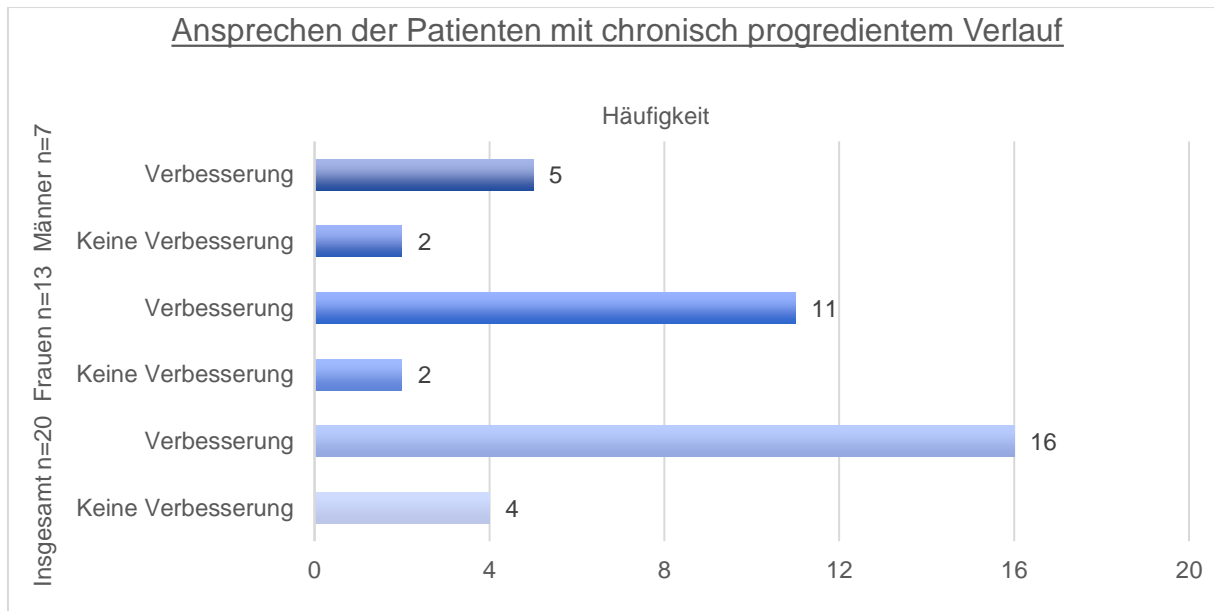
**Diagramm 5. Ansprechen der Patienten mit schubförmigem Verlauf**

Insgesamt zeigten 6 von 8 Patienten (75%) eine deutliche Verbesserung. 100% der Männer und 3 von 5 Frauen (60%) sprachen deutlich auf die Therapie an (s. Diagramm 6).



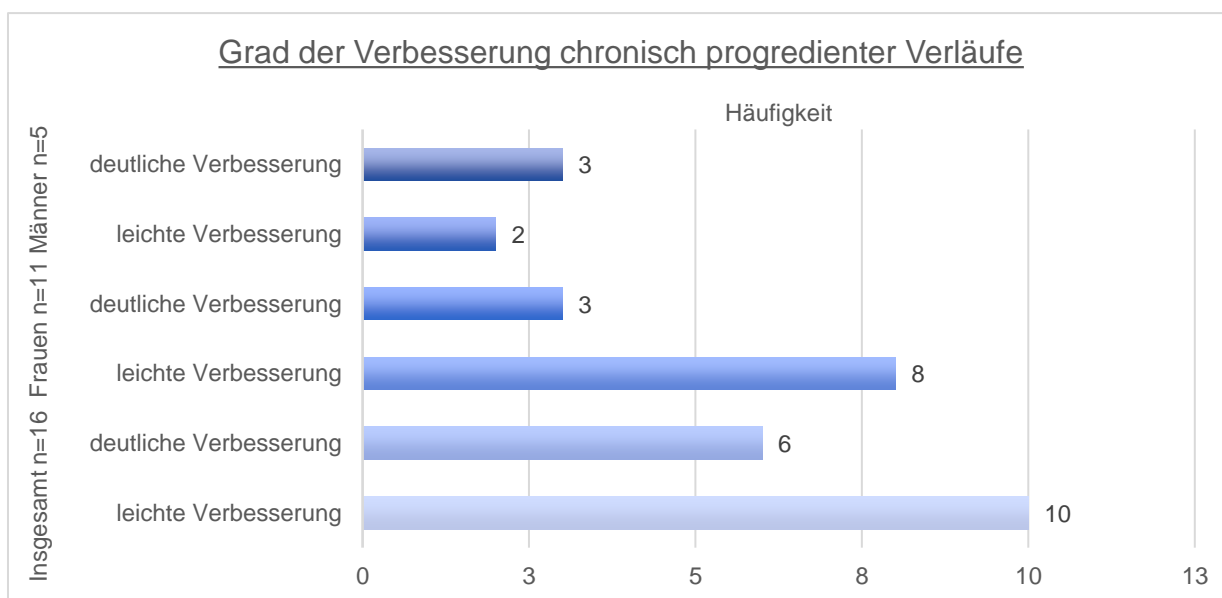
**Diagramm 6. Grad der Verbesserung bei Patienten mit schubförmigem Verlauf**

Im Vergleich dazu zeigten 16 der 20 Patienten mit chronisch progredientem Verlauf eine Verbesserung, dies entspricht einem Anteil von 80% (s. Diagramm 7). Bei Frauen waren es 11 von 13 (84,61%), die ein Ansprechen zeigten. Unter den männlichen Patienten sprachen 5 von 7, also 71,4%, auf die Immunadsorptionstherapie an.



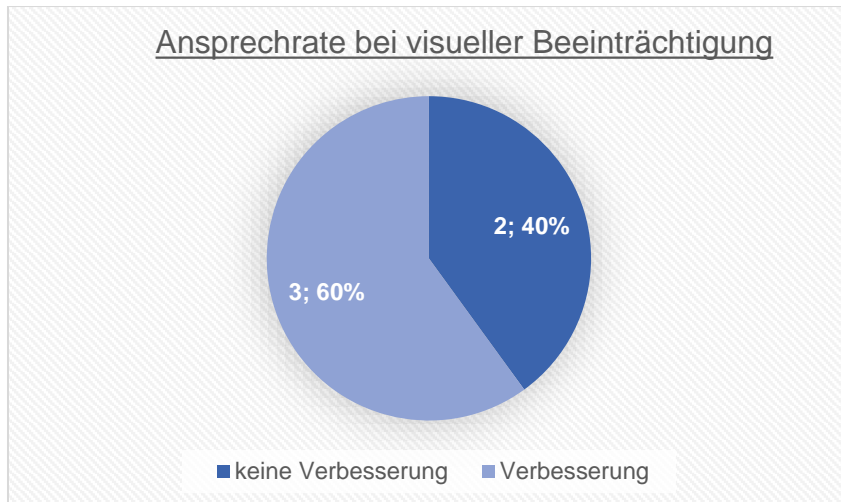
**Diagramm 7. Ansprechen der Patienten mit chronisch progredientem Verlauf**

Der Grad der deutlichen Verbesserung betrug hier lediglich 6 von 16 Patienten, also 37.5% (s. Diagramm 8). Sowohl bei Frauen als auch bei Männern zeigten jeweils 3 Patienten eine deutliche Verbesserung. Bei den Frauen entspricht dies einem Anteil von 27,2%, bei den Männern von 60%.



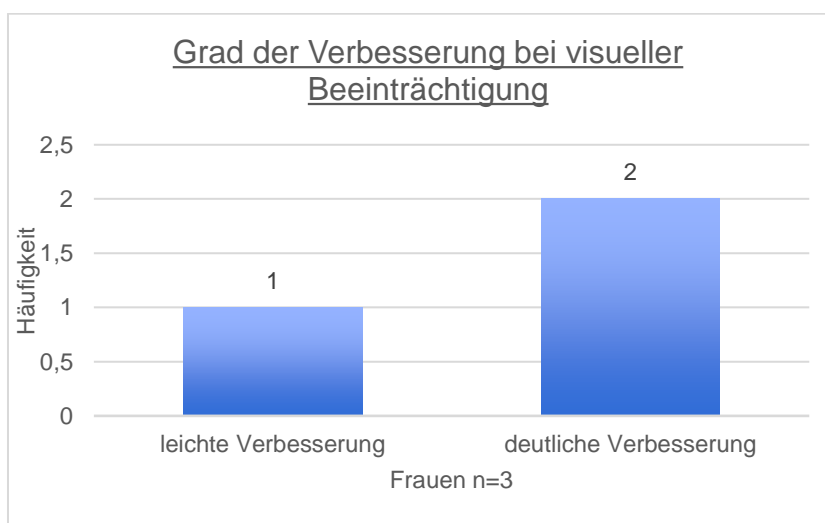
**Diagramm 8. Grad der Verbesserung chronisch progredienter Verläufe**

Wir untersuchten ebenfalls die Ansprechrate und den Grad der Verbesserung bezogen auf die verschiedenen funktionellen Systeme, insbesondere auf das visuelle System (insgesamt 5 Patienten, s. Diagramm 9 und 10) und auf das motorische System (insgesamt 26 Patienten, s. Diagramm 11 und 12).



