

Imunoadsorpce v terapii neurologických onemocnění

MUDr. Jiří Piřha

Centrum myasthenia gravis při Neurologické klinice 1. LF UK a VFN Praha

MS centrum při Neurologickém oddělení KZ a.s. – Nemocnice Teplice, o. z., Teplice

V posledních letech je imunoadsorpce stále více uznávanou alternativou k terapeutické plazmaferéze používané v léčbě neurologických chorob, jako je syndrom Guillain Barré, chronická zánětlivá demyelinizující polyneuropatie, myasthenia gravis, neuromyelitis optica a onemocnění jejího širšího spektra, roztroušená skleróza nebo autoimunitní encefalitidy. Na rozdíl od terapeutické plazmaferézy, která vyžaduje výměnu plazmy albuminem nebo mraženou plazmou, je imunoadsorpce technika umožňující selektivní odstranění humorálních faktorů, především patologických autoprotilátek vysoce afinitním adsorbentem. Tato léčebná metoda má ve srovnání s plazmaferézou menší nežádoucí účinky. Může výrazně zlepšit léčbu a prognózu pacientů s autoimunitními neurologickými poruchami.

Klíčová slova: terapeutická výměna plazmy, imunoadsorpce, autoprotilátky.

Immunoabsorption in treating neurological diseases

In recent years, immunoabsorption has become an increasingly recognized alternative to therapeutic plasmapheresis used to treat neurological diseases, such as Guillain-Barré syndrome, chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy, myasthenia gravis, neuromyelitis optica and its spectrum disorders, multiple sclerosis, or autoimmune encephalitis. In contrast to therapeutic plasmapheresis that requires plasma exchange with albumin or fresh-frozen plasma, immunoabsorption is a technique allowing selective removal of humoral factors, primarily of pathological autoantibodies, with a high-affinity adsorbent. This therapeutic method has fewer adverse effects when compared with plasmapheresis. It can significantly improve the treatment and prognosis of patients with autoimmune neurological disorders.

Key words: therapeutic plasma exchange, immunoabsorption, autoantibodies.

Úvod

V imunopatogenezi řady neurologických onemocnění se uplatňují patologické autoprotilátky a jiné humorální faktory, např. komplement, zánětlivé cytokiny apod. Jejich eliminace vede k pozitivnímu ovlivnění efektorové fáze autoimunitní odpovědi. Již ve druhé polovině 70. let minulého století bylo referováno o příznivém efektu terapeutické plazmaferézy (TP) u myasthenia gravis (MG) a Guillain Barré syndromu (GBS) (Pinching et Peters, 1976; Levy et al., 1979). Další možností, jak zasáhnout do kaskády imunopatologických pochodů u autoimunitních chorob, je léčba intravenózním imunoglobulinem (IVIg), kortikosteroidy většinou

v kombinaci s imunosupresivy, či biologickou léčbou v podobě monoklonálních protilátek.

Mechanismus účinku a princip imunoadsorpce

V posledních letech se jako alternativa TP pro léčbu autoimunitních neurologických onemocnění začíná využívat imunoadsorpce (IA). Na rozdíl od TP, která vyžaduje náhradu tělních tekutin krevním roztokem (čerstvá zmražená plazma nebo albumin), jde u IA techniku purifikace krve separátorem. Ten umožňuje selektivní odstranění humorálních faktorů jako imunoglobulinu G (IgG), komplementu, cytokinů a dalších humorálních faktorů z plazmy.

Používá se adsorpční kolona s vysokou afinitou pro tryptofan (TR) nebo fenylalanin, kdy se uplatňuje elektrostatická a hydrofobní interakce mezi proteiny a aminokyselinami (Yamazaki et al., 1989). Kolony obsahují i jiné ligandy např. stafylokokový protein A. Moderní systémy využívají jako imunoadsorbéry syntetické peptidy GAM se zdvojenými kolonami, které se v průběhu zákroku střídavě regenerují. Regenerace spočívá v pročištění kolony neutrálním roztokem, uvolnění protilátek z adsorbentu v kyselém prostředí a neutralizace adsorbentu neutrálním pufrům (Dorst et al., 2016). Během jedné procedury se zpracovává 1,5–2,5 l plazmy. Výhody a nevýhody obou metod jsou uvedeny v tabulce 1.



KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA: MUDr. Jiří Piřha, pithaj@seznam.cz
Centrum myasthenia gravis při Neurologické klinice 1. LF UK a VFN Praha
Kateřinská 30, 128 21 Praha

Cit. zkr: Neurol. praxi 2018; 19(1): 37–40
Článek přijat redakcí: 10. 12. 2017
Článek přijat k publikaci: 19. 1. 2018

Tab. 1. Rozdíly mezi plazmaferézou a imunoadsorpcí

Plazmaferéza	Imunoadsorpce
Neselektivní metoda: odstranění všech plazmatických proteinů	Semiselektivní metoda: odstranění imunoglobulinů
Odstranění převážně IgG	Odstranění všech imunoglobulinů
Náhrada vlastní plazmy (mražená plazma, albumin)	Vlastní plazma se vrací zpět
Nižší objemy a frekvence	Zpracování větších plazmatických objemů, častější frekvence
Nižší cena, jednodušší technika	Vyšší cena, náročnější technické vybavení
Časté nežádoucí účinky	Nežádoucí účinky velmi vzácné

Je zajímavé, že byly zjištěny významné rozdíly v afinitách adsorpčních ligandů pro jednotlivé podtypy IgG. Tak např. TR má vysokou afinitu k podtypu Ig3, střední vůči Ig1 a slabou k Ig2 a Ig4. Toto zjištění má praktický dopad pro indikaci IA u různých chorob, ale i u jednoho onemocnění s různými typy protilátek, např. u MG (Yamada et al., 2015).

Americká společnost pro aferézu (The American Society for Apheresis – ASFA) nedávno publikovala na důkazech založené doporučení indikace TP v klinické praxi, které se mimo jiné týká i 16 neurologických onemocnění. Doporučení vychází z klasifikace ve čtyřech kategoriích (Schwartz et al., 2016):

- Kategorie I: Onemocnění, u nichž je TP doporučena jako léčba první linie, buď jako léčba samostatná, nebo ve spojení s jinými léčebnými postupy.
- Kategorie II: Poruchy, u kterých je TP doporučena jako léčba druhé linie, buď jako léčba samostatná, nebo ve spojení s jinými léčebnými postupy.
- Kategorie III: Optimální úloha léčby není stanovena. Rozhodování by mělo být individuální.
- Kategorie IV: Onemocnění, u kterých publikované důkazy prokazují nebo naznačují, že TP je neúčinná nebo škodlivá.

Léčba TP nebo IA může být jednorázová u akutních stavů (většinou 5–7 cyklů) nebo dlouhodobá, s podáním v intervalu 3–6 týdnů k ovlivnění dlouhodobě nepříznivých forem onemocnění, refrakterních na konvenční léčbu. V článku jsou uvedena klinická doporučení pro léčbu TP u vybraných neurologických chorob a možnosti alternativní léčby pomocí IA.

Guillain Barré syndrom

Guillain Barré syndrom (GBS) je akutní zánětlivá polyradikuloneuropatie. Protilátky proti gangliosidům mohou být detekovány u více než

60% pacientů, zejména v iniciálních fázích onemocnění (Willison et al., 2004). Randomizované, kontrolované studie prokázaly u GBS srovnatelný efekt TPF a IVIG (Hughes et al., 2014). Dle doporučení ASFA je léčba TP u GBS léčbou první volby (kategorie I). Řada prací svědčí o srovnatelném efektu TP a IA (Takei et al., 2002). IA se ukázala jako metoda s menším výskytem nežádoucích účinků (Okamiya et al., 2004). Retrospektivní studie sledovala u skupiny 63 pacientů terapeutickou odpověď na TP, IA a IVIG, která se mezi sebou signifikantně nelišila. Autoři doporučují preferovat IA u nemocných se zvýšeným rizikem infekčních komplikací (Seta et al., 2005).

