



Miltenyi Biotec

# TheraSorb® Therapeutische Apherese

Organtransplantation und pan-Ig-Immunadsorption



► [therasorb.com](https://therasorb.com)



## Management AB0-inkompatibler Organtransplantationen mittels pan-Ig-Immunsorption

Trotz fortgeschrittener Erkenntnisse im Bereich der antikörpervermittelten Transplantatabstoßung, ist und bleibt die AB0-Blutgruppeninkompatibilität (AB0i) eine der größten Hürden bei Lebendspenden.<sup>1</sup> Das Therapieprotokoll, das nach bahnbrechenden Studien aus Japan definiert wurde, umfasste ursprünglich die Entfernung der Milz, Immunsuppression sowie irgendeine Form der extrakorporalen Plasmapherese zur Beseitigung von Isoagglutininen.<sup>2</sup> Die Splenektomie wurde schließlich durch Rituximab als Mittel zur Entfernung von B-Lymphozyten aus dem Immunsystem des Empfängers ersetzt.<sup>3</sup> Schließlich wurde ein alternatives System entwickelt, das mit isoagglutinin-spezifischen Adsorptionssäulen funktioniert. Die entsprechenden Adsorptionssäulen senken zwar einen Großteil der Anti-A/B-Antikörper effektiv ab, dennoch finden sich bei vielen Patienten zirkulierende Antikörper, die vom Material der Säulen nicht gebunden werden.<sup>4</sup> Wie sich jedoch herausgestellt hat, sind Antikörper gegen andere als HLA- und AB0-Antigene in der Organtransplantation von hoher Relevanz. Tatsächlich gilt das Vorhandensein solcher Antikörper als Kontraindikation für die AB0i Transplantation, sofern kein anderes Verfahren zum Einsatz kommt, um den Titer der Antikörper, die zur Abstoßung führen könnten, zu senken.

Ein alternatives Verfahren, das AB0i Transplantationen effektiv unterstützt und auf regenerierbaren, nicht-antigen-spezifischen IA-Säulen basiert, wurde 2012 veröffentlicht.<sup>5,6</sup> Eine aktuelle Zusammenfassung von 1.420 AB0i Nierentransplantationen aus 101 Transplantationszentren über einen Zeitraum von drei Jahren kommt zu dem Schluss, dass die Absenkung von AB0-Antikörpern mittels Adsorptionssäulen zu einem ähnlichen, Transplantatüberleben führt wie die Antikörper-senkung durch therapeutischen Plasmaaustausch (TPA). Dieses Ergebnis wurde beachtlicherweise ohne die mit TPE assoziierten Nebenwirkungen wie einer Absenkung des Fibrinogenspiegels auf unter 100 mg/dL und nachfolgenden Blutungskomplikationen, sowie ohne der Gefahr von Infektionsübertragungen und schwere allergischen Reaktionen auf die unumgängliche Plasma-Substitutionsflüssigkeit erzielt.<sup>7</sup>

# Publikationen

## „AB0-inkompatible Nierentransplantation nach unspezifischer Immunadsorption“

Hickstein *et al.* (2014) *Transfus. Apher. Sci.* 50: 263–266.

Ein Fallbericht über den Einsatz von TheraSorb® pan-Ig Adsorbern zur erfolgreichen Desensibilisierung von Patienten in Vorbereitung auf eine AB0i Nierentransplantation.

Die Autoren weisen auf TheraSorb® IA als alternatives Verfahren zur Absenkung schädlicher Antikörper hin, das die erfolgreiche Aufnahme der AB0i Transplantation in reguläre Transplantationsprogramme ermöglicht. Sie betonen insbesondere die Vorteile der unspezifischen Adsorption:

- Möglichkeit, große Plasmavolumen zu behandeln
- Gleichzeitige Absenkung auch anderer, für die antikörpervermittelte Abstoßung relevanter Antikörper:
  - HLA- und Nicht-HLA-Histokompatibilitätsantigene
  - AB0- und weitere Blutgruppenantigene ( $\geq 29$ ), wie Lewis, MNS, Duffy, Rhesus, Kidd, Colton usw.
  - AT-1-Rezeptor-Antikörper
  - Myosin-Antikörper
  - Vimentin-Antikörper usw.
- Mehrfache Verwendbarkeit der Adsorber für einen Patienten
- Hohe Kosteneffizienz

