

Aus der Klinik für Pädiatrie mit Schwerpunkten
Gastroenterologie, Nephrologie und Stoffwechselmedizin
am Campus Virchow der Charité – Universitätsmedizin

DISSERTATION

Therapeutische Apherese bei Kindern und Jugendlichen

- Eine multizentrische, retrospektive Analyse -

Therapeutic apheresis in children and adolescents.

- A multicenter retrospective analysis -

zur Erlangung des akademischen Grades

Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät

Charité – Universitätsmedizin Berlin

von Anne Schaaf

aus Berlin

Datum der Promotion: 25. Juni 2023

Inhaltsverzeichnis

Tabellenverzeichnis.....	5
Abbildungsverzeichnis	7
Abkürzungsverzeichnis	8
1 Kurzzusammenfassung.....	10
2 Einleitung.....	12
2.1 Anwendung der Apherese als Therapie	12
2.1.1 Historische Entwicklung.....	13
2.1.2 Therapeutische Plasmapherese.....	13
2.1.3 Immunadsorption	16
2.2 Stand der Wissenschaft	18
2.2.1 Leitlinien der die American Society for Apheresis (ASFA).....	18
2.2.2 Indikationen für die Behandlung mit Apherese in der Pädiatrie	21
2.2.3 Literatur: Komplikationen und unerwünschte Nebenwirkungen	24
2.2.4 Empfehlungen für weitere Forschung im wissenschaftlichen Diskurs	25
2.3 Ziel dieser Dissertation	26
3 Methodik.....	27
3.1 Literaturrecherche	27
3.2 Datenerhebung und Auswertung.....	28
3.3 Ein- und Ausschlusskriterien für die Datenauswahl	29
3.4 Erfasste Variablen	30
3.4.1 Eigenschaften der Patient*innen.....	30
3.4.2 Durchführung und technische Details der Behandlung.....	34
3.4.3 Erhobene laborchemische Parameter	35
3.4.4 Berechnung der glomerulären Filtrationsrate.....	36
3.4.5 Immunsuppressive bzw. immunmodulierende Medikation	38
3.5 Limitationen der Arbeit.....	38
4 Ergebnisse.....	39
4.1 Patient*inneneigenschaften der Studienpopulation	39
4.2 Fachabteilungen und Indikationen der Patient*innen	40
4.2.1 Nephrologische Krankheitsbilder der Kohorte	41
4.2.2 Neurologische Krankheitsbilder der Kohorte	41
4.2.3 Autoimmunerkrankungen der Kohorte	42

4.2.4	Leberversagen	42
4.2.5	Transplantation.....	42
4.2.6	Weitere Indikationen.....	43
4.2.7	ASFA-Klassifikationen	43
4.3	Erster TA-Behandlungszyklus	45
4.3.1	Verfahrensart und Substitutionslösungen.....	45
4.3.2	Modalitäten der Prozeduren	46
4.3.3	Technische Ausrüstung	49
4.3.4	Laborchemische Parameter	49
4.3.5	Immunsuppressive und immunmodulierende Medikation	54
4.4	Effektivität und Behandlungserfolg der TA.....	55
4.4.1	Outcome und Indikationen.....	55
4.4.2	Outcome nach Plasmapherese	56
4.4.3	Outcome nach Immunadsorption	57
4.5	Komplikationen einschließlich unerwünschter Nebenwirkungen	58
4.5.1	Komplikationen bei Plasmapherese	60
4.5.2	Komplikationen bei Immunadsorption.....	62
4.5.3	Komplikationen bei Behandlung mit TA je Standort.....	62
4.6	Zweiter oder weiterer TA-Behandlungszyklus	66
5	Wissenschaftliche Diskussion	69
5.1	Methodenkritik.....	69
5.1.1	Kritik der erfassten Variablen	69
5.1.2	Standortspezifische Gemeinsamkeiten und Unterschiede bei der Dokumentation und Archivierung	70
5.1.3	Aktuelle Studienlage	72
5.2	Diskussion der Ergebnisse	72
5.2.1	Therapiemöglichkeit bei breitem Indikationsspektrum.....	72
5.2.2	Bewertung von Verfahrensart, Modalitäten und technische Faktoren	76
5.2.3	Effektivität von Plasmapherese und Immunadsorption	76
5.2.4	Veränderungen der laborchemischen Parameter.....	80
5.2.5	Verfahrensassozierte Komplikationen einschließlich unerwünschter Nebenwirkungen	82
5.2.6	Standortspezifische Unterschiede und Gemeinsamkeiten.....	86
5.3	Zusammenfassung und Fazit.....	87
6	Literaturverzeichnis	88