Chronická zánětlivá demyelinizační polyneuropatie a multifokální motorická neuropatie

Chronická zánětlivá demyelinizační polyneuropatie (CIPD) je zánětlivá polyneuropatie s progresivním nebo relabujícím průběhem. V imunopatogenezi se kromě buněčných mechanismů uplatňují i protilátky proti Schwannovým buňkám, kompaktnímu myelinu a nodálním antigenům (Mathey et al., 2015). Recentní studie prokázala signifikantní asociaci mezi výskytem anti-NF155 IgG4 protilátek u pacientů mladého věku s ataxií, tremorem, centrální demyelinizací a špatnou odpovědí na IVIG (Devaux et al., 2016).

Dle ASFA doporučení je léčba TP v kategorii I. V klinické praxi se využívají pulzní dávky metylprednisolonu event. IVIG. Přesto, že existuje málo referencí o účinnosti IA u CIPD. Galldiks et al. zjistili významně snížené skóre „Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment (INCAT)“ po léčbě IA. Při elektrofyziologickém vyšetření prokázali u většiny pacientů zlepšení bloku vedení. Autoři dospěli k závěru, že IA je účinná a bezpečná léčba u pacientů s CIPD s neuspokojivou odpovědí na terapii 1. volby, kteří vyžadují dlouhodobou léčbu (Galldiks et al., 2011). Velmi dobrý efekt IA a bezpečnost byla prokázána i další re-

centní studií (Lieber et al., 2017). Ojedinelá práce neprokázala efekt IA u multifokální motorické neuropatie (Finsterer et Derfler, 1999).

Myasthenia gravis

Myasthenia gravis (MG) je nejčastější získanou autoimunitní chorobou, postihující nervosvalový přenos. V 80% se vyskytují protilátky proti acetylcholinovému receptoru (AChR), ve 40% ostatních případů se nacházejí protilátky proti svalové specifické tyrosin kináze (MuSK) nebo nízkodenzitnímu lipoproteinovému receptoru LPR4. U starších nemocných nebo v případě paraneoplastické formy MG (asociace s thymomem) je možné detekovat protilátky proti svalovým proteinům (titin, ryani-dový receptor). U 10–20% nemocných se může dostavit myasthenická krize s nutností umělé plicní ventilace, u řady nemocných se manifestují opakované exacerbace. 5–10% pacientů je refrakterních na standardní léčbu (inhibitory cholinesterázy, KS, IS event. tymektomie) (Gilhus et Verschuuren, 2015).

Komparativní klinická studie prokázala u akutní exacerbace stejnou účinnost léčby IVIG a TP (Gajdos et al., 1997). ASFA uvádí léčbu TP v kategorii I v indikaci akutní exacerbace MG nebo přípravě nestabilních pacientů před tymektomií. Randomizovaná kontrolovaná studie prokázala, že u pacientů s protilátkami proti AChR se léčebný efekt TP a IA neliší (Köhler et al., 2011). Studie, která porovnávala účinnost a bezpečnost TP proti IA event. kombinaci obou metod, prokázala, že druhé dva způsoby léčby zkracují dobu hospitalizace a významně zlepšují MG skóre proti VPF samotné (Schneider-Gold et al., 2016). V ČR jsou mnohaleté velmi dobré zkušenosti s dlouhodobou léčbou refrakterní formy MG metodou IA, kterou byla u většiny nemocných navozena klinická remise (Blaha et al., 2011).