Vorteile	Nachteile
<b>Therapeutischer Plasmaaustausch</b>	
Einfache Anwendung	Absenkung auch anderer Plasmabestandteile
Gute Verfügbarkeit	Substitution mit FFP erforderlich (Verträglichkeit!)
Gleichzeitige Absenkung von AB0- und HLA-Antikörpern	Nebenwirkungen (Blutungen!)
Relativ geringe Kosten	–
<b>Glycosorb® Immunadsorption</b>	
Selektivität für AB0-Antikörper	Keine Absenkung von HLA-Antikörpern
Einfache Anwendung	Nur Einmalgebrauch
Keine Substitutionsflüssigkeiten erforderlich	Kurze Haltbarkeit
Kaum Nebenwirkungen	Hohe Kosten
<b>TheraSorb Ig Immunadsorption</b>	
Selektivität für Ig	Absenkung aller Ig-Klassen
Gleichzeitige Absenkung von AB0- und HLA-Antikörpern	Relativ hohe Anfangskosten
Haltbarkeit 36 Monate	–
Sehr hohes Absenkungsvermögen	–
Keine Substitutionsflüssigkeiten erforderlich	–
Minimale Nebenwirkungen	–

**Tabelle 1:** Vor- und Nachteile verschiedener Verfahren zur Absenkung von Antikörpern (nach Hickstein *et al.* (2014)).

# Publikationen

## „Grenzen überwinden: Zum aktuellen Stand AB0-inkompatibler Herztransplantationen“

Irvin C. *et al.* (2012) *J. Heart Lung Transplant.* 31: 791–796.

Hierbei handelt es sich um eine ausführliche Zusammenfassung von AB0-inkompatiblen Herztransplantationen ab dem Jahr 2002. Die Autoren sind Vorreiter auf dem Gebiet der pädiatrischen Herztransplantation und haben sich weltweit einen Ruf für Transplantationschirurgie bei Kindern und Erwachsenen erworben.

Die Studie fasst Daten aus 80 Veröffentlichungen zusammen und kommt zu dem Ergebnis, dass die AB0-inkompatible Transplantation, insbesondere in der pädiatrischen Herzchirurgie, den Erwartungen gerecht wird.

Die wichtigsten Schlussfolgerungen sind hier aufgeführt:

- Die Mortalität auf der Warteliste sank durch Einführung der AB0i Herztransplantation
- AB0i pädiatrische Patienten wiesen nach einem Jahr das gleiche Überleben auf wie Patienten der AB0c Gruppe
- Die Infektionsinzidenz war bei AB0i Patienten geringer als bei Patienten der AB0c Gruppe
- Die Absenkung von Blutgruppen- und HLA-Antikörpern scheint das zentrale Element im Management antikörpervermittelter Transplantatabstoßungen zu sein
- Aus der nierenmedizinischen Literatur geht hervor, dass die spezifische Entfernung von Anti-AB0-Antikörpern wirksamer ist in der Absenkung der Isoagglutinin-Titer, als therapeutischer Plasmaaustausch
- Die TheraSorb Apherese senkt sowohl Isoagglutinine als auch HLA-Antikörper
- Um die AB0i Herztransplantation bei sensibilisierten und älteren Patienten zu stützen, sind weitere Daten erforderlich

## „Ergebnisse nach AB0-inkompatibler Nierentransplantation nach Desensibilisierung mittels nicht-antigenspezifischer Immunadsorption“

Becker L. E. *et al.* (2015) *Transplantation* 99: 2364–2371.

Eine monozentrische Studie von Pionieren der nicht-antigenspezifischen pan-Ig-Immunadsorption (IA) und Rituximab-Therapie zur Desensibilisierung von Patienten in Vorbereitung auf die AB0i Nierentransplantation.

Die Studie kommt zu dem Schluss, dass die pan-Ig-IA wirksam und sicher ist. Im Vergleich zu antigenspezifischer IA kann der Einsatz von TheraSorb® Adsorbent bis zu 20.000 Euro pro Patient sparen.