7 Eidesstattliche Versicherung	94
8 Anteilserklärung	95
9 Lebenslauf	96
10 Danksagung	97
11 Statistikbescheinigung	98

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Vorteile von FFP und HA im Vergleich.....	16
Tabelle 2: Empfehlung der ASFA für den Einsatz von PF und IA als Erstlinientherapie. Kategorie 1A, 1B sowie 1C (modifiziert nach (26)).....	20
Tabelle 3: Erhobene Parameter zu Eigenschaften der Patient*innen.	30
Tabelle 4: Zusammenhang zwischen z-Score und Perzentile (modifiziert nach (56)).	32
Tabelle 5: Definition von Über- bzw. Untergewicht im Kindes- und Jugendalter (modifiziert nach (58, 59)).	33
Tabelle 6: Berechnung des z-Scores für den systolischen Blutdruck bei Kindern und Jugendlichen (modifiziert nach (56)).	33
Tabelle 7: Definition der Hypertonie (modifiziert nach (61)).	34
Tabelle 8: Erhobene und analysierte Parameter zu Durchführung und technischen Details der TA (ZVK= Zentraler Venenkatheter; PVK= Peripherer Venenkatheter; AV-Fistel= Arteriovenöse Fistel).....	35
Tabelle 9: Erhobene laborchemische Parameter	36
Tabelle 10: Normwerte GFR im Kindes- und Jugendalter. Angegeben ist der Median und die Standardabweichung in ml/min. $\times 1,73 \text{ m}^2$ nach Alterseinteilung. Frühgeborene (29–34 SSW) (modifiziert nach (65)).	37
Tabelle 11: Einteilung des Grades der Nierenfunktionseinschränkung bei Kindern und Jugendlichen anhand der GFR (modifiziert nach (67)).	37
Tabelle 12: Immunsuppressive bzw. immunmodulierende Medikation, aufgeschlüsselt in Basis-, Prämedikation und Medikamentengabe während der laufenden Prozedur.	38
Tabelle 13: Indikationen der untersuchten Patientenpopulation (angegeben in Anzahl n und Häufigkeit (%)) sowie ASFA-Kategorie und Handlungsempfehlung (modifiziert nach (26)).	44
Tabelle 14: Prozentuale Darstellung der Indikationen hinsichtlich Verteilung der ASFA-Kategorien der Kohorte.....	45
Tabelle 15: Behandlungsschemata der Patient*innen, angeben als Tages-Abstände zwischen den einzelnen TA-Prozeduren.....	48
Tabelle 16: Entzündungsparameter der Blutanalyse mit Vergleich der Werte bei erster (pre) und letzter (post) Prozedur (mit * gekennzeichnete Parameter sind normalverteilt).	50
Tabelle 17: Auswertung des roten Blutbildes mit den Werten bei der ersten und der letzten Prozedur (mit * gekennzeichnete Parameter sind normalverteilt).....	51
Tabelle 18a: Gerinnungsparameter im Vorher-Nachher-Vergleich des Zyklus.....	51
Tabelle 18b: Gerinnungsparameter im Vorher-Nachher-Vergleich des Zyklus.	51