Lambert Eatonův myastenický syndrom

Lambert Eatonův myastenický syndrom (LEMS) je idiopatická nebo paraneoplastická autoimunitní choroba s protilátkami proti vysokonapětovému kalciovým kanálům (VGCC) na presynaptické membráně nervosvalové ploténky. Kromě řešení event. onkologického onemocnění se v léčbě využívají KS, IS, event. TP, kterou ASFA řadí do kategorie II. Po léčbě IA bylo pozorováno snížení růstového faktoru pro B lymfocyty a některých protizánětlivých cytokinů, jako IL-10, –17 a –18 (Baggi et al., 2008). Jiná práce prokázala po

léčbě IA pokles protilátek proti VGCC a klinické zlepšení LEMS (Sauter et al., 2010).

Roztroušená skleróza

Roztroušená skleróza (RS) je zánětlivá demyelinizační porucha centrálního nervového systému (CNS), charakterizovaná diseminací v čase i v prostoru. Strategie léčby relapsu se liší od terapie, ovlivňující dlouhodobý průběh onemocnění. Aplikace vysoké dávky intravenózního metylprednisolonu (IVMP) vede k rychlejší rekonvalescenci se snížením rizika reziduálního neurologického deficitu (Milligan et al., 1987). U nemocných, u kterých není odpověď na IVMP optimální, je TP účinnou terapeutickou alternativou. Pro tuto indikaci stanovila ASFA klasifikaci II, pro indikaci u sekundárně či primárně progresivní RS klasifikaci III.

V posledních letech bylo publikováno několik prací, demonstrujících velmi dobrý efekt IA k ovlivnění relapsů RS refrakterní na léčbu KS (Koziolek et al., 2013). V práci, která hodnotila terapeutické účinky TP a IA, bylo zjištěno, že obě metody jsou srovnatelné, IA je však výhodnější z hlediska bezpečnosti (Palm et al., 1991). Jiná

observační multicentrická studie prokázala, že ve skupině 147 pacientů s relapsem RS, refrakterní ke steroidům, 105 pacientů (71,4%) vykazovalo funkční zlepšení po léčbě 7 až 10 dnů. Autoři dospěli k závěru, že IA je účinná a dobře tolerovaná léčba v indikaci eskalace léčby relapsů RS (Schimrigk et al., 2016).

Neuromyelitis optica a onemocnění jejího širšího spektra

NMOSD je zánětlivé onemocnění s postižením centrálního nervového (CNS), s převážným postižením míchy a optického nervu. Její patogenese je zprostředkována protilátkami namířenými proti aquaporinu 4 (AQP4) nebo proti myelinovému oligodendrocytárnímu glykoproteinu (MOG) (Giovannoni, 2006). Standardní léčbou první volby je podání IVMP. U pacientů bez odpovídající terapeutické odpovědi je TP používána jako léčba záchranná (Bonnar et al., 2017). ASFA tuto léčbu uvádí v kategorii II. Retrospektivní analýza, hodnotící 851 relapsů a 1 153 léčebných cyklů u NMOSD však dospěla k závěru, že VPF nebo IA ovlivňuje příznaky myelitidy lépe než IVMP (Kleiter et al., 2016).

Autoimunitní encefalitidy

Jedná se o heterogenní skupinu onemocnění s akutním či subakutním, monofázickým či relabujícím průběhem, podmíněné autoimunitními mechanismy (působením patogenních autoprotilátek nebo autoagresivních efektorových buněk). Mezi autoimunitní encefalitidy lze řadit klasické paraneoplastické syndromy CNS, limbické encefalitidy, dále encefalitidy s protilátkami proti povrchovým antigenům, např. proti NR1 subjednotce NMDAR (N-methyl D aspartate receptor), LGI1 (leucine-rich, glioma inactivated 1) nebo CASPR2 (contactin-associated protein-2), či intracelulárním antigenům – glutamic acid decarboxylase (GAD). Do této skupiny se řadí i Morvanův syndrom, Rasmussenova encefalita, onemocnění z okruhu Stiff-Person syndromu včetně progresivní encefalomyelitidy s rigiditou a myoklonem, akutní autoimunitně podmíněné extrapyramidové poruchy hybnosti, encephalitis lethargica, neurologické syndromy se zvýšenou senzitivitou vůči glutenu a další (Krýsl et al., 2015).