- nicht-antigenspezifische IA Behandlungssitzungen mittels TheraSorb®-Ig flex Adsorbent senken die Gesamt-IgG Werte im Plasma um bis zu 99 %
- Bei 3 von 25 Patienten traten unter TPA schwere allergische Reaktionen gegen die Plasma-Substitution auf; bei 39 Patienten unter nicht-antigenspezifischer wurden keine unerwünschten Reaktionen beobachtet
- Bei AB0i Patienten wurde eine häufigere BKV-induzierte-Nephropathie als bei Standard-Transplantatempfängern beobachtet, was auf die stärkere Immunsuppression zurückgeführt werden kann
- Das Gesamt-Transplantatüberleben nach AB0-inkompatibler Transplantation bei Patienten, die mittels nicht-antigenspezifischer IA desensibilisiert wurden, war hervorragend: Es kam zu keiner antikörpervermittelten Transplantatabstoßung
- Regenerierbare, nicht-antigenspezifische IA-Säulen ermöglichten je nach anfänglichem Isoagglutinin-Titer eine variable Anzahl an IA-Behandlungssitzungen; selbst Patienten mit hohen Titern ( $\geq 1:128$ ) wurden kosteneffizient desensibilisiert

# Produktdaten

## „Strategien zur Überwindung der ABO-Hürde in der Nierentransplantation“

Böhming, G. A. *et al.* (2015) *Nat. Rev. Nephrol.* 11: 732–747.

Eine ausführliche Zusammenfassung zur ABOi Nierentransplantation und den Mechanismen, die der Transplantatakzeptanz zugrunde liegen. Die Autoren gehen auf folgende zentrale Punkte ein:

- Innovative humanisierte Tiermodelle, die zu neuartigen Therapieansätzen führen könnten
- Desensibilisierungsprotokolle wie u. a. Apherese, Modulation der B-Zell-Immunität und langfristige Erhaltungssimmunsuppression
- Senkung der Anti-A/B-Antikörpertiter vor Transplantation als wesentliches Desensibilisierungsprinzip
- Risiken der erweiterten Immunsuppression

Da die Absenkung von Antikörpern einen wesentlichen Bestandteil der Desensibilisierung vor einer Transplantation darstellt, erörtern die Autoren die Vor- und Nachteile verschiedener Verfahren, mit Hinsicht auf Transplantatakzeptanz. Der TPA hat den Nachteil, dass wichtige Plasmabestandteile wie z. B. Gerinnungsfaktoren ebenfalls entfernt werden, was zu Blutungskomplikationen führen kann. Die ABO-spezifische Immunadsorption ist in der Absenkung ABO-spezifischer Antikörper hoch effizient und mit keinem Verlust an weiteren Plasmabestandteilen verbunden. Andere Immunglobuline wie z. B. HLA-Antikörper, die bei der Transplantatabstoßung eine Rolle spielen könnten, werden jedoch nicht entfernt. Ein weiterer Nachteil der antigenspezifischen Adsorber besteht darin, dass sie nur für den Einmalgebrauch zugelassen sind, was die Therapiekosten erhöht. Semiselektive pan-Ig-Adsorbersäulen senken alle Immunglobulin-Klassen und Immunkomplexe ab und könnten sich daher als vorteilhaft gegenüber den anderen Verfahren erweisen.

Die Autoren kommen zu dem Schluss, dass die ABOi inkompatible Transplantation einen akzeptierten Therapieansatz darstellt, der guten Ergebnissen erzielt. Darüber hinaus könnte eine individuelle Anpassung der Desensibilisierungsprotokolle die Last der Immunsuppression verringern.



Abbildung 1: 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

Produkt	Bestell-Nr.
LIFE 21	330-000-621
TheraSorb – Ig flex Adsorber-Set	330-000-462
TheraSorb – TS IA 100	330-000-624



Abbildung 2: TheraSorb® – Ig flex Adsorber

# Organtransplantation und pan-Ig Immunadsorption

## Funktionsweise

### Therapeutischer Plasmaaustausch

Das Konzept des therapeutischen Plasmaaustausches (TPA) stammt bereits aus dem Mittelalter, als man mit dem Aderlass versuchte, „krankmachende Säfte“ aus dem Körper zu entfernen. Heute gibt es evidenzbasierte Leitlinien für seinen Einsatz als Erst- und Zweitlinientherapie in beispielsweise Neurologie, Urologie, Hämatologie und Immunologie.<sup>8</sup>

Der TPA ist allerdings auch mit Risiken behaftet, die von unerwünschten Reaktionen auf das Verfahren selbst, Komplikationen durch abnorme Blutgerinnungszeiten bis hin zur Übertragung von Krankheiten mit den zum Ausgleich des Plasmaverlustes verwendeten Substitutionsflüssigkeiten reichen.

