

Plasmaaustausch zur Behandlung von neurologischen Erkrankungen: Richtlinie der American Academy of Neurology

Die American Academy of Neurology ist ein Verband, dem mehr als 22.500 Neurologen und andere Angehörige der Heilberufe, die auf dem Gebiet der Neurologie tätig sind, angeschlossen sind. Ein Neurologe ist ein Facharzt, der sich auf Diagnose, Behandlung und Management von Krankheiten von Gehirn und Nervensystem, wie Alzheimer, Schlaganfälle, Migräne, Multiple Sklerose, Gehirnverletzungen, Parkinson-Krankheit und Epilepsie spezialisiert hat.

Eine neue Richtlinie der American Academy of Neurology empfiehlt die Behandlung mit Plasmaaustausch für schwere Rückfälle von Multipler Sklerose (MS) und verwandten Erkrankungen, sowie für bestimmte Arten von Nervenschädigungen, die als Neuropathien bekannt sind. Die Richtlinie wurde am 18. Januar 2011 in der gedruckten Ausgabe von *Neurology*, der medizinischen Zeitschrift der American Academy of Neurology veröffentlicht.

Zielsetzung war eine Neubewertung der Rolle der Plasmapherese bei der Behandlung von neurologischen Krankheiten. Die Autoren haben die verfügbaren Forschungsergebnisse auf Grundlage einer strukturierten Durchsicht der Literatur für den Zeitraum von 1995 bis September 2009 ausgewertet.

Nachweisbasierte Aktualisierung der Richtlinie: Plasmapherese bei neurologischen Krankheiten; Bericht des Subkomitees für Therapie- und Technologiebewertung der American Academy of Neurology, I. Cortese, MD, V. Chaudhry, MD, Y.T. So, MD, PhD, F. Cantor, MD, D.R. Cornblath, MD, A. Rae-Grant, MD, *Neurology* 2011;76:294–300.

Der Plasmaaustausch, auch als Plasmapherese bekannt, ist der Vorgang der Entnahme von Blut aus dem Körper, dem Abfiltern von Plasmabestandteilen, von denen angenommen wird, dass sie schädlich sind, und der Rücktransfusion in den Körper des mit Ersatzplasma

* Englische Originalfassung:

Cortese, I., Chaudhry, V., So, Y.T., Cornblath, D.R., Rae-Grant, A.: **Evidence-based guideline update: Plasmapheresis in neurologic disorders**, *Neurology*, 76:2017-2023

gemischten, verbleibenden Blutes (hauptsächlich roten Blutkörperchen). Das Plasma ist der flüssige Teil des Blutes. Die festen Bestandteile sind die weißen und roten Blutkörperchen. Bei einem Plasmaaustausch wird dem Patienten Blut entnommen. Das Plasma wird von den festen Blutbestandteilen getrennt und durch das Plasma eines Plasmaspenders ersetzt. Das gespendete Plasma wird in den Patienten gepumpt. Eine Maschine schickt das Plasma durch einen Schlauch in den Körper. Falls kein gespendetes Plasma verfügbar ist, kann eine Albuminlösung verwendet werden. Albumin ist ein wichtiges Protein im Plasma. Wie jeder medizinische Vorgang birgt auch der Plasmaaustausch gewisse Risiken. Zunächst ist es ein invasives Verfahren. Das bedeutet, dass ein Gegenstand - in diesem Fall, ein Schlauch - in den Körper eindringt. Zu den Nebenwirkungen des Plasmaaustauschs können Entzündungen und Probleme der Blutgerinnung gehören. Sie sollten Vorteile und Risiken dieser Behandlung mit ihrem Arzt besprechen.