Léčba první volby je zaměřena na eliminaci a snížení tvorby protilátek. Používají se KS, IS, IVIG a eliminační metody typu TP a IA. ASFA doporučuje aplikaci TP u NMDAR encefalitidy

Imunoadsorpce v neurologii

Terapeutické aferézy pomocí imunoadsorpčních kolon GLOBAFFIN® & LIGASORB®



Imunoadsorpční kolony pro individuální léčbu pacientů s neurologickými poruchami centrálního nebo periferního nervového systému.

GLOBAFFIN®

- pro opakované použití se syntetickým vazebným ligandem Peptide GAM
- systém dvou adsorbérů umožňuje během terapie selektivní a kontinuální adsorpci IgG protilátek a imunokomplexů
- míra redukce IgG protilátek až 85%

LIGASORB®

- pro jednorázové použití s vazebným ligandem rekombinantním proteinem A
- snadná a přitom vysoce efektivní terapie (až 60% míra redukce IgG protilátek během jedné terapie)

Díky nízké redukci esenciálních endogenních látek plazmy (jako např. albumin) umožňují imunoadsorpční kolony GLOBAFFIN® & LIGASORB® terapii v po sobě jdoucích dnech.

- 1) Rönspack W et al. Peptide based adsorbents for therapeutic immunoadsorption. *Ther Apher Dial.* 2003;7:91-7.
- 2) Eming et al. Prolonged clinical remission of patients with severe Pemphigus upon rapid removal of desmoglein-reactive autoantibodies by immunoadsorption. *Dermatology.* 2006;212:177-87.
- 3) Instruction for use (ifu) GLOBAFFIN®, Art. Nr. F00004856, 35840034/2 (BG 12/13)
- 4) Wahrmann M. et al. Anti-A/B antibody depletion by semiselective versus ABO blood group-specific immunoadsorption. *Nephrol Dial Transplant.* (2011) 0: 1-7.
- 5) Internal non-published data. Final study report 2015: Safety and efficacy evaluation of the new single use immunoadsorber LIGASORB®. Fresenius Medical Care Deutschland GmbH.
- 6) Internal non-published data. Clinical evaluation report 2015: Safety and efficacy evaluation of the new single use immunoadsorber LIGASORB®. Fresenius Medical Care Deutschland GmbH.
- 7) Instruction for use (ifu) LIGASORB®, Art. Nr. F00001564, 35840318/3 - 04/2016



jako léčbu 1. volby (kategorie I). IA je preferována jako efektivní a bezpečná léčba, účinnost u GAD encefalidity se však neprokázala (Köhler et al., 2017). IA v kombinaci s IS zlepšuje modifikovanou Rankinovu škálu a frekvenci záchvatů u autoimunitní encefalidity s protilátkami proti povrchovým antigenům (Dogan Onugoren et al., 2016).

Alzheimerova a vaskulární demence

Ačkoliv základní příčina Alzheimerovy a vaskulární demence není zcela objasněna, existují důkazy o možné autoimunitní účasti v rozvoji onemocnění. U 59% pacientů byly nalezeny ago-

nistické protilátky proti $\alpha(1)$ a $\beta(2)$ -adrenergnímu receptoru. U většiny těchto nemocných (66%) je tento typ protilátek přítomný v kombinaci (Karczewski et al., 2012). Recentní studie prokázala, že IA může zlepšit u pacientů s lehkou až střední demencí kognitivní parametry (Hempel et al., 2016). V současné době probíhá nebo se chystá několik studií, které by tyto nálezy měly ověřit.