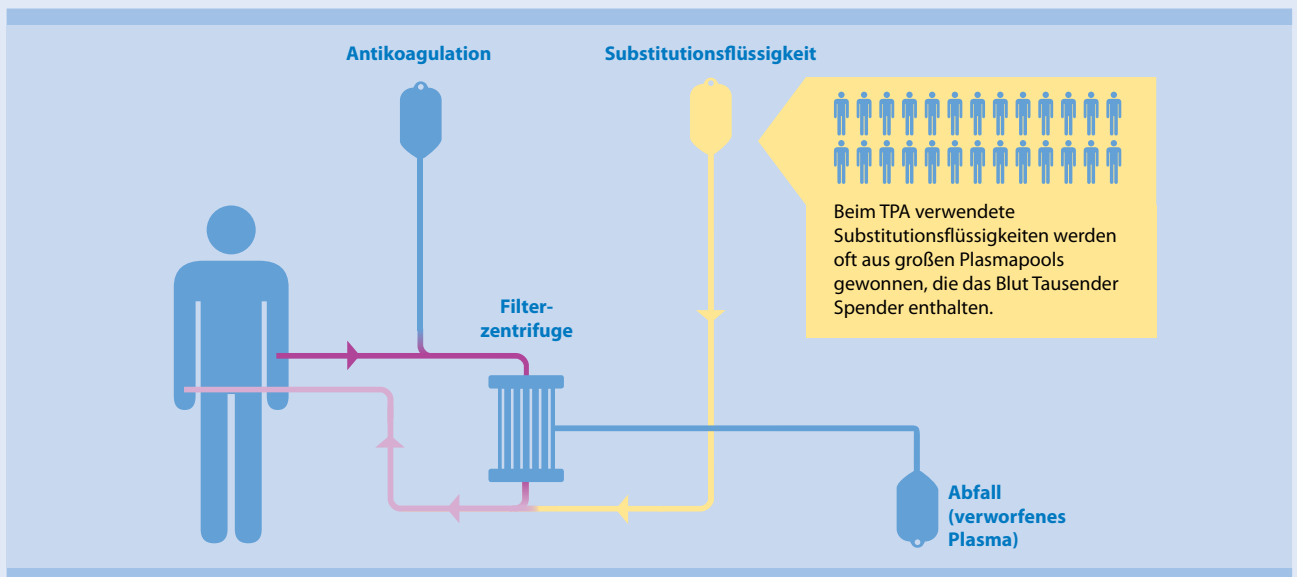


Abbildung 3: TPA mit Hohlfilter zum Abtrennen der Blutbestandteile

### Quellen

1. Wasowska, B. A. (2010) Mechanisms involved in antibody- and complement-mediated allograft rejection. *Immunol. Res.* 47: 25–44.
2. Hickstein, H. *et al.* (2014) ABO incompatible kidney transplantation using unspecific immunoadsorption. *Transfus. Apher. Sci.* 50: 263-266.
3. Sonnenday, C. J. *et al.* (2004) Plasmapheresis, CMV hyperimmune globulin, and anti-CD20 allow ABO-incompatible renal transplantation without splenectomy. *Am. J. Transplant.* 4: 1315–1322.
4. Genberg, H. *et al.* (2011) The efficacy of antigen-specific immunoadsorption and rebound of anti-A/B antibodies in ABO-incompatible kidney transplantation. *Nephrol. Dial. Transplant.* 26: 2394–2400.
5. Morath, C. *et al.* (2012) ABO-incompatible kidney transplantation enabled by non-antigen-specific immunoadsorption. *Transplantation* 93: 827-834.
6. Teschner, S. *et al.* (2012) ABO-incompatible kidney transplantation using regenerative selective immunoglobulin adsorption. *J. Clin. Apher.* 27: 51–60.

## Pan-Ig-Immunsorption

Im Unterschied zum TPA werden bei der therapeutischen Apherese Adsorptionssäulen genutzt, um pathogene Stoffe selektiv aus dem Blut auszufiltern, bevor das aufbereitete Plasma wieder dem Patienten zurückgeführt wird. Bei der LIFE21® Apherese-Einheit und den innovativen TheraSorb® Adsorbern handelt es sich um modernste Medizinprodukte, die für die therapeutische Apherese zugelassen sind und bei vielen Indikationen eine therapeutische Option eröffnen. So ist zum Beispiel die pan-Ig-Immunsorption mit TheraSorb Adsorbern in der Lage, Immunglobuline aller Klassen aus dem Blut zu entfernen, ohne auf Substitutionsflüssigkeiten zurückgreifen zu müssen, was für die Patientensicherheit von entscheidender Bedeutung sein kann.