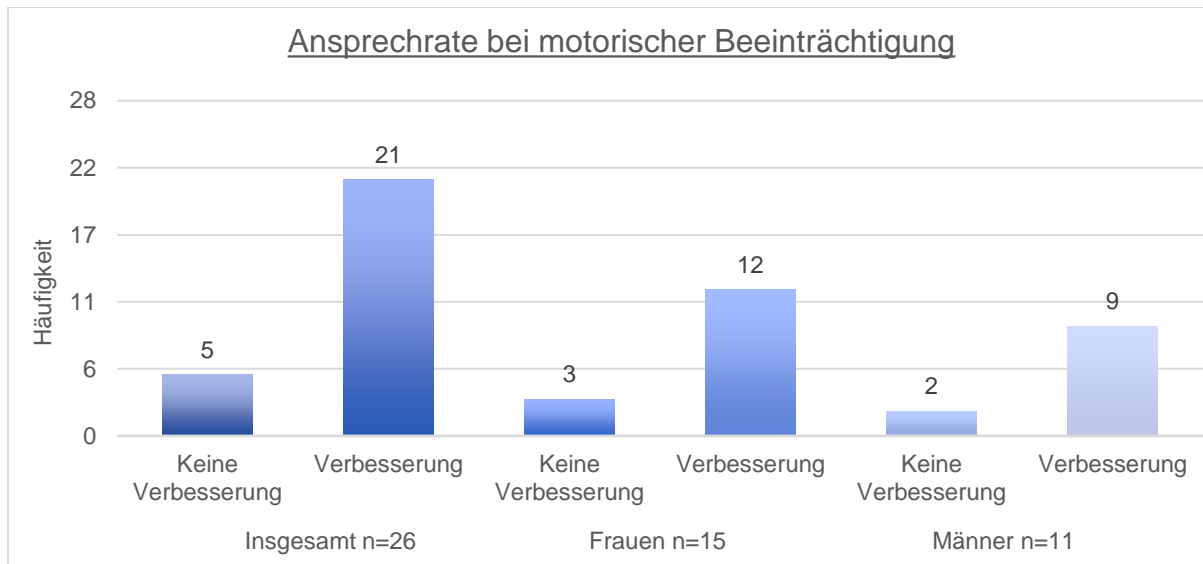
**Diagramm 9. Ansprechen der Patienten mit Einschränkung im visuellen System**

Alle Patienten mit visueller Beeinträchtigung waren weiblich. 3 von 5 Patientinnen zeigten eine Verbesserung, somit 60% der behandelten Patientinnen. Von diesen 3 Patientinnen verbesserten sich 2 Patientinnen deutlich, das entspricht 66,6%. 4 von 5 Patientinnen mit visuellen Einschränkungen wiesen die schubförmige und eine Patientin die chronisch progrediente Verlaufsform auf.



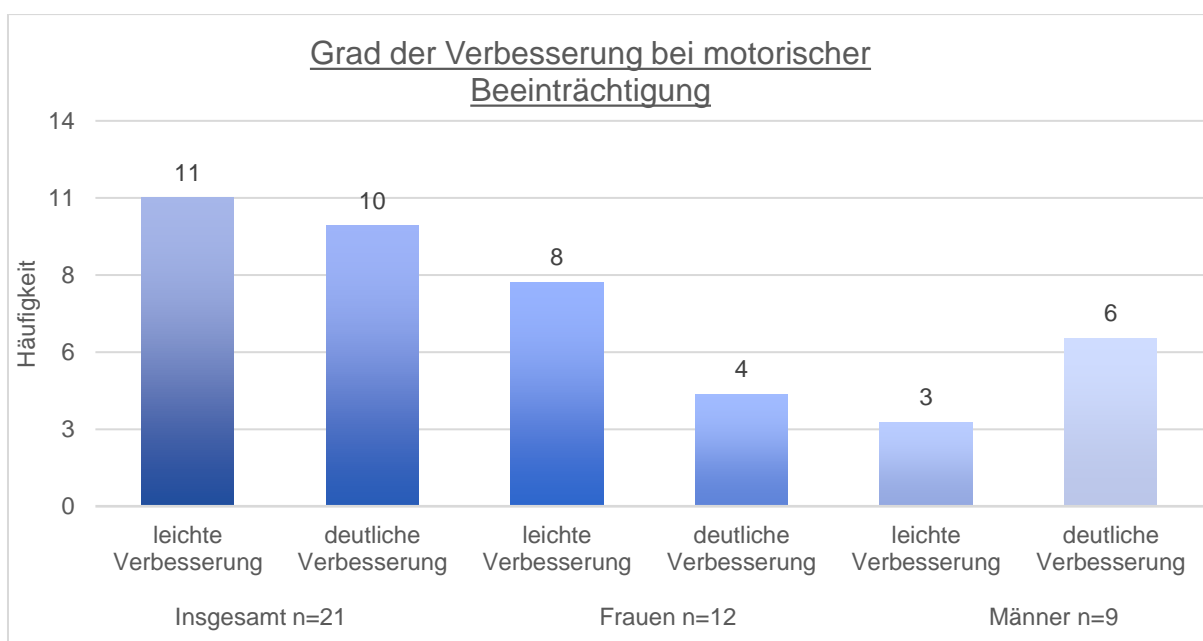
**Diagramm 10. Grad der Verbesserung bei visueller Beeinträchtigung**

In der Gruppe der Patienten mit motorischer Einschränkung zeigten 21 der 26 behandelten Patienten eine Verbesserung (s. Diagramm 11). Das entspricht einem Anteil von 80,8%. Bei Frauen waren es 12 von 15 Patientinnen und somit 80%, bei Männern waren es 9 von 11 und 81,8%



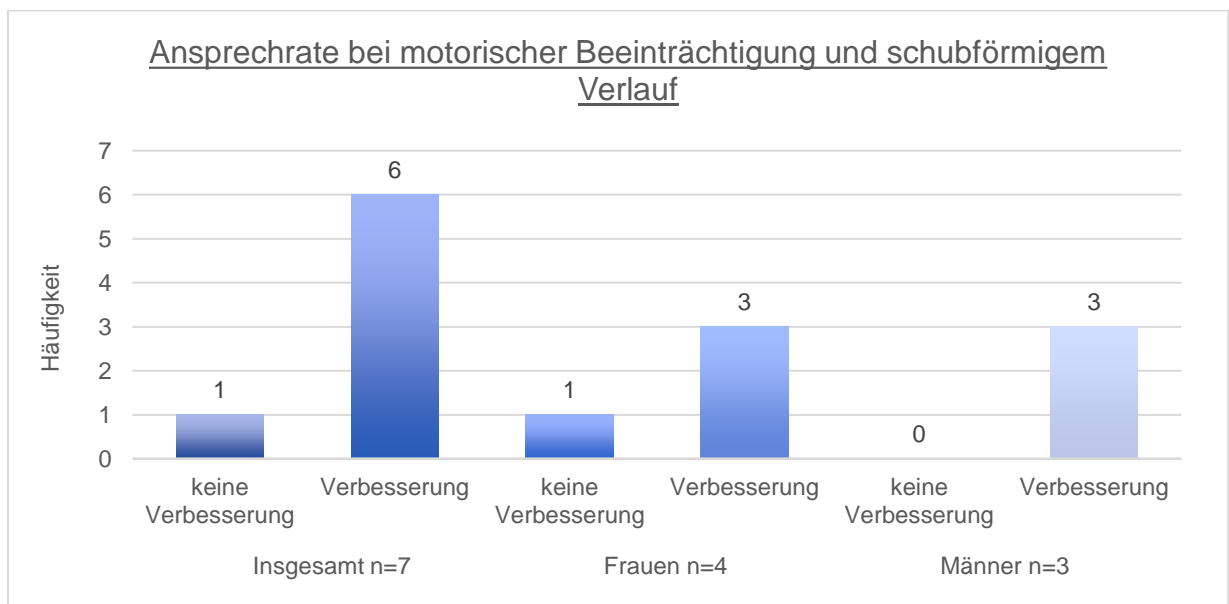
**Diagramm 11. Ansprechen der Patienten mit motorischer Einschränkung**

Unter den 21 Patienten mit einer Verbesserung der Symptome nach der Immunadsorptionstherapie waren 10 Patienten mit einer deutlichen Ansprechrate (47,6%, s. Diagramm 12). Hier zeigte sich, dass Männer mit 66,7 % deutlich häufiger eine gute Ansprechrate aufwiesen als Frauen mit 33,3 %.

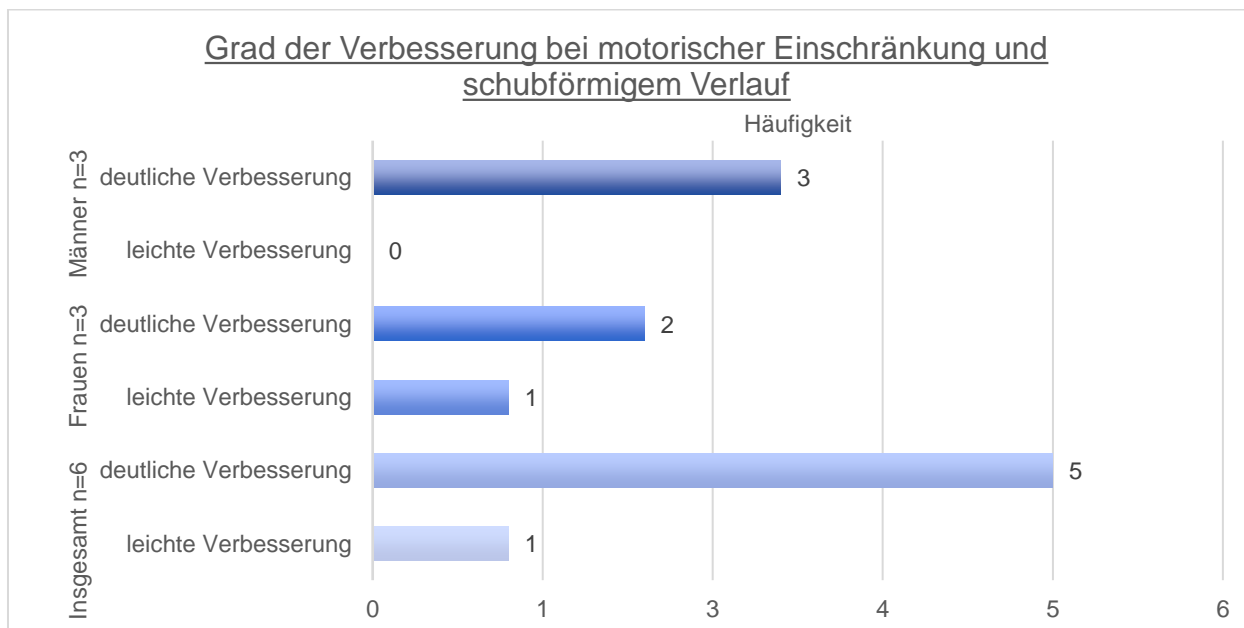


**Diagramm 12. Grad der Verbesserung bei motorischer Einschränkung**

Weiter unterteilen wir die Patienten mit Einschränkungen im motorischen System in eine schubförmige und eine chronisch progrediente Verlaufsform der MS. Unter den Patienten mit motorischer Beeinträchtigung und schubförmigem Verlauf zeigten 6 der 7 Patienten eine Verbesserung (85,7%, s. Diagramm 13). In der Kohorte der Männer sprachen alle Patienten deutlich auf die Therapie an (100%). Bei Frauen sprachen 3 von 4 Patienten auf die Therapie an (75%). Bei zwei Patientinnen konnte eine deutliche Ansprache (66,7%), bei einer Patientin eine leichte Ansprache festgestellt werden. Insgesamt zeigten also 5 der 6 Patientinnen eine deutliche Ansprechrare (83,3%)