Tabelle 19: Parameter der Nieren- und Leberfunktion der Kohorte vor und nach dem Behandlungszyklus.	52
Tabelle 20: Weitere Parameter der Blutanalyse (Blutentnahme erfolgte vor und nach Behandlungszyklus.)	54
Tabelle 21: Relative Häufigkeit von Komplikationen bei PF und IA.	59
Tabelle 22: Relative Häufigkeit der Komplikationen pro Sitzungen sowie pro Patient*in am Standort Charité Universitätsmedizin Berlin (B=Berlin).....	64
Tabelle 23: Relative Häufigkeit der Komplikationen pro Sitzung sowie pro Patient*in am Standort Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf (HH=Hamburg-Eppendorf).	65
Tabelle 24: Relative Häufigkeit der Komplikationen pro Sitzungen sowie pro Patient*in am Standort Universitätsklinikum Heidelberg (HD=Heidelberg).	65
Tabelle 25: Zugrundeliegende Indikationen, die mit zwei oder mehr TA-Behandlungszyklen behandelt wurden.....	66

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Schematische Darstellung einer Plasmapherese (modifiziert nach (16,17)).....	14
Abbildung 2: Schematische Darstellung einer Immunadsorption (modifiziert nach (16,17)).....	17
Abbildung 3: Prozentuale Verteilung der Fachrichtungen, die eine Indikation für TA stellten.	40
Abbildung 4: Prozentualer Anteil der Arten des TA-Verfahrens und der verwendeten Substitutionslösung.	46
Abbildung 5: Prozessiertes Plasmavolumen pro Patient*in, angegeben in Milliliter pro Kilogramm Körpergewicht.	47
Abbildung 6: Entwicklung des IgG vor (pre) und nach (post) Behandlung (dargestellt in g/l).....	50
Abbildung 7: Entwicklung der eGFR bei Patient*innen mit einem Ausgangswert von <90 ml/min/ $1,73$ m ² vor Behandlung pro Patient*in im Vorher/Nachher-Vergleich (blaue Punkte = Werte vor Behandlung, rote Punkte = Werte nach Behandlung).	53
Abbildung 8: Entwicklung der eGFR bei Patient*innen mit einem Ausgangswert von <90 ml/min/ $1,73$ m ² vor Behandlung im Vergleich vor und nach Behandlungszyklus. Auswertung der Mediane aller Patient*innen mit Vorher/Nachher-Werten.....	53
Abbildung 9: Prozentuale Darstellung des Gesundheitszustandes nach dem ersten Behandlungszyklus, wobei die Patient*innen pro Behandlungszyklus unterschiedlich vielen (Einzel-)Prozeduren unterzogen worden sind.	55
Abbildung 10: Relative Häufigkeit der gesundheitlichen Zustände der Patient*innen nach Behandlung mit PF.	56
Abbildung 11: Relative Häufigkeit der gesundheitlichen Zustände der Kinder und Jugendlichen nach Behandlung mit IA	58
Abbildung 12: Prozentuale Verteilung der Arten von Komplikationen einschließlich unerwünschter Nebenwirkungen der TA.	59
Abbildung 13: Anzahl der Komplikationen bei Behandlung mit TA pro Jahr und je Standort.....	63
Abbildung 14: Relative Häufigkeit der Arten der Komplikationen (in %) während des zweiten Behandlungszyklus.....	68

Abkürzungsverzeichnis

ASFA	American Society for Apheresis
ALT	Alanin-Aminotransferase
AST	Aspartat-Aminotransferase
AV	Arteriovenös
BMI	Body Mass Index
BGA	Blutgasanalyse
CAKUT	Congenital anomalies of the kidneys and urinary tract
CRION	Chronic relapsing inflammatory optic neuropathy
CRP	C-reaktives Protein
eGFR Schwartz.....	Geschätzte (estimated) glomeruläre Filtrationsrate nach Schwartz (1)
FIRE-Syndrom	Febrile infection responsive epilepsy-Syndrom
FFP	Fresh frozen Plasma; Frischplasma
FSGS	Fokal-segmentale Glomerulosklerose
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
gGT.....	Gamma-Glutamyltransferase
HA	Humanalbumin
Hb	Hämoglobin
Hkt.....	Hämatokrit
HTX	Herztransplantation
HUS	Hämolytisch urämisches Syndrom
IA	Immunadsorption
ICMJE	International Committee of Medical Journal Editors
Ig	Immunglobuline
INR.....	International normalized Ratio
KgKG	Kilogramm Körpergewicht
L	Schiefe (statistischer Parameter)
LTX	Lebertransplantation
M	Median (statistischer Parameter)
MW	Mittelwert (statistischer Parameter)
Max.....	Maximum (statistischer Parameter)
N	Number, Nummer
NTX	Nierentransplantation
pCO2	Kohlendioxidpartialdruck
pO2	Sauerstoffpartialdruck
P.....	Percentil (statistischer Parameter)
PF	Plasmapherese, Plasmaferese

