



Miltenyi Biotec

# Neurologische Autoimmunerkrankungen

Möglicher Nutzen der Antikörperentfernung  
durch selektive Immunadsorption



# Neurologische Erkrankungen

## Eine der größten Gefahren für die öffentliche Gesundheit

„Aktuell sind 5–7 % der Weltbevölkerung von einer Autoimmunerkrankung betroffen. Bei den meisten dieser Erkrankungen befinden sich zirkulierende Autoantikörper im Blut des Patienten. Bei ca. 2–3 % der Allgemeinbevölkerung lassen sich hirnreaktive Antikörper, die in der Regel jedoch nicht zu krankhaften Veränderungen des Gehirns führen, nachweisen. Nichtsdestotrotz wird zunehmend klar, dass Antikörper Schäden im Gehirn hervorrufen können und höchstwahrscheinlich eine Vielzahl neurologischer Erkrankungen auslösen bzw. verschlechtern.“<sup>1</sup>

### Einleitung

Die Weltgesundheitsorganisation hat angedeutet, dass neurologische Erkrankungen, postuliert als jegliche Erkrankungen des Nervensystems, die durch strukturelle, biochemische oder elektrische Unregelmäßigkeiten im Gehirn, im Rückenmark oder in den peripheren Nerven hervorgerufen werden, eine der größten Herausforderungen für die öffentliche Gesundheitsorganisationen darstellen. Ihr Bericht zeigt, dass über eine Milliarde Menschen weltweit betroffen sind, und dass die Belastung durch neurologische Erkrankungen aufgrund des zunehmenden Alters der Weltbevölkerung alarmierende Ausmaße annehmen wird.<sup>2</sup>

Vor Kurzem wurden die jährlich entstehenden Gesamtkosten durch neurologische Erkrankungen für die Wirtschaft in Europa auf etwa 798 Milliarden Euro geschätzt, wobei die Kosten für multiple Sklerose und neuromuskuläre Erkrankungen davon 20 Milliarden Euro ausmachen.<sup>3</sup>

Der modernen Medizin stehen eine ganze Reihe an Interventionsmöglichkeiten zur Behandlung neurologischer Erkrankungen zur Verfügung, von der Schmerzbehandlung über chirurgische Eingriffe bis zu medikamentösen Therapien. Auch der therapeutische Plasmaaustausch (TPA) findet bei einigen Erkrankungen als Erstlinientherapie Anwendung, weil sich dieses Verfahren, trotz des Risikos für das Auftreten von Nebenwirkungen, bekanntermaßen durch ein rasches Ansprechen der Patienten auszeichnet.<sup>4, 5</sup>

Zu den Erkrankungen, bei denen der TPA eine reproduzierbare Wirksamkeit gezeigt hat, gehören Myasthenia gravis, multiple Sklerose (akuter steroidrefraktärer Schub) sowie in geringerem Maße Anti-NMDA-Rezeptor-Enzephalitis (NMDA: N-Methyl-D-Aspartat) und Neuromyelitis optica.<sup>4</sup> Alle diese Erkrankungen werden mit dem Vorliegen von Autoantikörpern im Serum der Patienten in Verbindung gebracht (Tabelle 1), die mutmaßlich eine kausale Rolle bei der Pathogenese der Krankheit spielen.<sup>4, 6, 7</sup>

Zahlreiche Studien haben gezeigt, dass die Immunadsorption (IA) und der TPA gleichermaßen wirksam bei der Entfernung spezifischer Bestandteile, wie Immunglobulinen, aus dem Plasma sind. Die Vorteile der Immunadsorption gegenüber dem Plasmaaustausch ergeben sich im Wesentlichen aus der Selektivität und dem Vorteil, keine körperfremden Eiweiße in den Patienten zurückzugeben. Dementsprechend erlangt dieses moderne Verfahren zunehmend an Bedeutung in Hinblick auf die extrakorporale Behandlung neurologischer Erkrankungen.<sup>7</sup>

Erkrankung	Ziel des Antikörpers
Myasthenia gravis <sup>8</sup>	Acetylcholin-Rezeptor
Multiple Sklerose <sup>9</sup>	Oligodendrozyten-Glykoprotein
NMDA-Enzephalitis <sup>10</sup>	N-Methyl-D-Aspartat-Rezeptor
Neuromyelitis optica <sup>11, 12</sup>	Aquaporin-4

**Tabelle 1:** Beispiele für neurologische Erkrankungen, die mit dem Vorliegen pathophysiologischer Autoantikörper assoziiert sind.