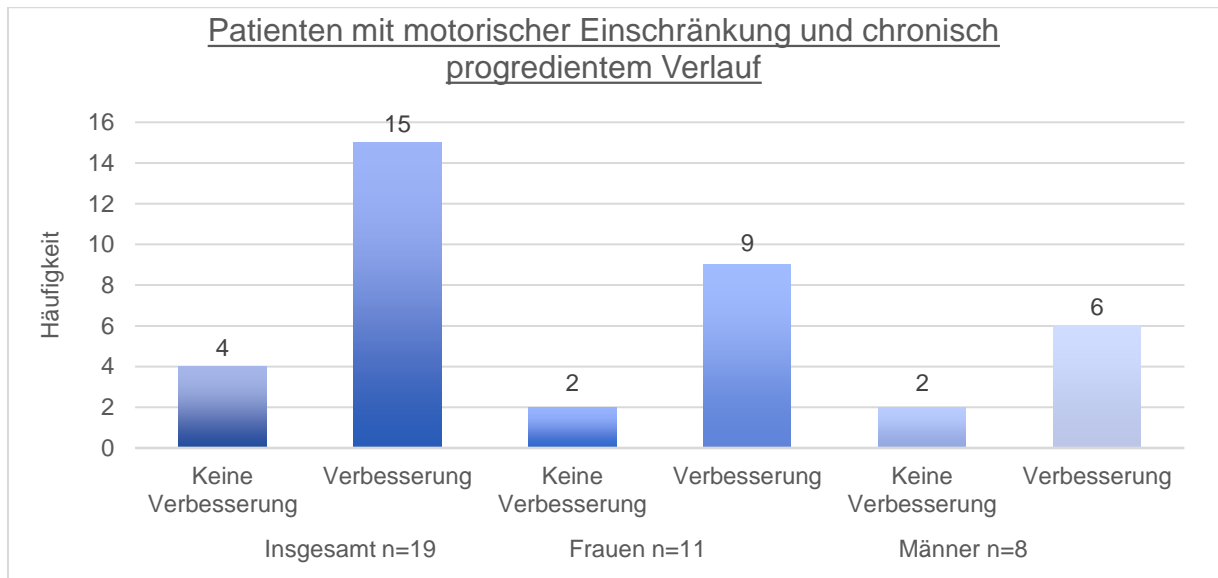
**Diagramm 13. Patienten mit motorischer Einschränkung und schubförmigem Verlauf**



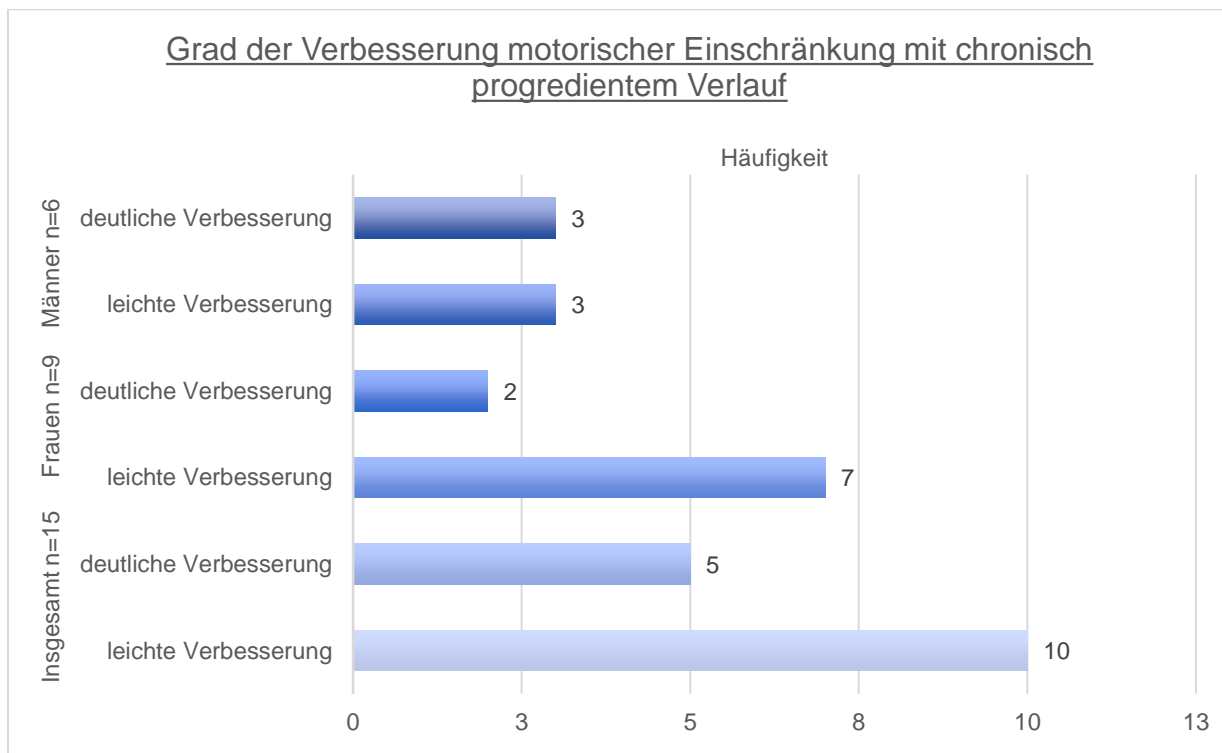
**Diagramm 14. Grad der Verbesserung bei motorischer Einschränkung und schubförmigem Verlauf**



Anders stellt es sich bei Patienten mit motorischer Einschränkung und chronisch progredientem Verlauf dar (s. Diagramm 15 und 16). Hier zeigten 15 der 19 Patienten ein Ansprechen (78,9%), allerdings nur 5 der 15 Patienten eine deutliche Verbesserung. Das entspricht einem Anteil von 33,3% und somit, im Gegensatz zur schubförmigen Verlaufsform, einem weniger deutlichen Ansprechen (33,3% bei chronisch progredientem und 83,3% bei schubförmigem Verlauf, Unterschied 50%).



**Diagramm 15. Patienten mit motorischer Einschränkung und chronisch progredientem Verlauf**



**Diagramm 16. Grad der Verbesserung bei motorischer Einschränkung und chronisch progredientem Verlauf**

## 4.2. Symptomentwicklung

Zusätzlich untersuchten wir, wie rasch das entsprechende MS-Symptom aufgetreten ist und was der jeweilige Grund für die Indikationsstellung der Immunadsorption war. Dazu definierten wir die rasche Symptomentwicklung als ein Auftreten der Symptome bis zum Beginn der Immunadsorption von weniger als zwei Monaten und eine langsame Symptomentwicklung als ein Auftreten der Symptome bis zum Beginn der Immunadsorption von mindestens zwei Monaten. Insgesamt entwickelten 13 der 31 Patienten die Symptome rasch (41,9%) und 18 von 31 Patienten die Symptome langsam (58,1%, s. Diagramm 17).

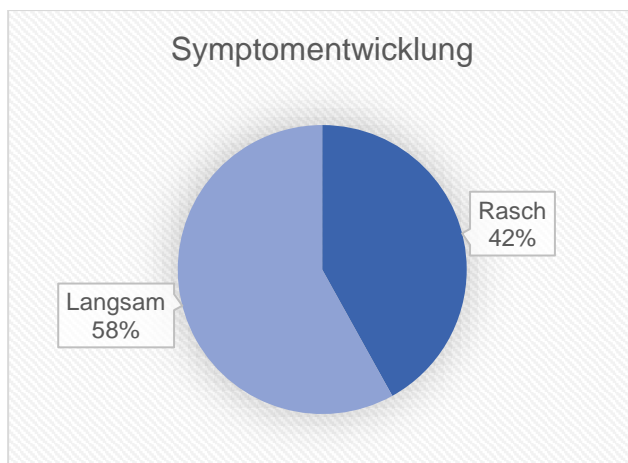


Diagramm 17. Dynamik der Symptomentwicklung

Eine rasche Symptomentwicklung zeigten 31% der Männer und 69% der Frauen (s. Diagramm 18). Eine langsame Symptomentwicklung wiesen nur 39% der Männer, aber 61% der Frauen auf (s. Diagramm 19).