Nežádoucí účinky imunoadsorpce

IA je velmi dobře tolerována, nežádoucí účinky léčby nejsou časté. Existují však některé možné

komplikace např. hypotenze, tachykardie, bradykardie, bolest hlavy a nauzea nebo deplece fibrinogenu při použití antikoagulace a centrálního venózního přístupu (Mörtzell Henriksson et al., 2016).

Závěr

IA rozšiřuje léčebnou škálu autoimunitních neurologických chorob. Její účinnost je srovnatelná s TP, v některých případech jí dokonce předčí. Má mnohem méně nežádoucích účinků, což je výhodné zejména při dlouhodobé léčbě. Tato metoda má potenciál většího rozšíření v rámci budování sítě aferetických center s odpovídajícím vybavením.

LITERATURA

1. Baggi F, Ubiali F, Nava S, Nessi V, Andreetta F, Rigamonti A, Maggi L, Mantegazza R, Antozzi C. Effect of IgG immunoabsorption on serum cytokines in MG and LEMS patients. *J Neuroimmunol.* 2008; 201–202: 104–10.
2. Bonnan M, Valentino R, Debeugny S, Merle H, Fergé JL, Mehdaoui H, Cabre P. Short delay to initiate plasma exchange is the strongest predictor of outcome in severe attacks of NMO spectrum disorders. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2017.
3. Blaha M, Pitha J, Blaha V, Lanska M, Maly J, Filip S, Brndiar M, Langrova H. Experience with extracorporeal elimination therapy in myasthenia gravis. *Transfus Apher Sci.* 2011; 45(3): 251–256.
4. Devaux JJ, Miura Y, Fukami Y, Inoue T, Manso C, Belghazi M, Sekiguchi K, Kokubun N, Ichikawa H, Wong AH, Yuki N. Neurofascin-155 IgG4 in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Neurology.* 2016; 86(9): 800–807.
5. Dogan Onugoren M, Golombeck KS, Bien C, Abu-Tair M, Brand M, Bulla-Hellwig M, Lohmann H, Münstermann D, Pavestadt H, Thölking G, Valentin R, Wiendl H, Melzer N, Bien CG. Immunoabsorption therapy in autoimmune encephalitis. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.* 2016; 3(2): 121–125.
6. Dorst J, Kunz M, Vintonyak O, Senel M, Rau D, Fathinia P, Hansel A, Endruhn S, Fangerau T, Taranu D, Gastl R, Jesse S, Schuster J, Ludolph AC, Tumani H. Immunoabsorption with Regenerating Columns in Treatment of Steroid-Refractory Relapse in Multiple Sclerosis and Optic Neuritis. *J Mult Scler.* 2016; 3: 178.
7. Fassbender C, Klingel R, Köhler W. Immunoabsorption for autoimmune encephalitis. *Atheroscler Suppl.* 2017; 30: 257–263.
8. Finsterer J, Derfler K. Immunoabsorption in multifocal motor neuropathy. *J Immunother.* 1999; 22(5): 441–442.
9. Gajdos P, Chevret S, Clair B, Tranchant C, Chastang C. Clinical trial of plasma exchange and high-dose intravenous immunoglobulin in myasthenia gravis. *Myasthenia Gravis Clinical Study Group.* *Ann Neurol.* 1997; 41(6): 789–796.
10. Galldiks N, Burghaus L, Dohmen C, Teschner S, Pollok M, Leebmann J, Frischmuth N, Hollinger P, Nazli N, Fassbender C, Klingel R, Benzing T, Fink GR, Haupt WF. Immunoabsorption in patients with chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy with unsatisfactory response to first-line treatment. *Eur Neurol.* 2011; 66: 183–189.
11. Gilhus NE, Verschuuren JJ. Myasthenia gravis: subgroup classification and therapeutic strategies. *Lancet Neurol.* 2015; 14: 1023–1036.
12. Giovannoni G. Neuromyelitis optica and anti-aquaporin-4 antibodies: widening the clinical phenotype. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2006; 77(9): 1001–1002.
13. Hempel P, Heinig B, Jerosch C, Decius I, Karczewski P, Kassner U, Kunze R, Steinhagen-Thiessen E, Bimmler M. Immunoabsorption of agonistic autoantibodies against $\alpha(1)$ -adrenergic receptors in patients with mild to moderate dementia. *Ther Apher Dial.* 2016; 20(5): 523–529.
14. Hughes RA, Swan AV, van Doorn PA. Intravenous immunoglobulin for Guillain-Barré syndrome. *Cochrane Da-*