Die Richtlinie empfiehlt Ärzten die Berücksichtigung des Plasmaaustauschs als sekundäre Behandlung von schweren Rückfällen bei wiederkehrenden Formen von MS und verwandten Krankheiten. Bei sekundär-progressiven und chronisch-progressiven Formen der MS stellte sich die Behandlung als nicht wirksam heraus. Die Empfehlungen der Richtlinie nennen Plasmaaustausch als Behandlungsmöglichkeit für schwere Formen des Guillain-Barré-Syndroms und als temporäre Behandlung der chronischen entzündlichen demyelinisierenden Polyneuropathie. Plasmaaustausch kann auch als Behandlung für einige andere Arten von entzündlichen Neuropathien in Betracht gezogen werden. Diese Arten von neurologischen Erkrankungen treten auf, wenn das körpereigene Immunsystem irrtümlich das Nervensystem schädigt. Der Plasmaaustausch hilft, weil er Plasmabestandteile entfernt, die bei diesen Krankheiten eine Rolle spielen. Die Autoren der Richtlinie haben auch die Anwendung von Plasmaaustausch bei anderen neurologischen Krankheiten untersucht, darunter Myasthenia gravis und PANDAS (Pediatric Autoimmune Neuropsychiatric Disorders Associated with Streptococcal

* Englische Originalfassung:

Cortese, I., Chaudhry, V., So, Y.T., Comblath, D.R., Rae-Grant, A.: **Evidence-based guideline update: Plasmapheresis in neurologic disorders**, *Neurology*, 76:2017-2023

infections), doch ohne Beweise (Evidenz) in ausreichender Menge zu finden, um eine Festlegung treffen zu können.

Neuere Untersuchungen zeigen, dass Plasmaaustausch bei der Behandlung von gewissen entzündlichen Krankheiten des zentralen Nervensystems (ZNS) hilfreich sein kann. Das ZNS besteht aus Gehirn und Rückenmark. Diese Krankheiten sind durch Demyelinisierung (Entmarkung) gekennzeichnet. Sie findet statt, wenn die schützende Umhüllung bestimmter Nerven angegriffen wird. Bei diesen Krankheiten tritt auch eine Entzündung (Schwellung) auf.

Die Multiple Sklerose (MS) ist eine Autoimmunkrankheit. Das bedeutet, dass sie durch einen Angriff des Immunsystems auf den Körper entsteht. Die durch die MS verursachten Schäden an den Nerven werden mit der Zeit schlimmer. MS kann in unterschiedlichen Formen auftreten. In den wiederkehrenden Formen von MS treten die Symptome abwechselnd auf und verschwinden wieder. Bei anderen Formen der MS wird der Zustand oft stetig schlechter. Die Ursache der MS ist nicht bekannt. Für die wiederkehrenden Formen von MS gibt es gute Nachweise dafür, dass ein Plasmaaustausch bei der Behandlung von gewissen Fällen schweren Wiederaufflammens hilfreich sein kann. Die Behandlung sollte jedoch von kurzer Dauer sein. Bei entzündlichen Erkrankungen, die plötzlich auftreten, liegen schwache Beweise dafür vor, dass ein Plasmaaustausch hilfreich sein kann, wo eine hochdosierte Steroidverabreichung versagt hat. Für diese Krankheiten stehen beispielhaft transverse Myelitis und Neuromyelitis optica. Ihre Ursache ist meist nicht bekannt. Starke Beweise liegen dafür vor, dass die Plasmapherese für die Behandlung chronisch-progressiver und sekundär-progressiver MS nicht wirksam ist. Es sind keine vergleichenden Untersuchungen verfügbar, in denen der Plasmaaustausch mit anderen Behandlungsmöglichkeiten von MS verglichen wird.

* Englische Originalfassung:

Cortese, I., Chaudhry, V., So, Y.T., Comblath, D.R., Rae-Grant, A.: **Evidence-based guideline update: Plasmapheresis in neurologic disorders**, *Neurology*, 76:2017-2023

Die Ergebnisse der AAN-Richtlinien zur Wirksamkeit von Plasmapherese bei der Behandlung von demyelinisierenden Krankheiten des ZNS lassen sich wie folgt zusammenfassen:

Starke Beweise (Evidenz)

Plasmapherese sollte bei chronisch-progressiver und sekundär-progressiver Multipler Sklerose (MS) nicht angeboten werden (Ebene A).