PTT	Partielle Thromboplastinzeit
PVK	Peripherer Venenkatheter
S.....	Variationskoeffizient (statistischer Parameter)
SAP.....	Systeme, Anwendungen, Produkte in der Datenverarbeitung
SD	Standard deviation, Standardabweichung (statistischer Parameter)
SPSS	Statistical Package for the Social Sciences
TA.....	Therapeutische Apherese
TTP	Thrombozytisch-thrombozytopenischer Purpura
U/l	Units per Liter; Einheiten pro Liter
WAA	World Apheresis Association
ZVK.....	Zentraler Venenkatheter

Publikationen

Auf Grundlage der Daten dieser Dissertation wurden bislang zwei Publikationen veröffentlicht, welche im Abschnitt 8 „Anteilerklärung“ aufgelistet sind.

Gender-Erklärung

Der in dieser Arbeit verwendete typografische Stern soll zum Ausdruck bringen, dass sowohl männliche und weibliche als auch nichtbinäre Geschlechtsidentitäten, wie z.B. Divers, Drittes Geschlecht einbezogen werden. Bei geschlechtsneutralen Formulierungen sind ebenso stets alle Geschlechtsidentitäten einbezogen.

1 Kurzzusammenfassung

Die therapeutische Apherese (TA) bei Kindern und Jugendlichen erweitert die Möglichkeiten in der medizinischen Behandlung bei einer Vielzahl von Erkrankungen. Das Wirkprinzip beruht darauf, dem Blutplasma gelöste pathogene Stoffe (z.B. Antikörper) zu entziehen bzw. Plasmafaktoren zu ersetzen. Studien im pädiatrischen Bereich sind meist monozentrisch mit kleinen Fallzahlen.

Ziel dieser multizentrischen, retrospektiven Analyse war es, Indikationen, Effektivität und Komplikationen von bzw. bei der TA multizentrisch, retrospektiv zu erfassen und zu analysieren.

Material/Methode: Insgesamt wurden alle Kinder und Jugendlichen (n=183) aus drei kinder nephrologischen Zentren, die im Zeitraum von 2008 bis 2018 eine TA erhalten hatten, analysiert.

Ergebnisse: Ausgewertet wurden 1528 Behandlungen, davon 1233 Plasmapheresen (PF) sowie 295 Immunadsorptionen (IA). Die Zahl der Behandlungen pro Patient*in lag im Mittel bei 4 Behandlungen [1;34] ([Minimum;Maximum]) pro Behandlungszyklus. Bei der PF wurden im Mittel 5 [1;26] Behandlungen pro Behandlungszyklus durchgeführt und im Falle der IA im Mittel 7 [1;12] Sitzungen pro Behandlungszyklus. Angewandt wurde die TA bei Kindern mit hämolytisch urämischem Syndrom (HUS) (20 %), antikörpervermittelter Transplantatabstoßung (9,5 %) und Autoimmunenzephalitis (8,8 %). Bei 72,1 % der Patient*innen konnte eine Besserung der Symptomatik im Verlauf der therapeutischen Apherese erzielt werden. In 9 Fällen (6,4 %) konnte eine komplette Remission erreicht werden. Bei Anwendung der PF wurde bei 70 % der Patient*innen eine Zustandsverbesserung bewirkt, bei 7,5 % konnte eine vollständige Remission hergestellt werden. Im Falle der mit IA Behandelten konnte bei 85 % der Patient*innen eine Zustandsverbesserung verzeichnet werden. Bei den 1528 durchgeführten TA gab es eine Komplikationsrate von 9 %. 32,4 % waren unspezifische Symptome (Übelkeit, Kopfschmerzen), 28,2% allergische Reaktionen und in 9,2 % der Behandlungen Katheter-Dysfunktionen (Dislokationen, Obstruktionen, Infektionen). Bei der PF wurden in 10,1 % der Sitzungen Komplikationen dokumentiert (14,2 % bei PF mit gefrorenem Frischplasma (FFP) als Substitutat, 7,5 % bei PF mit Humanalbumin). Bei der IA lag die Komplikationsrate bei nur bei 4,1 %.