# Immunadsorption und therapeutischer Plasmaaustausch

## Ein Vergleich

### Sicherheit

Beim TPA muss das verlorene Plasma durch humanes Serumalbumin (HSA) oder gefrorenes Frischplasma, welches aus Blutpools von bis zu 100.000 Blutspendern gewonnen wird, ersetzt werden. Diese Plasma-pools stellen für den Patienten ein erhöhtes Risiko in Bezug auf Virusinfektionen und die Kontamination mit anderen Erregern neurologischer Erkrankungen dar.<sup>13</sup>

Die Sicherheit der TheraSorb Produkte wird durch die folgenden Eigenschaften gewährleistet:

- keine Infusion von pathogengereinigtem, körperfremden Substitutionsflüssigkeiten
- Zurückführung von patienteneigenem Plasma

### Leistungsfähigkeit

Beim TPA wird das Plasma des Patienten verworfen. Dies hat zur Folge, dass auch kostbare, im Plasma gelöste Bestandteile verworfen werden. Dazu gehören Gerinnungsfaktoren, Hormone und Arzneimittelwirkstoffe im Blut. Die Leistungsfähigkeit des TPAs ist durch die limitierte Menge an Plasma, die innerhalb einer Sitzung sicher ausgetauscht werden kann, begrenzt.

Die TheraSorb Adsorbersäulen bieten

- eine fast unbegrenzte Aufnahmefähigkeit bei der Entfernung pathogener Substanzen aus dem Plasma
- eine hohe Spezifität für Zielsubstanzen, wodurch es zu keinem Verlust anderer Moleküle im Plasma, wie z.B. Gerinnungsfaktoren, kommt

### Kosten

TPA ist verhältnismäßig kostengünstig und einfach durchzuführen. Die vielen Gesundheitsrisiken, die allerdings mit diesem Verfahren assoziiert sind, überwiegen jedoch die Vorteile.<sup>13</sup>

Regenerierbare TheraSorb Adsorbersäulen bedeuten:

- Kosteneffizienz
- keinen Bedarf an Plasmaersatz und somit keine extra Kosten durch Substitutionsflüssigkeiten

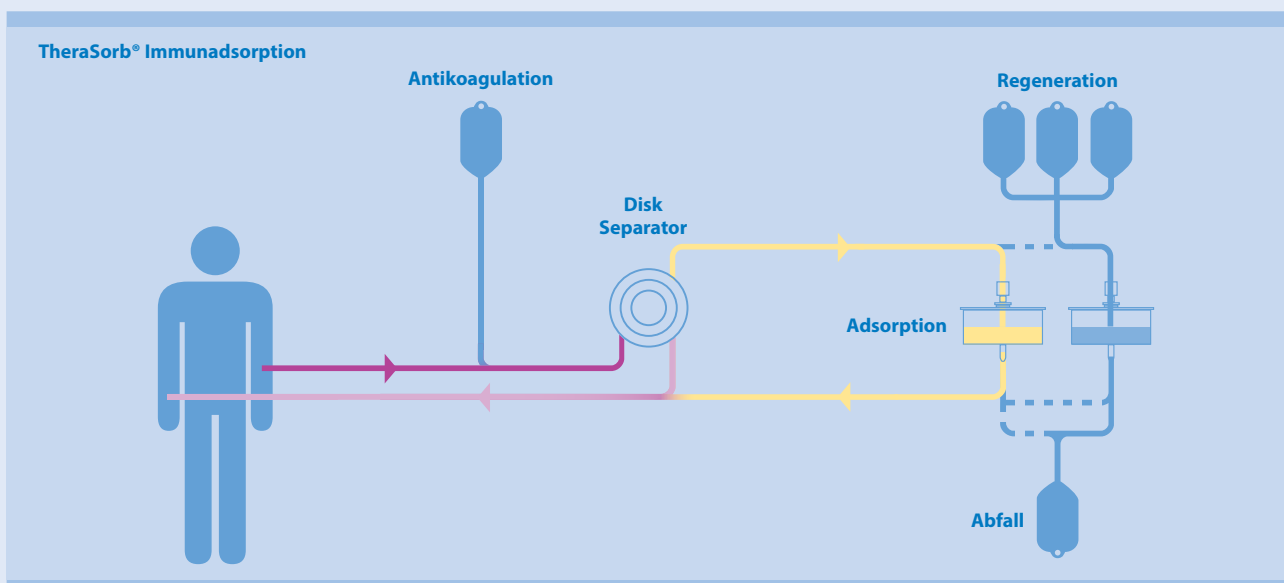


Abbildung 1: TheraSorb Immunadsorption mit zwei regenerierbaren, selektiven Adsorbersäulen