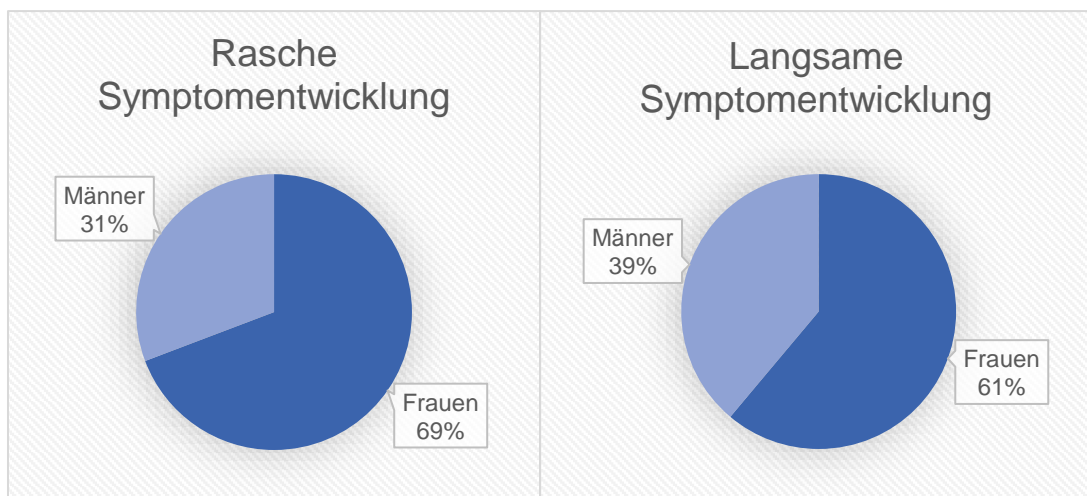
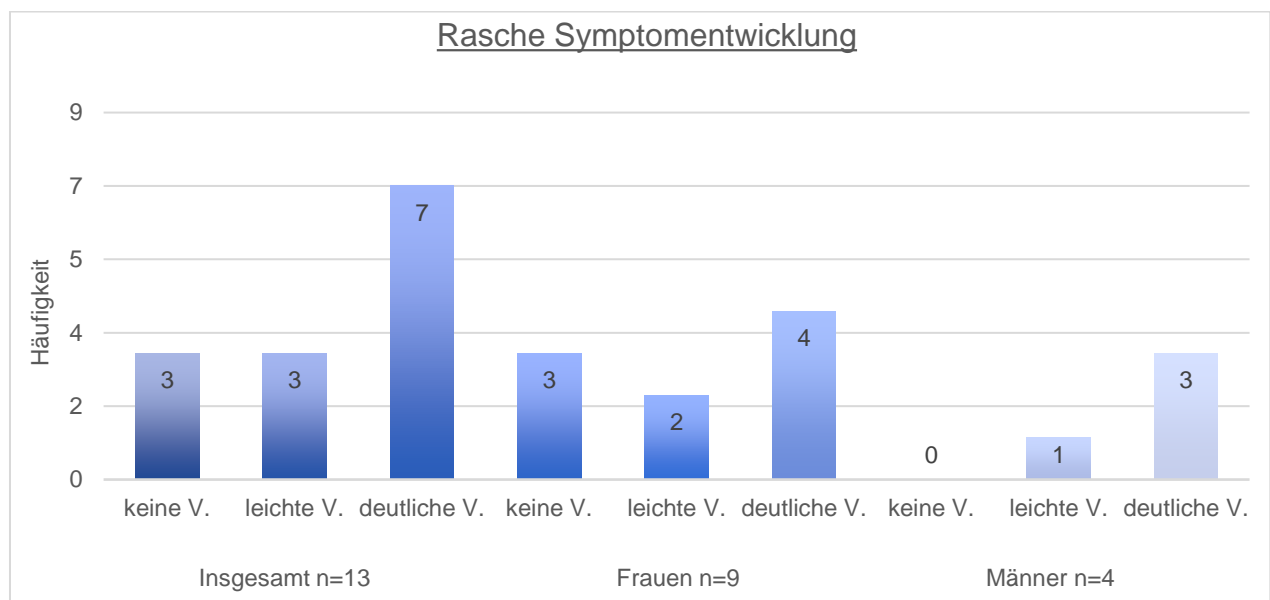


Diagramm 18, 19. Geschlechterverteilung bei rascher und langsamer Symptomentwicklung

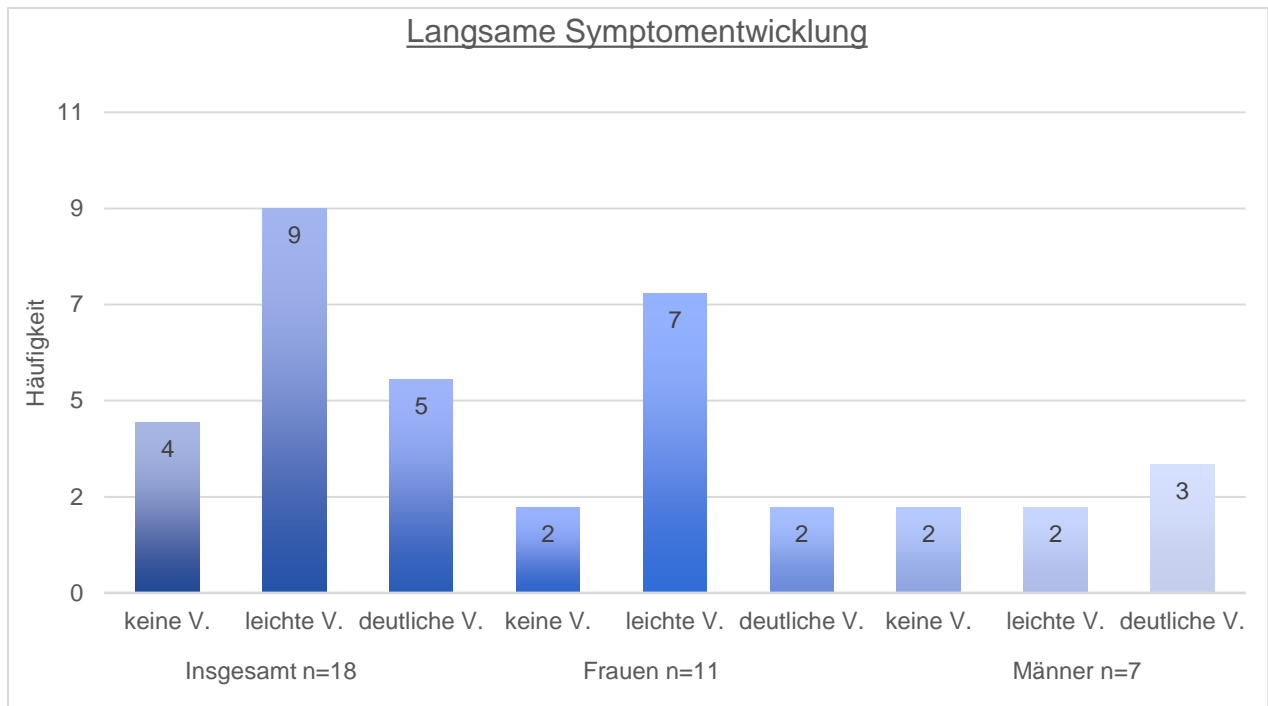
Wir konnten zeigen, dass 10 von 11 Patienten (90,9%) mit einem schubförmigen Verlauf eine rasche Symptomentwicklung aufwiesen, aber nur ein Patient eine langsame Symptomentwicklung. Bei der chronisch progredienten Verlaufsform war das Verhältnis 17 (85%) zu 3 (15%) zu Gunsten der Patienten mit langsamer Entwicklung der Symptome. Insgesamt konnten wir nachweisen, dass die schubförmige Verlaufsform eher rasche Symptome zeigte und die chronisch progrediente Form oft deutlich langsamer symptomatisch wurde.

In der Wirksamkeit der Immunadsorption bezogen auf die Dauer der Symptomentwicklung zeigten sich ebenfalls Unterschiede. Insgesamt wiesen 10 der 13 Patienten mit einer raschen Entwicklung der Symptome eine Verbesserung durch die Immunadsorptionsbehandlung auf (76,9%), davon 7 Patienten eine deutliche Verbesserung. Diese Daten zeigen ein deutliches Therapieansprechen auf die Immunadsorption von 53,8 % bezogen auf alle Patienten mit sich rasch entwickelnden Symptomen (s. Diagramm 20).



**Diagramm 20. Grad der Verbesserung bei rascher Symptomentwicklung**

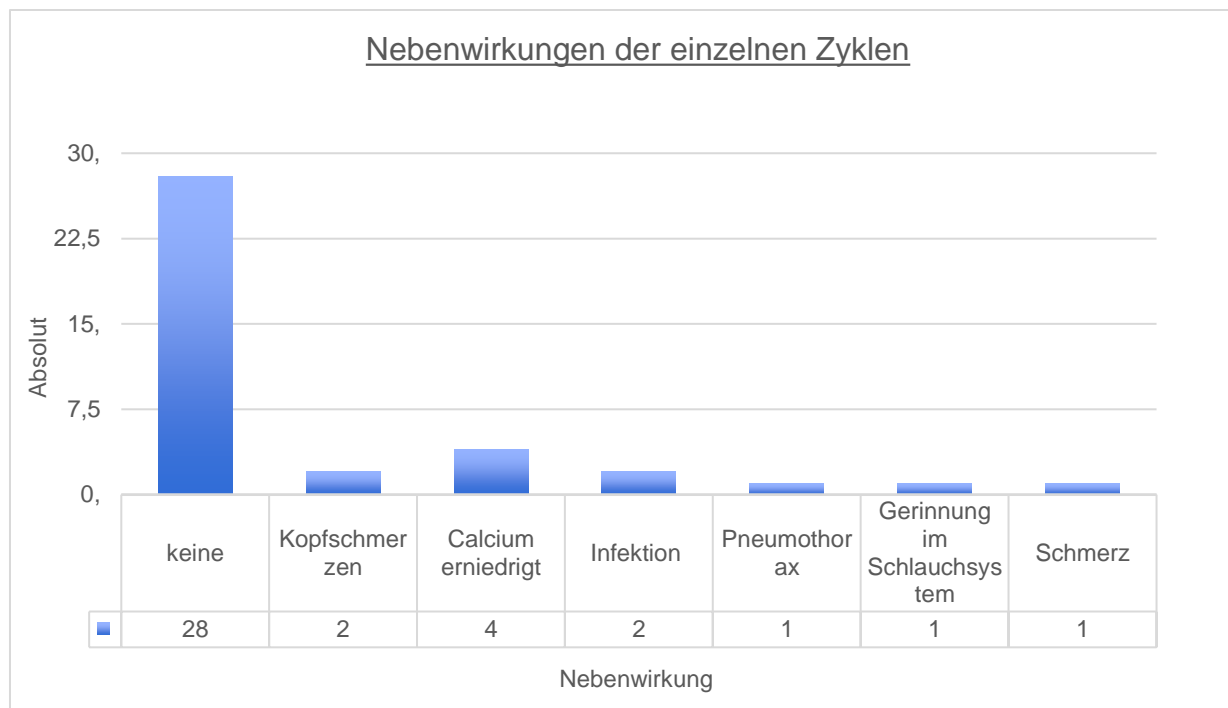
Unter den Patienten mit einer langsamen Symptomentwicklung zeigten 14 der 18 Patienten ein Ansprechen auf die Therapie (77,8%, s. Diagramm 21). Hiervon ließ sich allerdings beim größeren Teil der Patienten (64,3%) nur eine leichte Verbesserung nachweisen im Vergleich zu Patienten mit einer deutlichen Verbesserung (35,7%).