Diskussion: TA im Kindesalter ist ein sicheres und effektives Behandlungsverfahren. Insgesamt konnte bei über 70 % der Patient*innen eine Besserung der Symptomatik durch die TA erzielt werden. Bei Einsatz von FFP ist die Komplikationsrate doppelt so hoch wie bei Anwendung von Humanalbumin; am besten wird die IA vertragen. Um den längerfristigen Therapieerfolg abschätzen zu können, stellt die prospektive Datenerfassung in einem Register eine Option dar.

Abstract

Therapeutic apheresis (TA) in children and adolescents expands the therapeutic options for a variety of diseases. The active principle is based on the removal of dissolved pathogenic substances (e.g. antibodies) from the blood plasma and/or the replacement of plasma factors. Studies in the pediatric field are mostly monocentric with small case numbers.

The aim of this multicentric, retrospective analysis was to determine and analyze indications, effectiveness and complications of TA.

Material/method: In total, all children and adolescents (n=183) who received TA in three pediatric nephrology centers in the period from 2008 to 2018 were analyzed.

Results: 1528 treatments were evaluated, 1233 of them plasmapheresis (PF) and 295 immunoadsorption (IA). The average number of treatments per patient was 4 treatments [1;34] per treatment cycle. The average number of treatments with PF per treatment cycle per patient was 5 [1;26]. In the case of IA, an average of 7 [1;12] sessions per treatment cycle were performed. TA was applied in children with hemolytic uremic syndrome (HUS) (20 %), antibody-mediated graft rejection (9.5 %) and autoimmune encephalitis (8.8 %). In 72.1 % of the patients, an improvement in symptoms was achieved in the course of TA. In 9 cases (6.4 %) a complete remission could be achieved. When PF was applied, 70 % of the patients experienced an improvement in their condition, while remission was achieved in 7.5 %. In the case of those treated with IA, 85 % of the patients showed an improvement in their condition. The complication rate of the TA was 9 %. Complications were non-specific symptoms (nausea, headaches) (32.4 %), allergic reactions (28.2 %) and catheter dysfunctions (9.2 %) (dislocations, obstructions, infections). In PF, complications were documented in 10.1 % of sessions (14.2 % in PF with FFP as a substituent, 7.5 % in PF with human albumin). In IA the complication rate was only 4.1 %.

Discussion: TA in childhood is a safe and effective treatment procedure. Overall, TA has improved the symptoms in more than 70 % of the patients. When FFP is used, the complication rate is twice as high as when human albumin is used; IA is best tolerated.

In order to estimate the long-term success of therapy, prospective data collection in a register is an option.

2 Einleitung

Das Wort Apherese (Griechisch. ἀφαιρέιν, „wegnehmen“) bezeichnet im medizinischen Kontext die Entfernung von Blutbestandteilen (2). Dabei fasst der Begriff Apherese eine Vielzahl extrakorporaler Behandlungsverfahren zusammen, mit deren Hilfe pathologische Substanzen, Mikroorganismen oder pathogene Zellen aus dem Patient*innenblut entfernt oder moduliert werden können (3).