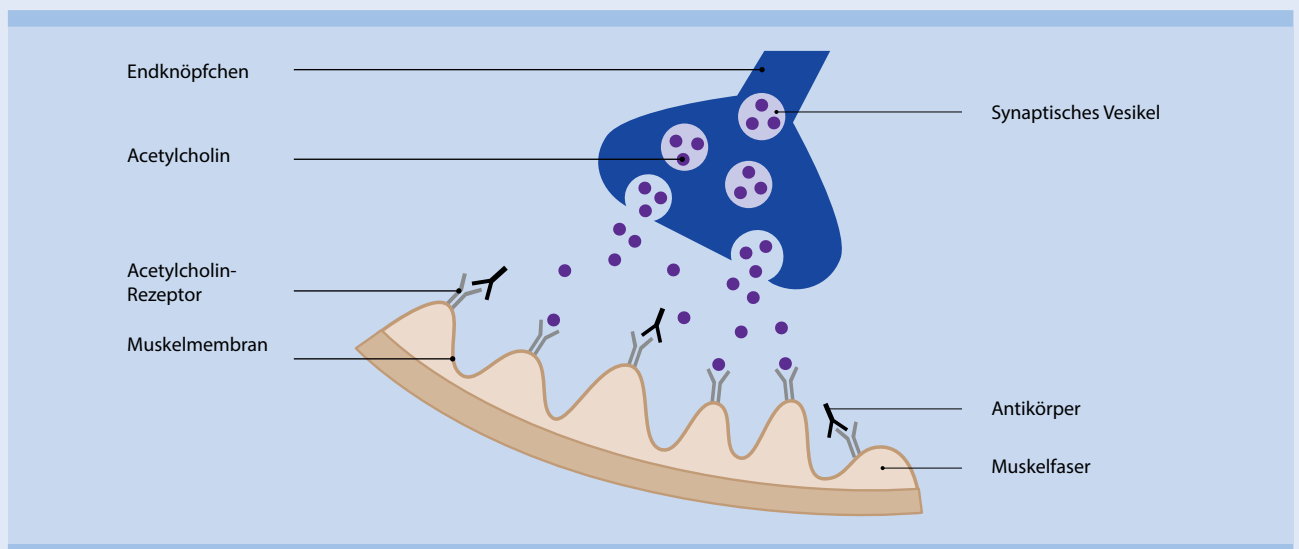
# Myasthenia gravis

## Die prototypische Autoimmunerkrankung

Bei der Myasthenia gravis handelt es sich um eine relativ seltene Erkrankung, bei der Antikörper an die Acetylcholin-Rezeptoren in der postsynaptischen Membran zwischen neuromuskulären Verbindungen binden (Abb. 2). Dadurch wird die Aktivierung der Rezeptoren unterbunden, was zu einer spezifischen (statt einer allgemeinen) Muskelschwäche führt. Die Entfernung der zirkulierenden Antikörper durch die Plasmapherese führt innerhalb von 2 bis 3 Tagen zu einer klinischen Verbesserung. Das Verfahren kommt bei therapierefraktären Fällen sowie bei myasthenischen Krisen zum Einsatz.<sup>14</sup>

Berichten zufolge ist die Behandlung der Myasthenia gravis mittels IA hocheffizient, was durch Patientenberichte über eine Verbesserung der Symptome unterstrichen wird.<sup>7</sup> Zudem hat die multimodale Behandlung der myasthenischen Krise durch eine Entfernung von IgG mit Hilfe der TheraSorb® Immunadsorption nachweislich zu einer 70-prozentigen Wiederherstellung der neurologischen Funktion bei 14 von 15 untersuchten Patienten geführt. Darüber hinaus wurden eine langanhaltende Wiederherstellung und nur wenige bzw. keine Komplikationen beobachtet.<sup>16</sup>

**„Die Myasthenia gravis ist zweifellos der ideale Kandidat und stellt die häufigste Indikation für eine Immunadsorption unter den Autoimmunerkrankungen der Ionenkanäle dar.“<sup>15</sup>**



**Abbildung 2:** Neuromuskuläre Verbindung. Die postsynaptische Membran weist mehrere Acetylcholin-Rezeptoren auf. An die Rezeptoren bindende Autoantikörper unterbinden die Aktivierung.

# Multiple Sklerose

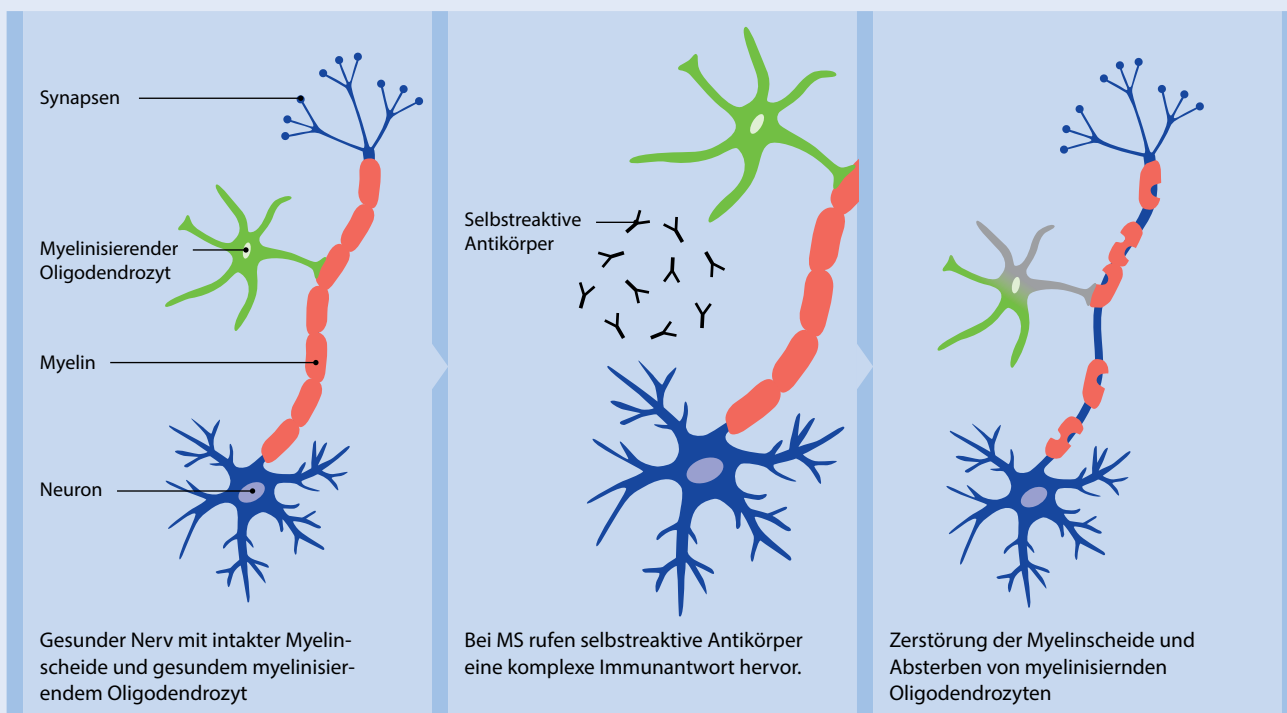
## Betrifft auch junge Erwachsene in Europa und Nordamerika