**Diagramm 21. Grad der Verbesserung bei langsamer Symptomentwicklung**

#### **4.3. Nebenwirkungen der Immunadsorption**

Insgesamt traten bei 11 der insgesamt 39 durchgeführten Immunadsorptions-Zyklen Nebenwirkungen auf (s. Diagramm 22). Das ist ein Anteil von 28,2%. In vier Fällen zeigten Patienten eine leichtgradige Hypokalzämie, die klinisch nicht manifest wurde. Diese ist dadurch zu erklären, dass für die Antikoagulation innerhalb der Schlauchsysteme und des Adsorbers eine lokale Citrat Antikoagulation erfolgt, die am Ende des Schlauchsystems durch die Zugabe von Calcium i.v. wieder antagonisiert wird. Bei einer zu geringen Dosierung der Calciuminfusion kann es zu einer Hypokalzämie kommen. In zwei Fällen klagten die Patienten nach der Therapie über Kopfschmerzen. In fünf Fällen traten Probleme mit dem Shaldon-Katheter auf: ein Zyklus musste bei neuauftretendem Pneumothorax nach subklavikulärer Anlage des Shaldon-Katheters beendet werden, zweimalig infizierte sich der Katheter an der Eintrittsstelle in die V. jugularis. Bei dem ersten Patienten konnten Entzündungszeichen während der Therapie beobachtet werden, sodass der Zyklus beendet werden musste. Ein weiteres Mal wurde die Entzündung erst am Ende des Zyklus beobachtet, sodass die Immunadsorption nicht beeinträchtigt wurde. Einmal verschloss sich der Katheter durch Koagulation des Blutes im Katheterschenkel und der Zyklus musste beendet werden. In einem weiteren Fall klagte der Patient über Schmerzen am Katheter. Hier konnte die Therapie nach Applikation einer Schmerztherapie fortgesetzt werden.



**Diagramm 22. Nebenwirkungen der Immunadsorption**

In 28 der 39 Zyklen zeigten die Patienten keinerlei Nebenwirkungen und die Sitzungen konnten ordnungsgemäß durchgeführt werden. Das entspricht einem Anteil von 71,8%.

#### **4.4. Persistenz der Therapie**

Um den Therapieerfolg der Immunadsorption über eine längere Zeitspanne auszuwerten, legten wir einen Zeitraum von mindestens zwei Monaten fest, in dem keine der vorherigen Symptome erneut auftraten, und definierten dadurch zur besseren Übersicht die Persistenz des Therapieerfolges. Das Ziel war es, die wirksame, anhaltende Remission des Hauptsymptoms der MS durch die Immunadsorption zu untersuchen. Insgesamt stellten wir fest, dass wir für 21 von 39 Therapiezyklen zu diesem Aspekt leider keine Informationen aus den Patientendaten generieren konnten (58,3%). Sieben Patienten zeigten laut unserer Definition ein initiales Ansprechen, dessen Persistenz kürzer als zwei Monate war. Acht Patienten zeigten eine Nachhaltigkeit im Sinne einer Remission der Symptome von mehr als 2 Monaten. Der längste Remissionszeitraum, für den Daten verfügbar waren, betrug ein Jahr. Betrachtet man nur die 24 Patienten, die unter der Therapie eine Verbesserung ihrer Symptome aufwiesen und für die entsprechende Daten verfügbar waren, zeigte sich bei acht Patienten eine anhaltende Verbesserung über mindestens zwei Monate (33,3% aller Patienten mit Therapieansprechen).

## 5. Diskussion

Die Multiple Sklerose ist auch im Jahre 2022 weiterhin eine nicht heilbare Erkrankung mit hohem Leidensdruck für die Betroffenen. In dieser Arbeit wurden alle Patienten erfasst, die zwischen Januar 2008 und März 2017 an der Uniklinik Köln im Rahmen ihrer Multiplen Sklerose eine Immunadsorptionsbehandlung mit dem TheraSorb®-Ig-flex Adsorber erhalten haben. Bei der bisher größten Studie zur Wirksamkeit der Immunadsorption aus dem Jahr 2016 mit 147 Teilnehmern zeigten 71,4% der Patienten ein Ansprechen und verbesserten sich im Median von 5 auf 4 im EDSS-Score<sup>70</sup>. In unseren Untersuchungen konnten wir nur bei 4 von 31 Patienten ein Ansprechen im EDSS-Score nachweisen. Allerdings bestand eine Diskrepanz zwischen der subjektiv empfundenen Verbesserung der Symptome der Patienten und der objektivierbaren Verbesserung der Symptome in EDSS-Score in den im Rahmen dieser Doktorarbeit erhobenen Daten. Die Messwerte der Verbesserung im EDSS-Score fielen nur gering aus. Aus diesem Grund wurde eine Skala neu entwickelt, die sich allein auf das jeweilige Symptom bezieht, weshalb die Immunadsorption bei jedem einzelnen Patienten eingeleitet wurde, die alternative funktionelle System Skala (AfSS). Diese Skala wurde bisher noch nicht erprobt oder validiert. Mit dieser Skala konnten wir eine Ansprechrate der klinischen Symptome durch die Immunadsorption von 77,4% feststellen, 24 von 31 Patienten sprachen auf die Immunadsorption an. Insgesamt zeigen die vorliegenden Auswertungen, dass die Durchführung einer Immunadsorption bei der Multiplen Sklerose bei einer Mehrzahl der untersuchten Patienten zu einer Verbesserung der vorliegenden Symptomatik geführt hat. In vielen Fällen ließ sich die Verbesserung weniger im EDSS-Score feststellen, sondern vielmehr in der hier neu entwickelten AfSS. In anderen Studien wurden z.T. höhere Ansprechraten im EDSS-Score erreicht. Dies liegt möglicherweise daran, dass die Untersucher sich auf ein funktionelles System beschränkt haben. In der Studie von Koziol et al. wurde isoliert der Visus vor und nach der Immunadsorption untersucht, und es zeigte sich eine Ansprechrate der Immunadsorption von 72,7%<sup>76</sup>. Ebenfalls wäre denkbar, dass die neurologische Untersuchung vor und nach der Intervention im Rahmen einer prospektiven Studie gründlicher dokumentiert und somit leichter erfassbar ist. In unserem Fall handelte es sich um eine retrospektive Auswertung der dokumentierten neurologischen Veränderungen und subjektiven Äußerungen der Patienten. In einer 2013 veröffentlichten Studie von Heigl et al. wurde eine detaillierte neurologische Untersuchung vor und direkt nach der IA durchgeführt. So konnte bei 14 Patienten eine EDSS-Verbesserung von im Mittel 0,8 Punkten gezeigt werden<sup>11</sup>. Bei unseren Patienten war die Dokumentation in den Akten möglicherweise weniger detailliert. Die Verbesserung der MS-Symptomatik wurde im Arztbrief in der Regel ausführlich beschrieben, konnte aber im EDSS-Score nicht immer entsprechend abgebildet werden. Zusätzlich liegt ein

Unterschied auch darin, dass die Dokumentation der klinisch-neurologischen Symptome zeitlich nicht immer einheitlich war.

Der EDSS-Score ist je nach Patienten, Arzt und Zeitpunkt unterschiedlich und sehr stark abhängig vom motorischen System <sup>60</sup>. Sitzt ein Patient beispielsweise im Rollstuhl und entwickelt akut eine Visusverschlechterung, wird dies im EDSS-Score kaum berücksichtigt. Ebenfalls wird bei diesem Patienten die erfolgreiche Immunadsorptionstherapie der Visusverschlechterung kaum Auswirkungen auf den EDSS-Score haben, weil der Patient im Rollstuhl bereits einen hohen Score von 7.0 erhält, der sich dann nicht wesentlich verbessern lässt <sup>61</sup>. Aus diesem Grund erschien uns ein Score, der sich auf das jeweilige Symptom bezieht, das zur Immunadsorption geführt hat, für die Auswertung der vorliegenden Daten sinnvoller. Daher haben wir den im Rahmen dieser Doktorarbeit neu entwickelten AfSS bei den vorhandenen Patientendaten zur Auswertung genutzt. Im Rahmen der Studie wäre sicherlich eine konkrete Erfassung weiterer funktioneller Systeme, z.B. eine Überprüfung des Farbsinns, eine formale Erfassung der Kraftgrade, eine Quantifizierung der Spastik, eine genaue Messung der Gehstrecke oder eine detaillierte Visusbestimmung zielführender gewesen, um die therapiebedingten Veränderungen genauer abzubilden. Diese Daten waren leider aus den zur Verfügung stehenden Dokumentationen nicht extrahierbar.

Einige Studien haben bereits die Effektivität der Immunadsorption bei der Therapie der MS beschrieben <sup>11,31,70,71</sup>. Allerdings wurde ein anderer Adsorber für die Immunadsorption verwendet. Wir konnten in unserer Untersuchung mit dem von uns verwendeten Adsorber ebenfalls eine Wirksamkeit der Immunadsorption bei der Therapie der steroidrefraktären MS nachweisen. Aus pathophysiologischer Sicht ist nachvollziehbar, dass die frühzeitige Therapie der schubförmigen Verlaufsform der MS mit dem größten Effekt einer Befundbesserung für den Patienten einhergeht, weil im akuten Schub eine hohe Konzentration von Autoantikörpern erwartet werden kann, die die Myelinscheiden der Nerven schädigen <sup>77</sup>. In dieser Situation senkt die Immunadsorption akut die Autoantikörperlast, reduziert die Schädigung und verbessert die akuten Krankheitssymptome des Patienten. Bei der sekundär progredienten Verlaufsform der MS liegt eine unterschiedliche Pathophysiologie im Vergleich zum schubförmigen Verlauf vor. Die progrediente Verlaufsform ist durch eine relevante Neurodegeneration gekennzeichnet, die sehr wahrscheinlich dafür verantwortlich ist, dass eine antiinflammatorische Therapie deutlich weniger wirksam ist als beim schubförmigen Verlauf, selbst wenn noch Krankheitsschübe vorliegen <sup>14</sup>. Daher ist ein Unterschied des Ansprechens dieser verschiedenen Verlaufsformen zu erwarten. In unserer Studie war bei 75% der Patienten mit schubförmigem Verlauf, aber nur bei 37.5% der Patienten mit chronisch progredientem Verlauf ein gutes Ansprechen nachweisbar. Dies entspricht den durch die Pathophysiologie bedingten Erwartungen <sup>78</sup>.