Mit dem Verfahren ist es möglich, unterschiedliche Ziele zu verfolgen: So können beispielweise bei der als „Blutwäsche“ geläufigen Hämodialyse kleinmolekulare Substanzen (wie z.B. Harnstoff) extrakorporal über eine semipermeable Membran aus dem Patient*innenblut gefiltert werden (4).

Im Gegensatz zur Hämodialyse bietet die therapeutischen Apherese (TA) die Möglichkeit auch großmolekulare, wasserunlösliche Substanzen zu entfernen (5). Man kann sie dadurch bei einer großen Anzahl an ätiologisch heterogenen Erkrankungen einsetzen (5).

Auch ist die Apherese aus der Transfusionsmedizin bekannt, bei der sie für die Gewinnung von Blutbestandteilen (z.B. Erythrozyten, Thrombozyten, Plasma) von gesunden Spender*innen angewandt wird (6).

2.1 Anwendung der Apherese als Therapie

Die TA bietet die Möglichkeit, den therapeutischen Handlungsspielraum bei einer Vielzahl von Erkrankungen zu erweitern (5). Indiziert ist sie, wenn im Blut spezifische zirkulierende, krankheitsauslösende Faktoren identifiziert sind, welche mit dem Verfahren signifikant reduziert werden können (7). Meist handelt es sich dabei um pathogene Proteine (z.B. Antikörper), proteingebundene pathogene Substanzen, Mikroorganismen oder pathogene Zellen (5).

Bei der Behandlung von Autoimmunerkrankungen beispielsweise, bei denen sich das eigene Immunsystem fälschlicher Weise gegen körpereigene Zellen richtet (8), spielt vor allem die Entfernung von Immunglobulinen eine entscheidende Rolle (9).

Bei der TA erfolgt die Auftrennung des Blutes in seine Bestandteile durch (teilweise speziell beschichtete) Membranen und Zentrifugentechnik (10). Dadurch ist es möglich, dem Patient*innenblut auch großmolekulare, pathogen wirkende Substanzen zu entziehen (3).

Der Begriff therapeutische Apherese subsummiert hierbei eine Vielzahl an Behandlungsmöglichkeiten. Dazu zählen unter anderem die in dieser Dissertation untersuchten Plasmapherese (PF) und die Immunadsorption (IA). Bei der PF beruht das Prinzip darauf, dem Körper das gesamte Plasma zu entziehen und zu ersetzen, und im Falle der IA, dem Plasma selektiv die pathogenen Moleküle zu entfernen (2).

2.1.1 Historische Entwicklung

Schon in den Lehren von Galen (199-129) bereiteten die Menschen mit dem Aderlass der TA in ihrer heutigen Form den Weg (2). Ging man damals noch im Sinne sogenannten Humoralpathologie von einer „fehlerhaften Zusammensetzung“ des Blutes sowie der „Körpersäfte“ und daraus resultierenden Erkrankungen aus (11), so wurde diese Vorstellung im 19. Jahrhundert durch die Entdeckung und Begründung der Zellulärpathologie durch Rudolf Virchow abgelöst.

Als bald wurden Methoden entwickelt, „fehlerhaftes“ Blut zu heilen. E. Hedon legte 1902 den Grundstein für die moderne PF, indem er Kaninchen ihre eigenen Erythrozyten reinfundierte (12). Die erste PF wurde in Grundzügen 1914 in St. Petersburg von A. Yurevich eingesetzt (13). Dieser ersetzte das Blutplasma nephrektomierter Hunde durch Natriumchlorid-Lösung (NaCl-Lösung).

Mit Aufkommen des zweiten Weltkrieges wurde der Einsatz des Plasmaersatzes ebenfalls mit NaCl-Lösung - dieses Mal beim Menschen - im größeren Maßstab etabliert, um kriegsbedingten Blutplasmabedarf zu decken (14). In den 1950er Jahren wurden die ersten Blutbanken in Lissabon durch Grifols-Lukas in Betrieb genommen und somit die PF zur Gewinnung von Blutplasma etabliert (15).