Die multiple Sklerose (MS) ist eine chronische, demyelinisierende Erkrankung, von der angenommen wird, dass es sich um eine Autoimmunerkrankung handelt, auch wenn dies noch nicht eindeutig erwiesen ist. Wissenschaftliche Evidenz unterstützt die Annahme, dass eine durch Autoantikörper hervorgerufene, komplexe Immunantwort zu einer Zerstörung der Myelinscheide und zum Absterben der myelinisierenden Oligodendrozyten-Vorgänger führt.<sup>17</sup> Durch die Zerstörung der Myelinscheide, die normalerweise das Nervenaxon schützt, treten bei den Patienten schwere neurologische Symptome auf. Das Risiko für das Auftreten einer MS ist bei jungen Erwachsenen im Alter von 15 bis 45 Jahren am höchsten, wobei Frauen häufiger betroffen sind als Männer.

Der Großteil der Betroffenen durchläuft von Beginn an eine Reihe an Schub- und Erholungsphasen und erhält eine Erstlinientherapie, die auf hochdosierten Glukokortikoiden basiert.

Versagt die Behandlung eines Schubs mit Steroiden, wird der Schub als steroidrefraktär eingestuft und es wird oftmals eine Plasmapherese eingeleitet. Der Plasmaaustausch hat sich bei 40–90 % der Patienten mit einem Schub als nützlich erwiesen. Man geht davon aus, dass die Wirksamkeit dieses Therapieansatzes auf der Entfernung humoraler Faktoren, wie Antikörpern und Immunkomplexen, beruht.<sup>18</sup>

Neuesten Berichten zufolge hat sich die Immunadsorption mit regenerierbaren, Pan-Ig Immunadsorbersäulen als wirksam in der Induzierung einer klinischen Besserung bei Patienten mit einem steroidrefraktären MS-Schub erwiesen.<sup>7</sup>

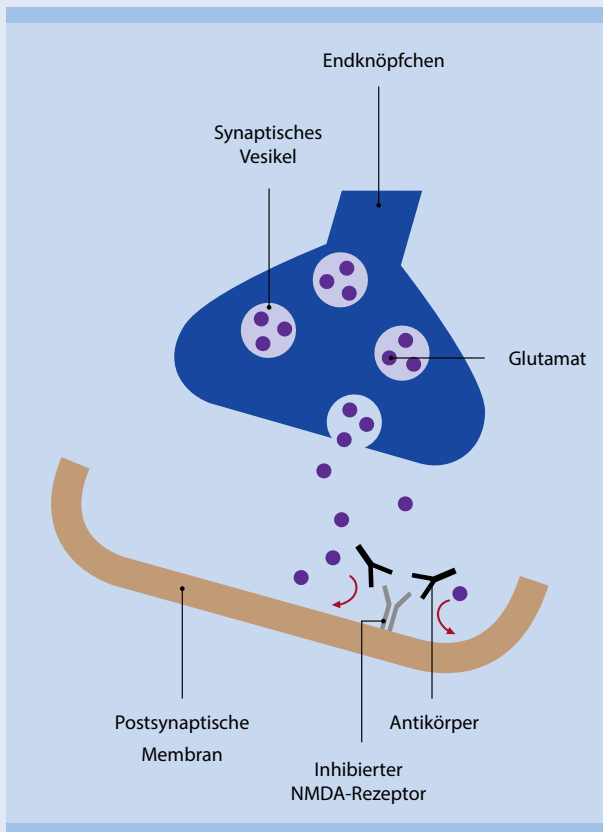


**Abbildung 3:** Gesunde Nerven mit einer intakten Myelinscheide übertragen Signale durch den gesamten Körper. Kommt es beispielsweise durch Autoimmunreaktionen zu einer Schädigung der Myelinscheide, verringert sich die Leitfähigkeit der Nerven, und die Effizienz der Signalübertragung nimmt ab.