Das geringe extrakorporale Blutvolumen von ca. 130 mL bei Einsatz der 50 mL Adsorber und die minimalen Nebenwirkungen machen die TheraSorb therapeutische Apherese für Kleinkinder ebenso wie für ältere Patienten geeignet. Speziell im pädiatrischen Umfeld wird dem TPA mit einer gewissen Zurückhaltung begegnet. Hier könnte die pan-Ig-Immunsorption mit dem TheraSorb System angesichts ihres hohen Sicherheitsprofils hilfreich sein, etwa bei Indikationen wie Herztransplantationen bei Kleinkindern, bei denen eine bestehende Vorsensibilisierung und die *De-novo*-Entwicklung von Antikörpern den langfristigen Erfolg gefährden.<sup>9,10</sup>

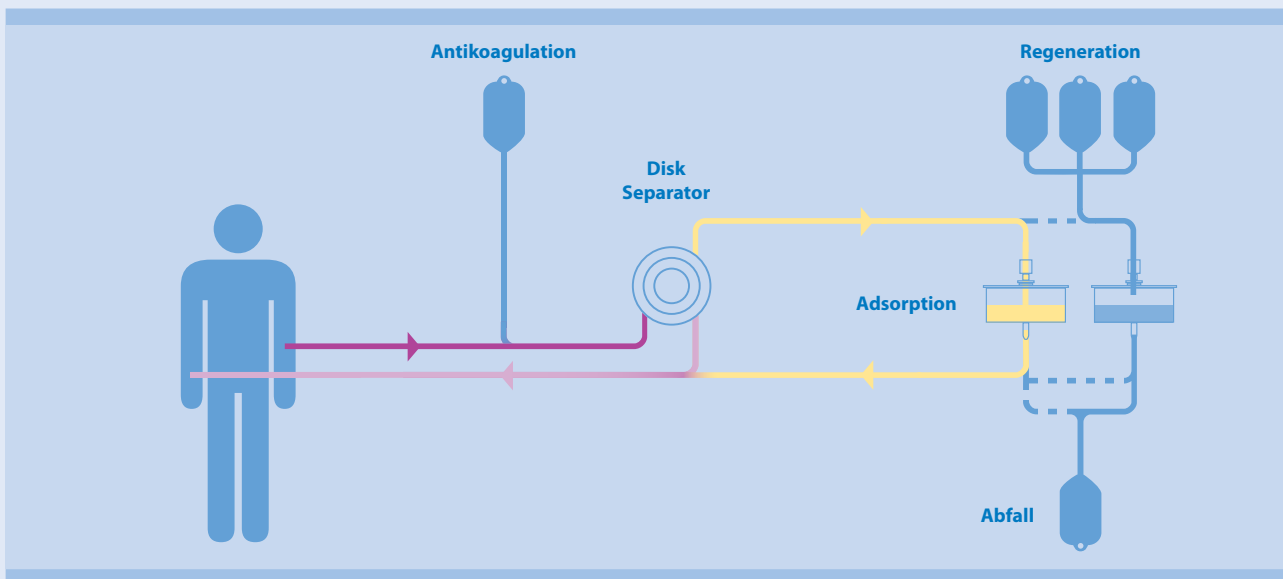


Abbildung 4: TheraSorb Immunsorption mit zwei regenerierbaren, selektiven Adsorbersäulen

- Opelz, G. *et al.* (2015) Three-year outcomes following 1,420 ABO-incompatible living-donor kidney transplants performed after ABO antibody reduction: results from 101 centers. *Transplantation* 99: 400–404.
- Winters, J. L. (2012) Plasma exchange: concepts, mechanisms, and an overview of the American Society for Apheresis guidelines. *Hematology Am. Soc. Hematol. Educ. Program* 2012: 7–12.
- Haque, A. *et al.* (2014) Feasibility of pediatric plasma apheresis in intensive care settings. *Ther. Apher. Dial.* 18: 497–501.
- Colvin, M. M. *et al.* (2015) Antibody-mediated rejection in cardiac transplantation: emerging knowledge in diagnosis and management. A scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 131: 1608–1639.



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. 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.