Erste therapeutische Ansätze mit TA folgten 1960 bei thrombozytisch-thrombozytopenischer Purpura (TTP) (16).

2.1.2 Therapeutische Plasmapherese

Grundprinzip der PF ist es, Patient*innenblut in Plasma und Restblut aufzuspalten. Das Plasma wird anschließend verworfen und durch eine geeignete Substitutionslösung (als Ersatz für den Volumenverlust) ersetzt.

Vor Beginn der Behandlung wird der*dem Patient*in ein geeigneter Gefäßzugang mit einem großlumigen Zugang gelegt, meist ein zentralvenöser Katheter, um einen ausreichenden Blutfluss zu gewährleisten (4). Anschließen wird der*die Patient*in, wie in Abbildung 1 (Abb.) dargestellt, über ein Schlauchsystem an das Plasmapheresegerät angeschlossen und das Blut hindurch geleitet.

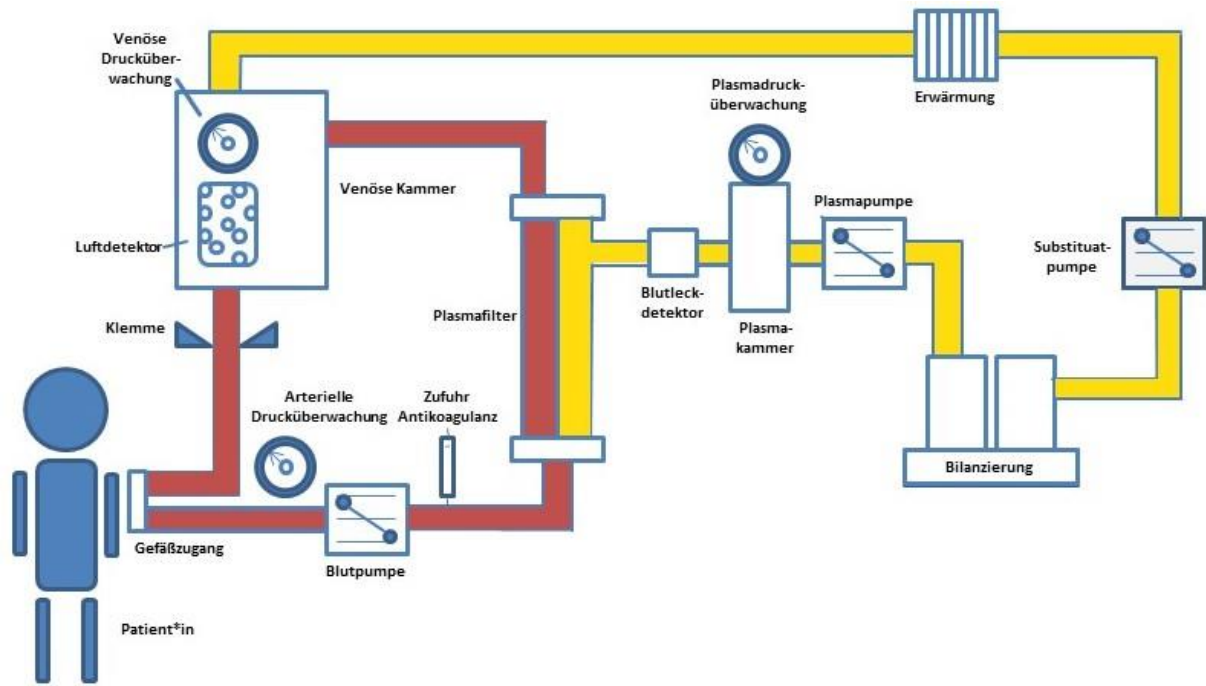


Abbildung 1: Schematische Darstellung einer Plasmapherese (modifiziert nach (17,18)).

Das Patient*innenblut gelangt gemäß Abbildung 1 über einen extrakorporalen Kreislauf in den Plasmafilter. Hier werden korpuskuläre Blutbestandteile (Rot dargestellt) vom Plasma (Gelb dargestellt) getrennt. Das Plasma wird anschließend verworfen. Die korpuskulären Blutbestandteile werden mit einer geeigneten Substitutionslösung angereichert und anschließend dem*der Patient*in wieder zugeführt.