# Antikörpervermittelte Enzephalitis

## Psychiatrische Störungen und Mobilitätseinschränkungen

Autoimmunerkrankungen des Zentralnervensystems wurden in den letzten Jahren mit zunehmender Häufigkeit gemeldet.<sup>12</sup> So wurden z.B. Antikörper gegen spannungsabhängige Kaliumkanäle in Zusammenhang mit Erkrankungen wie der limbischen Enzephalitis, dem Morvan-Syndrom und Epilepsie nachgewiesen. Gleichmaßen wurden Antikörper gegen NMDA, AMPA, und Glycin-Rezeptoren, sowie GABA-Rezeptoren vom Typ B als zusammenhängend mit verschiedenen Formen der Enzephalopathie identifiziert (Tabelle 2).



**Abbildung 4:** Normalerweise setzt die stimulierte präsynaptische Zelle Glutamat frei, das anschließend an Glutamat-Rezeptoren (NMDA-Rezeptoren) auf der postsynaptischen Zelle bindet und diese aktiviert. Ein Autoantikörper, der an den Rezeptor bindet, unterbindet die Aktivierung der postsynaptischen Zelle und verhindert auf diese Weise die Kommunikation zwischen den neuronalen Zellen (basierend auf Quellenangabe Nr. 21).

Die Anti-NMDA-Rezeptor-Enzephalitis wurde in mehreren hundert wissenschaftlichen Artikeln, die von mehr als 500 Fällen berichten, behandelt.<sup>19</sup> Zu den empfohlenen Behandlungen gehören hochdosierte Steroide, intravenöses Immunglobulin und/oder der TPA. Im Rahmen eines aktuellen retrospektiven Reviews bei 14 Patienten, die mit Steroiden und TPA behandelt wurden, wurde festgestellt, dass es unmittelbar nach dem dritten bis fünften Plasmaaustausch zu einer anhaltenden Verbesserung bei den Krankheitsscores kam.<sup>20</sup> Ein vergleichbares Ansprechen auf den TPA wurde bei einem Patienten mit limbischer Enzephalitis berichtet, bei dem Antikörper gegen spannungsabhängige Kaliumkanäle vorhanden waren.<sup>21</sup>

Auch wenn das Vorliegen zirkulierender Antikörper gegen neuronale Oberflächenantigene nicht ausreicht, um eine Krankheit als „Autoimmunerkrankung“ zu klassifizieren, lässt die steigende Zahl der Fallberichte mit guten klinischen Ergebnissen nach einem Plasmaaustausch darauf schließen, dass es einen pathophysiologischen Zusammenhang zwischen Autoantikörpern und Erkrankung gibt. In Anbetracht der bekannten Nebenwirkungen des TPAs stellt die Entfernung von Antikörpern aus dem Plasma mittels umfassender Immunadsorption von Immunglobulinen möglicherweise ein sichereres und selektiveres Zusatzverfahren dar.

Ziel des Antikörpers	Symptome umfassen
VGKC-Komplex	Limbische Enzephalitis, Morvan-Syndrom
NMDA-Rezeptor	Kortiko-subkortikale Enzephalopathie
AMPA-Rezeptor	Limbische Enzephalitis
GABA-Rezeptor	Limbische Enzephalitis
GAD	Temporallappen-Epilepsie
Gly-Rezeptor	Unbeweglichkeit, Störungen des Hirnstamms

**Tabelle 2:** ZNS-Erkrankungen in Zusammenhang mit Antikörpern (basierend auf Quellenangabe Nr. 12)

# Neuromyelitis optica

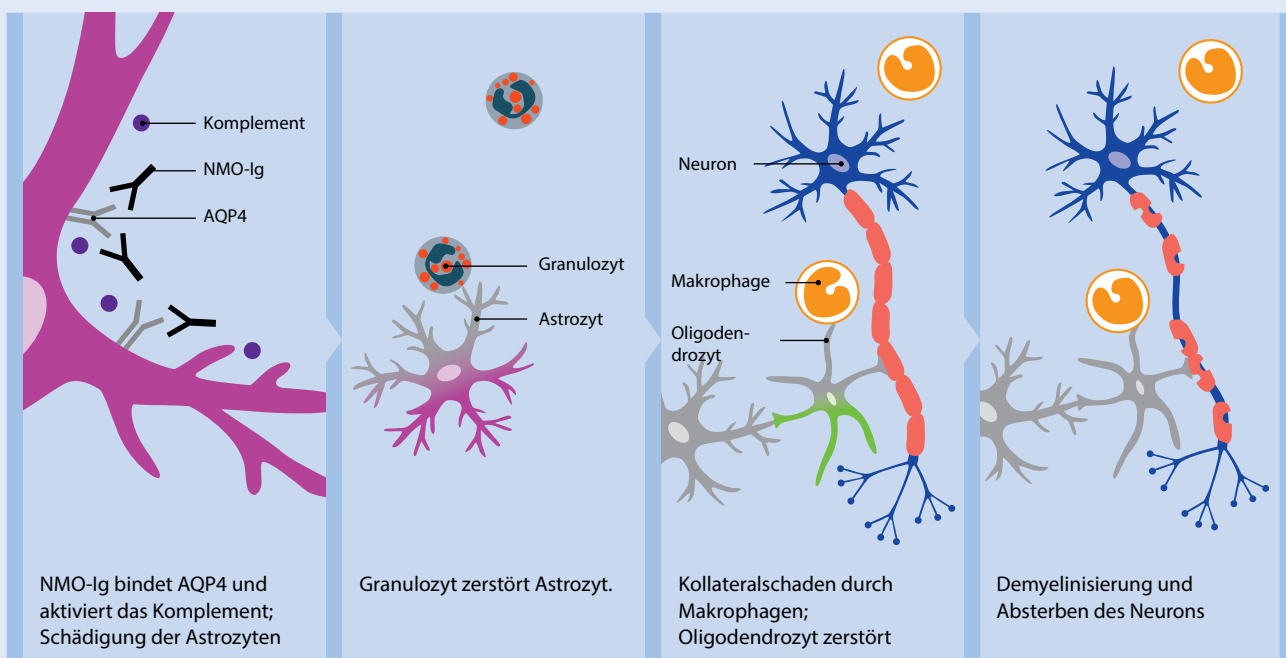
## Eine seltene, invalidisierende Erkrankung des Sehnervs und des Rückenmarks