Alle Patienten in dieser Untersuchung wurden leitliniengerecht behandelt. Erst bei verzögertem oder unzureichendem Ansprechen auf eine Hochdosis Corticosteroid Therapie wurde die Indikation zur Immunadsorption gestellt <sup>77</sup>. Der Zeitpunkt des Beginns der Immunadsorption lag bei 41,9% der Patienten innerhalb der ersten zwei Monate nach Symptombeginn, bei 58,1% nach zwei Monaten oder länger. Welcher Zeitpunkt optimal zum Beginn der Therapie ist, lässt sich aus den vorliegenden Daten nicht ablesen. Es ist zu bedenken, dass es sich bei der Immunadsorption um ein invasives Verfahren handelt, zu dessen Einsatz die Anlage eines zentralvenösen Katheters notwendig ist. Das Verfahren ist daher den MS-Patienten vorbehalten, die mit den zur Verfügung stehenden Therapiemöglichkeiten nicht ausreichend behandelt werden können. In unserer Untersuchung kam es bei 28,2% der Patienten zu Nebenwirkungen des Verfahrens, 12,8% waren durch den Katheter bedingt. Die Nebenwirkungsrate von 28,2% bezogen auf alle 39 Zyklen erscheint hoch. Unterscheiden muss man hier allerdings die leichteren von den schwereren Komplikationen. Hypokalzämien, Kopfschmerzen und Schmerzen am Katheter lassen sich gut behandeln und stellen eher geringere klinische Probleme dar. In 4 Fällen kam es zu potenziell problematischen Komplikationen wie Infektion, Pneumothorax oder Thrombus im Katheter, sodass die Therapie dadurch beendet werden musste. Das ist ein Anteil von 10,3% und deckt sich mit der Nebenwirkungsrate der Multicenter-Studie von Schimrigk et al. aus dem Jahr 2016 <sup>70</sup>. Hier zeigten 16 von 147 Patienten Nebenwirkungen (11%), 9 Patienten wiesen vergleichbare Nebenwirkungen am Katheter auf (6,1%). Da es sich bei der Immunadsorption mit dem TheraSorb<sup>®</sup>-Adsorber um ein sehr kostenintensives Verfahren handelt, welches nur bei wenigen MS-Patienten angewendet wird, gibt es aktuell wenige vergleichbare Studien bezogen auf das Krankheitsbild der multiplen Sklerose <sup>79</sup>. Diese verwenden hauptsächlich TR350-Adsorber<sup>70,71,75</sup>. Hierbei handelt es sich im Gegensatz zum TheraSorb<sup>®</sup>-Adsorber um ein Einmalprodukt, das nach jeder Immunadsorption verworfen werden muss. Daher wäre die Immunadsorption mit dem TheraSorb<sup>®</sup>-Adsorber möglicherweise kostengünstiger. Da die Immunadsorption mit erheblichem materiellem, personellem und zeitlichem Aufwand verbunden ist, sind weitere Untersuchungen bezüglich dieser Therapieform von großer Wichtigkeit. Hier bedarf es in Zukunft weiterer Forschung und technischer Entwicklung, um das Verfahren effektiver, zeitlich effizienter und auch kostengünstiger anbieten zu können.

Es stellt sich die Frage, welche Auswirkung die Krankheitsdauer, seit Erstdiagnose auf die Effektivität der Immunadsorption hat und welche Rolle die Dauer der Symptomentstehung bis zur Therapie spielt. Bei unserem Patientenkollektiv waren im Mittel 7,74 Jahre seit Erstdiagnose und 6 Jahre im Median vergangen, allerdings konnte eine sehr hohe Schwankungsbreite von 2 Monaten bis zu 21 Jahren beobachtet werden. Da die MS eine chronische Erkrankung ist, ist der klassische Therapieansatz die frühzeitige Schubprophylaxe, um die voranschreitende



Demyelinisierung zu verhindern <sup>25</sup>. In dieser Arbeit wurde die Zeit des Auftretens des aktuell führenden Symptoms bis zum Beginn der Immunadsorption miterfasst. Wir haben arbiträr den Zeitpunkt von mehr oder weniger als zwei Monaten gewählt und unterteilt in rasch auftretend und langsam auftretend. Dadurch sollte untersucht werden, ob es Unterschiede in der Ansprechrate und Effektivität der Immunadsorption zwischen der raschen Gruppe und der langsamen Gruppe gibt. Bisher gibt es zu dieser Einteilung in der Literatur keine weiteren Daten, dies ist eine Limitation der Arbeit. Wie zu erwarten zeigten 10 der 11 Patienten mit schubförmigem Verlauf ein rasches Auftreten der Symptome. Lediglich eine Patientin zeigte ein langsames Auftreten ihrer Visuseinschränkung. Bei der chronisch progredienten Verlaufsform zeigte sich, dass 17 der 20 Patienten eine langsame Symptomentwicklung aufwiesen, wie es bei der Pathogenese der chronisch progredienten Verlaufsform zu erwarten ist <sup>14</sup>. Insgesamt entwickelten in unserer Untersuchung 13 der 31 Patienten die Symptome rasch (41,9%) und 18 von 31 Patienten die Symptome langsam (58,1%). Bezogen auf die allgemeine Ansprechrate der Therapie gibt es zwischen den Verlaufsformen kaum Unterschiede: 76,9% bei der raschen Form gegenüber 77,8% bei der langsamen Form. Der entscheidende Unterschied liegt in der Intensität des Ansprechens. Beim raschen Symptombeginn haben 7 von 10 Patienten, die auf die Therapie angesprochen haben, deutlich angesprochen. Beim langsamen Verlauf waren es allerdings nur 5 von 14 Patienten. Es zeigt sich also hier ebenfalls, dass offensichtlich die Ansprechrate bei der raschen Symptomentwicklung, die in der Regel eher bei der schubförmigen Verlaufsform auftritt, deutlicher ausfällt als bei der langsamen Entwicklung der Symptome, wie sie öfter bei der chronisch progredienten Form vorkommt. Es sprechen in etwa gleich viele Patienten zunächst auf die Therapie an. Diese Beobachtung deckt sich mit den in der Literatur beschriebenen Daten der zwei verschiedenen Verlaufsformen der MS <sup>14,77,80</sup>. Aus unseren Beobachtungen lässt sich sagen, dass die besten und effektivsten Ergebnisse der Immunadsorption bei rasch auftretenden Symptomen, wie sie am ehesten bei der schubförmigen Verlaufsform vorkommen, zu verzeichnen sind.

Die Limitationen dieser Untersuchung betreffen vor allem die geringe Patientenzahl und die sehr heterogene Patientenkohorte. Dadurch war eine gezielte Auswertung größerer Patientengruppen nicht möglich, und die Auswertung behielt in erster Linie einen deskriptiven Charakter. Wir haben trotz der niedrigen Patientenzahlen einzelne Gruppen herausgestellt, um sie miteinander zu vergleichen. So zeigt sich in unserer Studie, dass Patienten mit einem chronisch progredienten MS-Verlauf offenbar leicht bessere Ansprechraten zeigten als Patienten mit einem schubförmigen Verlauf. Ebenfalls war die Ansprechrate bei Männern etwas höher als bei Frauen. Diese Ergebnisse sind aber aufgrund der niedrigen Fallzahl vorsichtig zu interpretieren.

Ein weiterer wesentlicher Aspekt der Limitation ist der Placeboeffekt der Immunadsorption. Die Selbsteinschätzung der Patienten bezüglich ihrer Symptomverbesserung ist sehr subjektiv und nicht messbar. Es kann zu einer Überbewertung der tatsächlichen Effektivität der Immunabsorption kommen, die die Ergebnisse der Studie verzerrt. Um einen Placeboeffekt zu untersuchen, müsste randomisiert werden mit einer Immunadsorption ohne Adsorber. Diese Studie wäre aus ethischer Sicht nicht durchführbar, so dass ein gewisser Placeboeffekt bei der Interpretation der Daten in jedem Fall berücksichtigt werden muss, weil keine objektivierbaren Parameter oder Funktionstests erhoben werden konnten.

Leider stehen derzeit in der klinischen Routine keine Biomarker zur Verfügung, mit denen die Effektivität der Immunadsorption gemessen werden kann, z.B. entsprechende MS-spezifischen Antikörper, die durch das Verfahren der Immunadsorption in ihrem Titer gesenkt werden und im Verlauf der Behandlung kontrolliert werden könnten. Diese Bestimmung wäre sinnvoll, um einen messbaren Parameter für die Dauer der Immunadsorption in Händen zu halten.

Der retrospektive Charakter der Studie, die nicht vorhandene Verblindung sowie das Fehlen einer adäquaten Kontrollgruppe sind ebenfalls limitierende Faktoren, die die Auswertung der Ergebnisse beeinträchtigen und möglicherweise verzerren.

Das ausgewertete Datenmaterial enthält keine Langzeitdaten. Viele der dokumentierten klinischen Verläufe endeten mit der Entlassung des Patienten oder einer Nachuntersuchung im Verlauf. Daher ist in unserer Studie leider keine Aussage zur Frage möglich, wie lange der Therapieeffekt der Immunadsorption angehalten hat. Für die Mehrzahl der Patienten waren keine Daten verfügbar, die mehr als zwei Monate nach der Therapie erhoben wurden. Hier wäre ein Studiendesign notwendig, das speziell die Langzeitverläufe nach Immunadsorption beleuchtet.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die Immunadsorption eine Therapiealternative von großer Bedeutung für MS-Patienten ist, bei denen eine hochdosierte Corticosteroid Therapie nicht zu einer ausreichenden Rückbildung ihrer Symptomatik führt, insbesondere im akuten Schub. Sie ist ein invasives und kostenintensives Verfahren, das in unserer Studie bei 28% der Patienten zu therapieassoziierten Nebenwirkungen führte. Insgesamt war die Fallzahl mit 31 untersuchten Patienten in unserer Studie zwar gering und die klinische Symptomatik heterogen, wir konnten aber zeigen, dass es in 77% der behandelten Patienten zu einem Therapieansprechen kam. Bei der Hälfte der Patienten zeigte sich eine deutliche Verbesserung, von diesen hatten 75% einen schubförmigen Verlauf. Männliche Patienten sprachen etwas besser auf die Therapie an als weibliche Patienten. Untersuchungen der Effektivität der Immunadsorption bei der multiplen Sklerose sind relevant, weil sie beschreiben,

bei welchen Patienten bzw. welchem Krankheitsverlauf diese Therapie optimal eingesetzt werden kann.