- tabase Syst Rev 2014; 9: CD002063, dostupné z <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD002063.pub6>.
15. Karczewski P, Hempel P, Kunze R, Bimmler M. Agonistic autoantibodies to the $\alpha(1)$ -adrenergic receptor and the $\beta(2)$ -adrenergic receptor in Alzheimer's and vascular dementia. *Scand J Immunol.* 2012; 75(5): 524–530.
16. Kleiter I, Gahlen A, Borisow N, Fischer K, Wernecke KD, Wegner B, Hellwig K, Pache F, Ruprecht K, Havla J, Krumbholz M, Kumpfel T, Aktas O, Hartung HP, Ringelstein M, Geis C, Kleinschnitz C, Berthele A, Hemmer B, Angstwurm K, Stellmann JP, Schuster S, Stangel M, Lauda F, Tumani H, Mayer C, Zeltner L, Ziemann U, Linker R, Schwab M, Marziniak M, Then Bergh F, Hofstadt-van Oy U, Neuhaus O, Winkelmann A, Marouf W, Faiss J, Wildemann B, Paul F, Jarius S, Trebst C; Neuromyelitis Optica Study Group. Neuromyelitis optica: evaluation of 871 attacks and 1,153 treatment courses. *Ann Neurol.* 2016; 79(2): 206–216.
17. Koziol MJ, Kitz B, Mühlhausen J, Müller GA. Immunoabsorption in steroid-refractory multiple sclerosis. *Atheroscler Suppl.* 2013; 14(1): 175–178.
18. Köhler W, Bucka C, Klingel R. A randomized and controlled study comparing immunoabsorption and plasma exchange in myasthenic crisis. *J Clin Apher.* 2011; 26: 347–355.
19. Köhler W, Ehrlich S, Dohmen C, Haubitz M, Hoffmann F, Schmidt S, Klingel R, Kraft A, Neumann-Haefelin T, Topka H, Stich O, Baumgartner A, Fassbender C. Tryptophan immunoabsorption for the treatment of autoimmune encephalitis. *Eur J Neurol.* 2015; 22:203–6.
20. Krýsl D, Eliáš M. Autoimunitní encefalitidy. *Cesk Slov Neurol N* 2015; 78/ 111(1): 7–23.
21. Levy RL, Newkirk R, Ochoa J. Treating chronic relapsing Guillain-Barré syndrome by plasma exchange. *Lancet* 1979; 2: 259–260.
22. Lieker I, Slowinski T, Harms L, Hahn K, Klehmet J. A prospective study comparing tryptophan immunoabsorption with therapeutic plasma exchange for the treatment of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *J Clin Apher.* 2017 May 9.
23. Mathew EK, Park SB, Hughes RA, Pollard JD, Armata PJ, Barnett MH, Taylor BV, Dyck PJ, Kiernan MC, Lin CS. Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: from pathology to phenotype. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2015; 86(9): 973–985.
24. 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: 511–516.
25. Mörtzell Henriksson M, Newman E, Witt V, Derfler K, Leitner G, Eloit AS, Dhondt A, Deeren D, Rock G, Ptak J, Blaha M, Lanska M, Gasova Z, Hrdlickova R, Ramlow W, Propheth H, Liumbruno G, Mori E, Griskevicius A, Audzijoniene J, Vrieling H, Rombout S, Aandahl A, Sikole A, Tomaz J, Lalic K, Mazic S, Strineholm V, Brink B, Berlin G, Dykes J, Toss F, Axelsson CG, Stegmayr B, Nilsson T, Norda R, Knutson F, Ramsauer B, Wa-