Im Vergleich zur MS sind die Schübe der Neuromyelitis optica (NMO) oftmals schwerer und schlecht durch Kortikosteroide zu kontrollieren. Die Krankheit, von der Frauen häufiger betroffen sind als Männer, ist gekennzeichnet durch Beeinträchtigungen des Sehvermögens und neurologische Dysfunktionen, die durch Demyelinisierung hervorgerufen werden. Antikörper (IgG1) gegen Aquaporin-4 der Astrozyten wurden bei 60–90 % der NMO-Patienten nachgewiesen. Dieser Nachweis sowie die Ergebnisse aus Tierstudien führten zu dem Schluss, dass es sich bei der NMO um eine Autoimmunerkrankung handelt, die sich von der MS abgrenzt und die durch humorale Faktoren bedingt ist.<sup>22,23</sup>

Obwohl es an kontrollierten Studien zum Plasmaaustausch bei NMO mangelt, gibt es Berichten zufolge positive Effekte der Behandlung mit signifikanten Wirkungen und einer anhaltenden klinischen Besserung.<sup>24</sup>

Da NMO-IgG1 im Zentrum der NMO-Pathologie zu liegen scheint, ist die Wahrscheinlichkeit hoch, dass die Entfernung des Antikörpers mittels einer umfassenden IgG-Immunsorption eine sicherere und selektivere Methode als der TPA ist.<sup>25</sup>

**Neue Ansätze im Bereich der Apherese könnten ein interessanter Weg zur spezifischen Verminderung von Antikörpern im Blut, wie NMO-IgG1 bei NMO-Patienten, sein.<sup>26</sup>**



**Abbildung 5:** Kaskade der immunologischen Ereignisse, die zur Demyelinisierung von Nerven bei NMO führt: Das aktivierte Komplement schädigt zunächst den Astrozyt, anschließend passieren Granulozyten und Makrophagen die Blut-Hirn-Schranke und bewirken eine Pannekrose und Demyelinisierung sowie das Absterben des Neurons.