Gute Beweise

Plasmapherese sollte als Zusatzbehandlung bei Rückfällen von wiederkehrenden MS-Formen in Betracht gezogen werden. (Ebene B).

Schwache Beweise

Plasmapherese sollte als Behandlung von plötzlich auftretenden, demyelinisierenden Erkrankungen des ZNS, bei denen die hochdosierte Verabreichung von Kortikosteroiden versagt, in Betracht gezogen werden. (Ebene C).

Klinischer Kontext

Es liegen keine Studien vor, in denen die Wirksamkeit der Plasmapherese bei MS im Vergleich zu anderen Behandlungsmöglichkeiten untersucht wird.

Nach Abschluss ihrer Sichtung der veröffentlichten Forschungsberichte beschreiben die Experten die Kraft der gefundenen Nachweise für die einzelnen Empfehlungen wie folgt:

Starke Beweise (Evidenz) = mehr als eine wissenschaftliche Studie von hoher Qualität

Gute Beweise = mindestens eine wissenschaftliche Studie von hoher Qualität oder zwei oder mehr wissenschaftliche Studien von minderer Qualität

Schwache Beweise = die Untersuchungen stützen die Empfehlung, sind aber von der Anlage oder von der Nachweiskraft her schwach

Nicht genügende Beweise = entweder es liegen unterschiedliche Studien vor, die zu widersprechenden Ergebnissen

* Englische Originalfassung:

Cortese, I., Chaudhry, V., So, Y.T., Comblath, D.R., Rae-Grant, A.: **Evidence-based guideline update: Plasmapheresis in neurologic disorders**, *Neurology*, 76:2017-2023

kommen oder es liegen keine Untersuchungen von annehmbarer Qualität vor.

Die Auswertung, Schlussfolgerungen und Empfehlungen bezüglich der nicht-MS- demyelinisierenden Krankheiten des ZNS gründen sich ausschließlich auf die Untersuchung von Weinshenker von 1999. (Weinshenker BG, O'Brien PC, Petterson TM, et al. A trial of plasma exchange in acute central nervous system inflammatory demyelinating disease. *Ann Neurol* 1999;46:878–886). Folgende Diskussionen, Schlussfolgerungen und Empfehlungen werden direkt aus dem AAN-Report zitiert:

Seit dem vorigen TTA-Report wurde eine weitere randomisierte, doppelblinde, sham-kontrollierte Studie der Klasse II durchgeführt, an der 22 Patienten mit schweren akuten Anfällen von ZNS-Demyelinisierung teilgenommen haben, bei denen nach mindestens 5 Tagen intravenöser Verabreichung hochdosierter Steroide keine Besserung eintrat. (S. 297)

In die Studie aufgenommen wurden Patienten mit klinisch feststehender oder laborbestätigter MS oder mit idiopathischen entzündlichen demyelinisierenden Erkrankungen des ZNS (falls erforderlich, durch Biopsie bestätigt) und akuten neurologischen Defiziten, die sich auf Bewusstsein, Sprachvermögen und Hirnstammfunktion auswirken, oder auf die Rückenmarksfunktion mit Beeinträchtigung eines oder mehrerer der untersuchten Defizite (Koma, Aphasie, schwere akute kognitive Störungen, Hemiplegie, Paraplegie oder Quadriplegie). Sind die Einschlusskriterien auch klar definiert, so sind sie doch weit gefasst und betreffen eine heterogene Gruppe von entzündlichen Zuständen mit potenziell unterschiedlichen zugrunde liegenden pathogenen Mechanismen. Aus diesem Grund wird die Studie als Klasse II und nicht als Klasse I eingestuft. Insgesamt nahmen an der Studie 12 Patienten mit MS, 4 Patienten mit transverser Myelitis (TM), 1 Patient mit akuter disseminierter Enzephalomyelitis (ADEM), 1 Patient mit Marburg-Variante, 2 Patienten mit Neuromyelitis optica (NMO), 1 Patient mit

* Englische Originalfassung:

Cortese, I., Chaudhry, V., So, Y.T., Comblath, D.R., Rae-Grant, A.: **Evidence-based guideline update: Plasmapheresis in neurologic disorders**, *Neurology*, 76:2017-2023

wiederkehrender Myelitis sowie 1 Patient mit fokaler zerebraler Demyelinisierung teil. Die primären Ergebniswerte wurden von 2 Neurologen (A und B) in einem maskierten Bewertungsverfahren auf Grundlage der Veränderungen in den standardisierten klinischen Bewertungsskalen für die untersuchten neurologischen Defizite bewertet. Die behandelten Patienten wiesen eine Reaktionsquote von 42,1 % im Vergleich zu einer Quote von 5,9 % bei der Kontrollgruppe auf ($p = 0,032$ laut Neurologen A und $p = 0,011$ laut Neurologen B). (S. 297)

Schlussfolgerungen. Auf der Grundlage einer einzelnen Studie der Klasse II erscheint die Plasmapherese möglicherweise wirksam für plötzlich auftretende, akute demyelinisierende Krankheiten des ZNS (einschließlich MS, ADEM, NMO und TM), bei denen die hochdosierte Verabreichung von Kortikosteroiden versagt. Da die Studie Untergruppen von Patienten mit demyelinisierenden Krankheiten vorsah, ist die Feststellung, in welchem Maß ein Plasmaaustausch bei Patienten mit unterschiedlichen demyelinisierenden Krankheiten wirksam ist, nicht möglich. (S. 297)

Empfehlungen. Der Plasmaaustausch kann zur Behandlung von plötzlich auftretenden demyelinisierenden Krankheiten des ZNS in Betracht gezogen werden, bei denen die Behandlung mit hochdosierten Kortikosteroiden nicht anschlägt. (Ebene C) (S. 297)

Der AAN-Report spricht folgende Empfehlungen von kritischer Bedeutung für die zukünftige Forschung im Bereich der plötzlich auftretenden demyelinisierenden Krankheiten des ZNS mit Ausnahme der MS aus:

1. Für alle Indikationen muss das optimale Plasmaaustauschprotokoll (Anzahl und Volumen der Austausche) noch durch zukünftige Forschungsarbeiten gefunden werden.
6. Die Rolle der Plasmapherese bei plötzlich auftretenden demyelinisierenden Krankheiten des ZNS, die nicht auf die Therapie mit Kortikosteroiden als Mittel der ersten Wahl ansprechen, muss noch

* Englische Originalfassung:

Cortese, I., Chaudhry, V., So, Y.T., Comblath, D.R., Rae-Grant, A.: **Evidence-based guideline update: Plasmapheresis in neurologic disorders**, *Neurology*, 76:2017-2023

bestätigt werden. Verschiedene demyelinisierende Krankheiten (z.B. NMO, MS, TM) sollten in zukünftigen Studien einzeln adressiert werden, um die Rolle der Plasmapherese für jede einzelne Krankheit feststellen zu können. (S. 298)

Die AAN versieht ihr Material mit folgendem rechtlichen Hinweis: *Dies ist ein Wissensvermittlungsservice der American Academy of Neurology. Dadurch sollen den Mitgliedern Empfehlungen an die Hand gegeben werden, die sich auf Forschungsergebnisse stützen. Sie gründen sich auf eine Auswertung der aktuellen wissenschaftlichen und klinischen Faktenlage und haben nicht die Absicht, sinnvolle alternative Methoden auszugrenzen. Die AAN ist sich bewusst, dass die Therapieentscheidungen für einen spezifischen Patienten Sache des Patienten und seines behandelnden Arztes sind und immer auf Grund der jeweiligen Umstände getroffen werden müssen. Den Ärzten wird nahegelegt, die gesamten AAN-Richtlinien gründlich zu prüfen, um alle Empfehlungen zu kennen, die für die Behandlung ihrer Patienten von Bedeutung sein können.*

* Englische Originalfassung:

Cortese, I., Chaudhry, V., So, Y.T., Comblath, D.R., Rae-Grant, A.: **Evidence-based guideline update: Plasmapheresis in neurologic disorders**, *Neurology*, 76:2017-2023