## 6. Literaturverzeichnis

1. Walton C, King R, Rechtman L, et al. Rising prevalence of multiple sclerosis worldwide: Insights from the Atlas of MS, third edition. *Mult Scler* 2020; **26**(14): 1816-21.
2. Kingwell E, Marriott JJ, Jette N, et al. Incidence and prevalence of multiple sclerosis in Europe: a systematic review. *BMC Neurol* 2013; **13**: 128.
3. Deutsche Multiple Sklerose Gesellschaft BeV. Was ist Multiple Sklerose? 2016. <https://www.dmsg.de/multiple-sklerose-infos/was-ist-ms/> (accessed 07.06.2017).
4. G GPRWVAD. Epidemiologie der Multiplen Sklerose in Deutschland. Der Nervenarzt. 2014.
5. Masuhr KF, Masuhr F, Neumann M. Duale Reihe Neurologie: Thieme; 2013.
6. Pierrot-Deseilligny C, Souberbielle JC. Is hypovitaminosis D one of the environmental risk factors for multiple sclerosis? *Brain* 2010; **133**(Pt 7): 1869-88.
7. Ebers GC, Sadovnick AD. The role of genetic factors in multiple sclerosis susceptibility. *J Neuroimmunol* 1994; **54**(1-2): 1-17.
8. Bordon Y. Linking Epstein-Barr virus infection to multiple sclerosis. *Nat Rev Immunol* 2022; **22**(3): 143.
9. Welberg L. Strong evidence that Epstein-Barr virus infection triggers multiple sclerosis. *Nat Neurosci* 2022; **25**(2): 131.
10. Yates D. Epstein-Barr virus and multiple sclerosis. *Nat Rev Neurosci* 2022; **23**(3): 133.
11. Heigl F, Hettich R, Arendt R, Durner J, Koehler J, Mauch E. Immunoabsorption in steroid-refractory multiple sclerosis: clinical experience in 60 patients. *Atheroscler Suppl* 2013; **14**(1): 167-73.
12. Frohman EM, Racke MK, Raine CS. Multiple sclerosis--the plaque and its pathogenesis. *N Engl J Med* 2006; **354**(9): 942-55.
13. McFarland HF, Martin R. Multiple sclerosis: a complicated picture of autoimmunity. *Nat Immunol* 2007; **8**(9): 913-9.
14. Mahad DH, Trapp BD, Lassmann H. Pathological mechanisms in progressive multiple sclerosis. *Lancet Neurol* 2015; **14**(2): 183-93.
15. Hametner S, Wimmer I, Haider L, Pfeifenbring S, Bruck W, Lassmann H. Iron and neurodegeneration in the multiple sclerosis brain. *Ann Neurol* 2013; **74**(6): 848-61.
16. Heidker RM, Emerson MR, LeVine SM. Metabolic pathways as possible therapeutic targets for progressive multiple sclerosis. *Neural Regen Res* 2017; **12**(8): 1262-7.
17. Trapp BD, Stys PK. Virtual hypoxia and chronic necrosis of demyelinated axons in multiple sclerosis. *Lancet Neurol* 2009; **8**(3): 280-91.
18. Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F, et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurol* 2018; **17**(2): 162-73.
19. Friedrich D. Multiple Sklerose und Sport - immer in Bewegung: mehr Lebensqualität durch ein aktiveres Leben: TRIAS; 2011.
20. Brex PA, Ciccarelli O, O'Riordan JI, Sailer M, Thompson AJ, Miller DH. A longitudinal study of abnormalities on MRI and disability from multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2002; **346**(3): 158-64.

21. Weinschenker BG, Bass B, Rice GP, et al. The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study. 2. Predictive value of the early clinical course. *Brain* 1989; **112 ( Pt 6)**: 1419-28.
22. Kallmann BA, Fackelmann S, Toyka KV, Rieckmann P, Reiners K. Early abnormalities of evoked potentials and future disability in patients with multiple sclerosis. *Mult Scler* 2006; **12(1)**: 58-65.
23. Villar LM, Masjuan J, Gonzalez-Porque P, et al. Intrathecal IgM synthesis predicts the onset of new relapses and a worse disease course in MS. *Neurology* 2002; **59(4)**: 555-9.
24. Gold FPDR. Diagnose und Therapie der Multiplen Sklerose. Deutsche Gesellschaft für Neurologie; 2012, Ergänzung 2014. p. 52.
25. Federführend Prof. Dr. Bernhard Hemmer M. Diagnose und Therapie der Multiplen Sklerose, Neuromyelitis-optica Spektrum-Erkrankungen und MOG-IgG-assoziierten Erkrankungen. Deutschen Gesellschaft für Neurologie: Deutsche Gesellschaft für Neurologie; 2021. p. 301.
26. Henze T, Rieckmann P, Toyka KV, Multiple Sclerosis Therapy Consensus Group of the German Multiple Sclerosis S. Symptomatic treatment of multiple sclerosis. Multiple Sclerosis Therapy Consensus Group (MSTCG) of the German Multiple Sclerosis Society. *Eur Neurol* 2006; **56(2)**: 78-105.
27. Milligan NM, Newcombe R, Compston DA. A double-blind controlled trial of high dose methylprednisolone in patients with multiple sclerosis: 1. Clinical effects. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1987; **50(5)**: 511-6.
28. Grauer O, Offenhausser M, Schmidt J, Toyka KV, Gold R. [Glucocorticosteroid therapy in optic neuritis and multiple sclerosis. Evidence from clinical studies and practical recommendations]. *Nervenarzt* 2001; **72(8)**: 577-89.
29. Beck RW. The optic neuritis treatment trial: three-year follow-up results. *Arch Ophthalmol* 1995; **113(2)**: 136-7.
30. Schilling S, Linker RA, König FB, et al. [Plasma exchange therapy for steroid-unresponsive multiple sclerosis relapses: clinical experience with 16 patients]. *Nervenarzt* 2006; **77(4)**: 430-8.
31. Koziol MJ, Kitz B, Muhlhausen J, Müller GA. Immunoabsorption in steroid-refractory multiple sclerosis. *Atheroscler Suppl* 2013; **14(1)**: 175-8.
32. Bermel RA, Weinstock-Guttman B, Bourdette D, Foulds P, You X, Rudick RA. Intramuscular interferon beta-1a therapy in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: a 15-year follow-up study. *Mult Scler* 2010; **16(5)**: 588-96.
33. Cohen BA, Rivera VM. PRISMS: the story of a pivotal clinical trial series in multiple sclerosis. *Curr Med Res Opin* 2010; **26(4)**: 827-38.
34. Mikol DD, Barkhof F, Chang P, et al. Comparison of subcutaneous interferon beta-1a with glatiramer acetate in patients with relapsing multiple sclerosis (the REBif vs Glatiramer Acetate in Relapsing MS Disease [REGARD] study): a multicentre, randomised, parallel, open-label trial. *Lancet Neurol* 2008; **7(10)**: 903-14.
35. O'Connor P, Filippi M, Arnason B, et al. 250 microg or 500 microg interferon beta-1b versus 20 mg glatiramer acetate in relapsing-remitting multiple sclerosis: a prospective, randomised, multicentre study. *Lancet Neurol* 2009; **8(10)**: 889-97.
36. Deeks ED. Dimethyl Fumarate: A Review in Relapsing-Remitting MS. *Drugs* 2016; **76(2)**: 243-54.
37. Gold R, Arnold DL, Bar-Or A, et al. Safety and efficacy of delayed-release dimethyl fumarate in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: 9 years' follow-up of DEFINE, CONFIRM, and ENDORSE. *Ther Adv Neurol Disord* 2020; **13**: 1756286420915005.

38. Li EK, Tam LS, Tomlinson B. Leflunomide in the treatment of rheumatoid arthritis. *Clin Ther* 2004; **26**(4): 447-59.
39. Confavreux C, O'Connor P, Comi G, et al. Oral teriflunomide for patients with relapsing multiple sclerosis (TOWER): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Neurol* 2014; **13**(3): 247-56.
40. Warnke C, Stuve O, Kieseier BC. Teriflunomide for the treatment of multiple sclerosis. *Clin Neurol Neurosurg* 2013; **115 Suppl 1**: S90-4.
41. Calabresi PA, Radue EW, Goodin D, et al. Safety and efficacy of fingolimod in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis (FREEDOMS II): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Neurol* 2014; **13**(6): 545-56.
42. Doggrell SA. Oral fingolimod for relapsing-remitting multiple sclerosis Evaluation of: Kappos L, Radue E-M, O'Connor P, et al. A placebo-controlled trial of oral fingolimod in relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2010;362:387-401; and Cohen JA, Barkhof F, Comi G, et al. Oral fingolimod or intramuscular interferon for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2010;362:402-15. *Expert Opin Pharmacother* 2010; **11**(10): 1777-81.
43. Izquierdo G, O'Connor P, Montalban X, et al. Five-year results from a phase 2 study of oral fingolimod in relapsing multiple sclerosis. *Mult Scler* 2014; **20**(7): 877-81.
44. Rudick RA, Sandrock A. Natalizumab: alpha 4-integrin antagonist selective adhesion molecule inhibitors for MS. *Expert Rev Neurother* 2004; **4**(4): 571-80.
45. Khatri BO, Man S, Giovannoni G, et al. Effect of plasma exchange in accelerating natalizumab clearance and restoring leukocyte function. *Neurology* 2009; **72**(5): 402-9.
46. Polman CH, O'Connor PW, Havrdova E, et al. A randomized, placebo-controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2006; **354**(9): 899-910.
47. Rudick RA, Stuart WH, Calabresi PA, et al. Natalizumab plus interferon beta-1a for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2006; **354**(9): 911-23.
48. Van Wijmeersch B, Singer BA, Boster A, et al. Efficacy of alemtuzumab over 6 years in relapsing-remitting multiple sclerosis patients who relapsed between courses 1 and 2: Post hoc analysis of the CARE-MS studies. *Mult Scler* 2020; **26**(13): 1719-28.
49. Evan JR, Bozkurt SB, Thomas NC, Bagnato F. Alemtuzumab for the treatment of multiple sclerosis. *Expert Opin Biol Ther* 2018; **18**(3): 323-34.
50. Giovannoni G, Soelberg Sorensen P, Cook S, et al. Safety and efficacy of cladribine tablets in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: Results from the randomized extension trial of the CLARITY study. *Mult Scler* 2018; **24**(12): 1594-604.
51. Giovannoni G, Comi G, Cook S, et al. A placebo-controlled trial of oral cladribine for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2010; **362**(5): 416-26.
52. Stahnke AM, Holt KM. Ocrelizumab: A New B-cell Therapy for Relapsing Remitting and Primary Progressive Multiple Sclerosis. *Ann Pharmacother* 2017: 1060028017747635.
53. Sabatino JJ, Jr., Zamvil SS, Hauser SL. B-Cell Therapies in Multiple Sclerosis. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2018.
54. Montalban X, Hauser SL, Kappos L, et al. Ocrelizumab versus Placebo in Primary Progressive Multiple Sclerosis. *N Engl J Med* 2017; **376**(3): 209-20.
55. Kappos L, Bar-Or A, Cree BAC, et al. Siponimod versus placebo in secondary progressive multiple sclerosis (EXPAND): a double-blind, randomised, phase 3 study. *Lancet* 2018; **391**(10127): 1263-73.