# Quellen

1. Diamond, B. *et al.* (2013) Brain-reactive antibodies and disease. *Annu.Rev. Immunol.* 31: 345-385.
2. Neurological disorders: public health challenges. Weltgesundheitsorganisation. (2006) ISBN 92 4 156336 2.
3. Olesen, J. *et al.* (2012) The economic cost of brain disorders in Europe. *Eur. J. Neurol.* 19: 155-162.
4. Cortese, I. und Cornblath, D.R. (2013) Therapeutic plasma exchange in neurology: 2012. *J. Clin. Apher.* 28: 16-19.
5. Winters, J.L. *et al.* (2011) Cost-minimization analysis of the direct costs of TPE and IVIg in the treatment of Guillain-Barré syndrome. *BMC Health Serv. Res.* 11: 101-108.
6. Lehman, H.C. *et al.* (2006) Plasma exchange in neuroimmunological disorders. Part 1: Rationale and treatment of inflammatory central nervous system disorders. *Arch. Neurol.* 63: 930-935.
7. Hohenstein, B. *et al.* (2015) Immunoabsorption with regenerating systems in neurological disorders – A single center experience. *Atheroscl. Suppl.* 18: 119-123.
8. Dalakas, M.C. (2015) Future perspectives in target-specific immunotherapies of myasthenia gravis. *Ther. Adv. Neurol. Disord.* 8: 316-327.
9. Pedotti, R. *et al.* (2013) Exacerbation of experimental autoimmune encephalomyelitis by passive transfer of IgG antibodies from a multiple sclerosis patient responsive to immunoabsorption. *J. Neuroimmunol.* 262: 19-26.
10. Vincent, A. *et al.* (2011) Autoantibodies associated with diseases of the CNS: new developments and future challenges. *Lancet Neurol.* 10: 759-772.
11. Jarius, S. *et al.* (2014) Neuromyelitis optica: clinical features, immunopathogenesis and treatment. *Clin. Exp. Immunol.* 176: 149-164.
12. Drori, T. und Chapman, J. (2014) Diagnosis and classification of neuromyelitis optica (Devic's syndrome). *Autoimmun Rev.* 13: 531-533.
13. Vansteelandt, S. *et al.* (2005) On the viral safety of plasma pools and plasma derivatives. *J. R. Statist. Soc. A* 168: 345-363
14. <http://emedicine.medscape.com/article/1171206-overview>.
15. Antozzi, C. (2013) Immunoabsorption in patients with autoimmune ion channel disorders of the peripheral nervous system. *Atheroscl. Suppl.* 14: 219-222.
16. Zeitler, H. *et al.* (2006) Long-term effects of a multimodal approach including immunoabsorption for the treatment of myasthenic crisis. *Artif. Organs* 30: 597-605
18. Ehler, J. *et al.* (2015) Response to therapeutic plasma exchange as a rescue treatment in clinically isolated syndromes and acute worsening of multiple sclerosis: A retrospective analysis of 90 patients. *PLoS ONE* 10(8):e0134583. doi:10.1371/journal.pone.0134583.
19. Mann, A.P., Grebenciuova, E. und Lukas, R.V. (2014) Anti-N-methyl-Daspartate-receptor encephalitis: diagnosis, optimal management, and challenges. *Ther. Clin. Risk Manag.* 10: 517-525.
20. DeSena, A.D. *et al.* (2015) Intravenous methylprednisolone versus therapeutic plasma exchange for treatment of anti-N-methyl-Daspartate receptor antibody encephalitis: a retrospective review. *J. Clin. Apher.* 30: 212-216.
21. Martin, I.W. *et al.* (2016) Therapeutic plasma exchange as a steroid sparing therapy in a patient with limbic encephalitis due to antibodies to voltage-gated potassium channels. *J. Clin. Apher.* 31: 63-65.
22. Jarius, S. und Wildemann, B. (2013) Aquaporin-4 antibodies (NMO-IgG) as a serological marker of neuromyelitis optica: A critical review of the literature. *Brain Pathol.* 23: 661-683.
23. Lennon, V.A. *et al.* (2004) A serum autoantibody marker of neuromyelitis optica: distinction from multiple sclerosis. *Lancet* 364: 2106-2112.
24. Kowarik, M.C. *et al.* (2014) The treatment of neuromyelitis optica. *J. Neuroophthalmol.* 34: 70-82.
25. Bonnan, M. und Cabre, P. (2012) Plasma exchange in severe attacks of neuromyelitis optica. *Mult. Scler. Int.* 2012: 787630. Online veröffentlicht am 12. Februar 2012.
26. Collongues, N. und de Seze, J. (2011) Current and future treatment approaches for neuromyelitis optica. *Ther. Adv. Neurol. Disord.* 4: 111-121.



# TheraSorb® Therapeutische Apherese

## Plasmaaustausch und Immunadsorption

### Gedanken und Überlegungen

Beim TPA handelt es sich um eine bewährte, vergleichsweise kosteneffiziente Methode, um unerwünschte Bestandteile aus dem Plasma zu entfernen. Dennoch birgt dieses Verfahren einige potenzielle Nebenwirkungen und Gesundheitsrisiken, die sich in der medizinischen Versorgung des 21. Jahrhunderts vermeiden lassen.<sup>25</sup>

Die TheraSorb® Therapeutische Apherese wurde im Laufe der letzten 20 Jahre kontinuierlich weiterentwickelt und verbessert: Die LIFE 21® Apherese-Einheit mit ihren spezifischen Adsorbentien könnte eine moderne Option für die effiziente Behandlung von verschiedenen neurologischen Erkrankungen sein. Durch optimierte Herstellungsprozesse werden die Behandlungskosten gesenkt sowie die Produktsicherheit und -verlässlichkeit sichergestellt. Das Doppelsäulensystem ist, trotz erwiesener hoher Absenkungsleistung<sup>7</sup>, äußerst kosteneffizient.

„Die Immunadsorption besitzt gegenüber dem TPA viele Vorteile.“<sup>7</sup>



Abbildung 5: Die LIFE 21® Apherese-Einheit

Technische Gerätedaten	
Maße (B×T×H) in cm	58×65×183 (inkl. Beutelhalter)
Gewicht	90 kg
Betriebsart	Double-Needle und Single-Needle
Blutfluss	5–120 mL pro Minute
Software	Über grafische Benutzeroberfläche unterstützt
Frequenz	50–60 Hz
Leistungsaufnahme	200 VA
Eingangsspannung	100–240 V
Notstromversorgung	Integrierter Akku



Abbildung 6: TheraSorb® - Ig flex Adsorber



Miltenyi Biotec

**Deutschland/Österreich/  
Schweiz**

Miltenyi Biotec GmbH  
Friedrich-Ebert-Straße 68  
51429 Bergisch Gladbach  
Deutschland  
Tel. +49 2204 8306-0  
Fax +49 2204 85197  
macs@miltenyibiotec.de