- hlström A. Adverse events in apheresis: an update of the WAA registry data. *Transfus Apher Sci.* 2016; 54: 2–15.
26. Okamiya S, Ogino M, Ogino Y, Irie S, Kanazawa N, Saito T, Sakai F. Tryptophan-immobilized column-based immunoabsorption as the choicemethod for plasmapheresis in Guillain-Barré syndrome. *Ther Apher Dial.* 2004; 8: 248–253.
27. Palm M, Behm E, Schmitt E, Buddenhagen F, Hitzschke B, Kracht M, Kundt G, Meyer-Rienecker H, Klinkmann H. Immunoabsorption and plasma exchange in multiple sclerosis: complement and plasma protein behaviour. *Biomater Artif Cells Immobilization Biotechnol.* 1991; 19(1): 283–296.
28. Pinching AJ, Peters DK. Remission of myasthenia gravis following plasma-exchange. *Lancet* 1976; 2: 1373–1376.
29. Sauter M, Bender A, Heller F, Sitter T. A case report of the efficient reduction of calcium channel antibodies by tryptophan ligand immunoabsorption in a patient with Lambert-Eaton syndrome. *Ther Apher Dial.* 2010; 14(3): 364–367.
30. Seta T, Nagayama H, Katsura K, Hamamoto M, Araki T, Yokochi M, Utsumi K, Katayama Y. Factors influencing outcome in Guillain-Barré Syndrome: comparison of plasma adsorption against other treatments. *Clin Neurol Neurosurg.* 2005; 107(6): 491–496.
31. Schimrigk S, Faiss J, Köhler W, Günther A, Harms L, Kraft A, Ehrlich S, Eberl A, Fassbender C, Klingel R, Galle J, Riedlinger A, Hoffmann F. Escalation therapy of steroid refractory multiple sclerosis relapse with tryptophan immunoabsorption – observational multicenter study with 147 patients. *Eur Neurol.* 2016; 75(5-6): 300–306.
32. Schneider-Gold C, Krenzer M, Klinker E, Mansouri-Thalegani B, Müllges W, Toyka KV, Gold R. Immunoabsorption versus plasma exchange versus combination for treatment of myasthenic deterioration. *Ther Adv Neurol Disord.* 2016; 9(4): 297–303.
33. Schwartz J, Padmanabhan A, Aqini N, Balogun RA, Connelly-Smith L, Delaney M, Dunbar NM, Witt V, Wu Y, Shaz BH. Guidelines on the use of therapeutic apheresis in clinical practice-evidence-based approach from the writing committee of the American society for apheresis: the seventh special issue. *J Clin Apher.* 2016; 31: 149–162.
34. Takei H, Komaba Y, Araki T, Iino Y, Katayama Y. Plasma immunoabsorption therapy for Guillain-Barré syndrome: critical day for initiation. *J Nippon Med Sch.* 2002; 69: 557–563.
35. Willison HJ, Townson K, Veitch J, Boffey J, Isaacs N, Andersen SM, Zhang P, Ling CC, Bundle DR. Synthetic disialylgalactose immunoabsorbents deplete anti-GQ1b antibodies from autoimmune neuropathy sera. *Brain.* 2004; 127: 680–691.
36. Yamada C, Teener JW, Davenport RD, Cooling L. Maintenance plasma exchange treatment for muscle specific kinase antibody positive myasthenia gravis patients. *J Clin Apher.* 2015; 30(5): 314–39.
37. Yamazaki Z, Idezuki Y, Inoue N, Yoshizawa H, Yamawaki N, Inagaki K, Tsuda N. Extracorporeal immunoabsorption with IM-PH or IM-TR column. *Biomater Artif Cells Artif Organs.* 1989; 17: 117–124.