56. Plosker GL. Interferon-beta-1b: a review of its use in multiple sclerosis. *CNS Drugs* 2011; **25**(1): 67-88.
57. Hawker K, O'Connor P, Freedman MS, et al. Rituximab in patients with primary progressive multiple sclerosis: results of a randomized double-blind placebo-controlled multicenter trial. *Ann Neurol* 2009; **66**(4): 460-71.
58. Goodkin DE, Rudick RA, VanderBrug Medendorp S, et al. Low-dose (7.5 mg) oral methotrexate reduces the rate of progression in chronic progressive multiple sclerosis. *Ann Neurol* 1995; **37**(1): 30-40.
59. Lublin F, Miller DH, Freedman MS, et al. Oral fingolimod in primary progressive multiple sclerosis (INFORMS): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2016; **387**(10023): 1075-84.
60. Kurtzke JF. A new scale for evaluating disability in multiple sclerosis. *Neurology* 1955; **5**(8): 580-3.
61. Meyer-Moock S, Feng YS, Maeurer M, Dippel FW, Kohlmann T. Systematic literature review and validity evaluation of the Expanded Disability Status Scale (EDSS) and the Multiple Sclerosis Functional Composite (MSFC) in patients with multiple sclerosis. *BMC Neurol* 2014; **14**: 58.
62. Weideman AM, Barbour C, Tapia-Maltos MA, et al. New Multiple Sclerosis Disease Severity Scale Predicts Future Accumulation of Disability. *Front Neurol* 2017; **8**: 598.
63. Amato MP, Ponziani G. Quantification of impairment in MS: discussion of the scales in use. *Mult Scler* 1999; **5**(4): 216-9.
64. Hobart J, Freeman J, Thompson A. Kurtzke scales revisited: the application of psychometric methods to clinical intuition. *Brain* 2000; **123** ( Pt 5): 1027-40.
65. Fischer JS, Rudick RA, Cutter GR, Reingold SC. The Multiple Sclerosis Functional Composite Measure (MSFC): an integrated approach to MS clinical outcome assessment. National MS Society Clinical Outcomes Assessment Task Force. *Mult Scler* 1999; **5**(4): 244-50.
66. Klingel R, Heibges A, Fassbender C. Neurologic diseases of the central nervous system with pathophysiologically relevant autoantibodies--perspectives for immunoabsorption. *Atheroscler Suppl* 2013; **14**(1): 161-5.
67. Seta T, Nagayama H, Katsura K, et al. Factors influencing outcome in Guillain-Barre Syndrome: comparison of plasma adsorption against other treatments. *Clin Neurol Neurosurg* 2005; **107**(6): 491-6.
68. Gasperi C, Salmen A, Antony G, et al. Association of Intrathecal Immunoglobulin G Synthesis With Disability Worsening in Multiple Sclerosis. *JAMA Neurol* 2019; **76**(7): 841-9.
69. Dorst J, Fangerau T, Taranu D, et al. Safety and efficacy of immunoabsorption versus plasma exchange in steroid-refractory relapse of multiple sclerosis and clinically isolated syndrome: A randomised, parallel-group, controlled trial. *EClinicalMedicine* 2019; **16**: 98-106.
70. Schimrigk S, Faiss J, Kohler W, et al. Escalation Therapy of Steroid Refractory Multiple Sclerosis Relapse with Tryptophan Immunoabsorption - Observational Multicenter Study with 147 Patients. *Eur Neurol* 2016; **75**(5-6): 300-6.
71. Hoffmann F, Kraft A, Heigl F, et al. [Tryptophan immunoabsorption for multiple sclerosis and neuromyelitis optica: therapy option for acute relapses during pregnancy and breastfeeding]. *Nervenarzt* 2015; **86**(2): 179-86.
72. GmbH DM. Tryptophan-Immunoabsorption - Autoantikörper gezielt entfernen. 2016. <https://diamed.de/index.php/de/home1/b10/immunoabsorption/> (accessed 07.12 2017).

73. Oji S, Nomura K. Immunoabsorption in neurological disorders. *Transfus Apher Sci* 2017; **56**(5): 671-6.
74. Mauch E, Zwanzger J, Hettich R, Fassbender C, Klingel R, Heigl F. [Immunoabsorption for steroid-unresponsive multiple sclerosis-relapses: clinical data of 14 patients]. *Nervenarzt* 2011; **82**(12): 1590-5.
75. Trebst C, Bronzlik P, Kielstein JT, Schmidt BM, Stangel M. Immunoabsorption therapy for steroid-unresponsive relapses in patients with multiple sclerosis. *Blood Purif* 2012; **33**(1-3): 1-6.
76. Koziolok MJ, Tampe D, Bahr M, et al. Immunoabsorption therapy in patients with multiple sclerosis with steroid-refractory optical neuritis. *J Neuroinflammation* 2012; **9**: 80.
77. Kuerten S, Lanz TV, Lingampalli N, et al. Autoantibodies against central nervous system antigens in a subset of B cell-dominant multiple sclerosis patients. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2020; **117**(35): 21512-8.
78. Lassmann H, van Horssen J, Mahad D. Progressive multiple sclerosis: pathology and pathogenesis. *Nat Rev Neurol* 2012; **8**(11): 647-56.
79. 2017 MB. TheraSorb™ – Ig Adsorbers. 2017.  
<http://www.miltenyibiotec.com/en/clinical-applications/therasorb-therapeutic-apheresis/therasorb-ig-adsorber/therasorb--ig-adsorbers.aspx> (accessed 08.01.2017).
80. Elliott C, Belachew S, Wolinsky JS, et al. Chronic white matter lesion activity predicts clinical progression in primary progressive multiple sclerosis. *Brain* 2019; **142**(9): 2787-99.



## 7. Anhang

### 7.1. Abbildungsverzeichnis

Abb. 1. West-Ost-Gradient der Multiple-Sklerose-Prävalenz nach Alter in Deutschland. Nervenarzt 2014 · 85:990–998, Epidemiologie der multiplen Sklerose in Deutschland, Online publiziert: 16. Juli 2014, Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2014 (Zuletzt abgerufen am 11.09.2015)

Abb. 2. Beispiele für Gadolinium-verstärkende T1-gewichtete (T1w) MS-Läsionen im horizontalen Schnitt, die als positive Aktivität auf dem T2-gewichteten (T2w) Subtraktionsbild sichtbar sind

Abb. 3. Therapiealgorithmus bei Ersteinstellung/Eskalation der MS-Therapie, S2k Leitlinie „Diagnose und Therapie der Multiplen Sklerose, Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen und MOG-IgG-assoziierten Erkrankungen der Deutschen Gesellschaft für Neurologie vom 17.02.2021

Abb. 4. Therapiealgorithmus bei chronisch progredienter MS, S2k Leitlinie „Diagnose und Therapie der Multiplen Sklerose, Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen und MOG-IgG-assoziierten Erkrankungen der Deutschen Gesellschaft für Neurologie vom 17.02.2021

Abb. 5. Expanded Disability Status Scale EDSS. Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale. Neurology. 1983

Abb. 6. Aufbau einer Immunadsorption. Blood Purification March 2012, Immunoadsorption Therapy for Steroid-Unresponsive Relapses in Patients with multiple Sclerosis, Corinna Trebst, Paul Bronzlik, Jan T. Kielstein, Bernhard M.W. Schmidt, Martin Stangel.

<http://www.karger.com/WebMaterial/ShowPic/204325> (Zuletzt abgerufen am 12.11.2021)

### 7.2. Tabellenverzeichnis

Alle verwendeten Tabellen (1), Diagramme und Graphen (Diagramm 1 bis 22) wurden eigenständig erstellt und basieren auf den selbst erhobenen Daten.

Tabelle 1. Patientenübersicht

Diagramm 1. Jahre seit der Erstdiagnose

Diagramm 2. EDSS Score

Diagramm 3. Ansprechen der Patienten

Diagramm 4. Grad der Verbesserung

Diagramm 5. Ansprechen der Patienten mit schubförmigem Verlauf

Diagramm 6. Grad der Verbesserung bei Patienten mit schubförmigem Verlauf

Diagramm 7. Ansprechen der Patienten mit chronisch progredientem Verlauf

Diagramm 8. Grad der Verbesserung der Patienten mit chronisch progredientem Verlauf

Diagramm 9. Ansprechen der Patienten mit Einschränkung im visuellen System  
Diagramm 10. Grad der Verbesserung bei Patienten mit visueller Beeinträchtigung  
Diagramm 11. Ansprechen der Patienten mit motorischer Einschränkung  
Diagramm 12. Grad der Verbesserung bei Patienten mit motorischer Einschränkung  
Diagramm 13. Patienten mit motorischer Einschränkung und schubförmigem Verlauf  
Diagramm 14. Grad der Verbesserung bei motorischer Einschränkung und schubförmigem Verlauf  
Diagramm 15. Patienten mit motorischer Einschränkung und chronisch progredientem Verlauf  
Diagramm 16. Grad der Verbesserung bei motorischer Einschränkung und chronisch progredientem Verlauf  
Diagramm 17. Symptomentwicklung  
Diagramm 18. Geschlechteranteil bei der rascher Symptomentwicklung  
Diagramm 19. Geschlechteranteil bei der langsamen Symptomentwicklung  
Diagramm 20. Grad der Verbesserung bei rascher Symptomentwicklung  
Diagramm 21. Grad der Verbesserung bei langsamer Symptomentwicklung  
Diagramm 22. Nebenwirkungen