**USA/Kanada**

Miltenyi Biotec Inc.  
2303 Lindbergh Street  
Auburn, CA 95602, USA  
Tel. 800 FOR MACS  
Tel. +1 530 888 8871  
Fax +1 877 591 1060  
macs@miltenyibiotec.com

**Australien**

Miltenyi Biotec  
Australia Pty. Ltd.  
Unit 16A, 2 Eden Park Drive  
Macquarie Park NSW 2113  
Australien  
Tel. +61 2 8877 7400  
Fax +61 2 9889 5044  
macs@miltenyibiotec.com.au

**Benelux**

Miltenyi Biotec B.V.  
Schipholweg 68 H  
2316 XE Leiden  
Niederlande  
macs@miltenyibiotec.nl  
**Kundenservice Niederlande**  
Tel. 0800 4020120  
Fax 0800 4020100  
**Kundenservice Belgien**  
Tel. 0800 94016  
Fax 0800 99626  
**Kundenservice Luxemburg**  
Tel. 800 24971  
Fax 800 24984

**China**

Miltenyi Biotec Technology &  
Trading (Shanghai) Co., Ltd.  
Room 2309  
No. 319, Xianxia Road  
Changning District  
200051 Shanghai, VR China  
Tel. +86 21 62351005  
Fax +86 21 62350953  
macs@miltenyibiotec.com.cn

**Frankreich**

Miltenyi Biotec SAS  
10 rue Mercoeur  
75011 Paris, Frankreich  
Tel. +33 1 56 98 16 16  
Fax +33 1 56 98 16 17  
macs@miltenyibiotec.fr

**Italien**

Miltenyi Biotec S.r.l.  
Via Persicetana, 2/D  
40012 Calderara di Reno (BO)  
Italien  
Tel. +39 051 6 460 411  
Fax +39 051 6 460 499  
macs@miltenyibiotec.it

**Japan**

Miltenyi Biotec K.K.  
Nittsu-Eitai Building 5F  
16-10 Fuyuki, Koto-ku,  
Tokyo 135-0041, Japan  
Tel. +81 3 5646 8910  
Fax +81 3 5646 8911  
macs@miltenyibiotec.jp

**Skandinavien und Baltikum**

Miltenyi Biotec Norden AB  
Scheelevägen 17  
223 70 Lund  
Schweden  
macs@miltenyibiotec.se  
**Kundenservice Schweden**  
Tel. 0200-111 800  
Fax 046-280 72 99  
**Kundenservice Dänemark**  
Tel. 80 20 30 10  
Fax +46 46 280 72 99  
**Kundenservice Norwegen,  
Finnland, Island, Baltikum**  
Tel. +46 46 280 72 80  
Fax +46 46 280 72 99

**Singapur**

Miltenyi Biotec Asia Pacific Pte Ltd.  
100 Beach Road  
#28-06 to 28-08 Shaw Tower  
Singapur 189702  
Tel. +65 6238 8183  
Fax +65 6238 0302  
macs@miltenyibiotec.com.sg

**Südkorea**

Miltenyi Biotec Korea Co., Ltd  
Arigi Bldg. 8F  
562 Nonhyeon-ro  
Gangnam-gu  
Seoul 06136, Südkorea  
Tel.: +82 2 555 1988  
Fax: +82 2 555 8890  
macs@miltenyibiotec.co.kr

**Spanien**

Miltenyi Biotec S.L.  
C/Luis Buñuel 2  
Ciudad de la Imagen  
28223 Pozuelo de Alarcón (Madrid)  
Spanien  
Tel. +34 91 512 12 90  
Fax +34 91 512 12 91  
macs@miltenyibiotec.es

**Großbritannien**

Miltenyi Biotec Ltd.  
Almac House, Church Lane  
Bisley, Surrey GU24 9DR, UK  
Tel. +44 1483 799 800  
Fax +44 1483 799 811  
macs@miltenyibiotec.co.uk

[www.miltenyibiotec.com](http://www.miltenyibiotec.com)

Miltenyi Biotec vertreibt seine Produkte und Dienstleistungen weltweit. Den Kontakt für Ihr Land finden Sie unter [www.miltenyibiotec.com/local](http://www.miltenyibiotec.com/local).

Alle Medizinprodukte der Reihe TheraSorb® Therapeutische Apherese sind nach einem ISO 13485-zertifizierten Qualitätssystem gefertigt und tragen das CE-Kennzeichen. Diese Produkte werden nicht für den Gebrauch in den USA angeboten. Zur Erhältlichkeit in Ihrem Land wenden Sie sich bitte an Ihren Vertreter vor Ort. LIFE 18, LIFE 21 und TheraSorb sind eingetragene Marken bzw. Marken der Miltenyi Biotec GmbH. Alle sonstigen Marken, die in diesem Werk Erwähnung finden, sind Eigentum der jeweiligen Rechteinhaber und werden lediglich zu Identifikationszwecken verwendet. Copyright © 2016 Miltenyi Biotec GmbH. Alle Rechte vorbehalten.