Mit Hilfe der eingangs beschriebenen Membranfiltration wird das Blut durch kleine Poren (Durchmesser: 0,2-0,6 μm (19)) der Membran gepresst, wodurch ein transmembranöser Druck aufgebaut wird. Dadurch wird das Plasma samt seiner Plasmaproteine (inkl. Faktoren des Immunsystems wie Komplementfaktoren, Immunglobulinen und anderen) von den „großen“ korpuskulären Bestandteilen (Erythrozyten, Retikulozyten, Leukozyten und Thrombozyten) getrennt. Anschließend wird das abgeschöpfte Plasma verworfen und das Restblut (mit den korpuskulären Anteilen) dem Körper wieder zurückgeführt.

Da mit dem Plasma jedoch nicht nur Flüssigkeit, sondern auch für die Aufrechterhaltung der Körperfunktion wichtige Stoffe (Albumin und Gerinnungsfaktoren) verloren gehen, muss dem Körper eine geeignete Ersatzlösung zugeführt werden. Verwendet werden hierzu Frischplasma (FFP, fresh frozen Plasma) oder Humanalbumin (HA) als Substitutionslösungen (7). Durch eine genaue Bilanzierung des entfernten Blutplasmas und Substituierung werden das physiologische intravasale Volumen sowie der onkotische Druck konstant gehalten (3).

Die Wahl der Plasmaersatzlösungen richtet sich nach Indikation und dem Blutungsrisiko.

Bei FFP handelt es sich um Blutplasma inklusive Gerinnungsfaktoren, deren Inaktivatoren und einer geringen, variierenden Menge an Leukozyten, Thrombozyten sowie Antikoagulanzen zur Vermeidung von Gerinnselbildung des Konzentrats (20). FFP bietet gegenüber HA den Vorteil, schneller verfügbar zu sein. Auch die ökonomische Seite sollte beleuchtet werden: In Deutschland ist FFP günstiger als HA. In der Literatur beschriebene Nachteile von FFP sind Überempfindlichkeitsreaktionen und Herz-Kreislauf-Reaktionen (21).

Da dem FFP Citrat als Antikoagulanzen zur Vermeidung einer Gerinnselbildung zugesetzt wird (22), kann es vor allem bei Patient*innen mit eingeschränkter Leberfunktion zu Citratintoxikation kommen (20). Beim Abbau des Citrats kann es durch die Entstehung von Bicarbonat zu einer metabolischen Alkalose führen (3). Symptome hierbei können Unwohlsein, Unruhe, Sensibilitätsstörungen, Hautveränderungen sein (3). Zudem bindet Citrat Kalzium, wodurch die Gefahr einer Hypokalzämie besteht (22). Eine BGA wird empfohlen, um zwischen Alkalose und Unverträglichkeiten/Allergischen Reaktionen im klinischen Alltag zu differenzieren (3).

HA beinhaltet neben Flüssigkeit und Elektrolyten vor allem menschliches Albumin (66 kDa groß).

Bei beiden Lösungen handelt es sich um Fremdeiweiße von Spender*innen. Dies birgt somit immer ein potenzielles Risiko für Unverträglichkeits- oder allergischen Reaktionen. Da in FFP-Lösungen eine Vielzahl von unterschiedlichen Fremdeiweißen enthalten sind, ist die Gefahr hierbei entsprechend höher (3). HA gilt daher nicht per se als immunogen. Beschrieben werden leichte Reaktionen wie Flush, Urtikaria, Temperaturerhöhung und Übelkeit (23).

Auch ist, durch das Fehlen von Gerinnungsfaktoren bei HA, die Anwendung bei Patient*innen mit Gerinnungsstörungen möglich, da es nicht zu einer substanzspezifischen Veränderung der Gerinnung kommt (20). Allerdings kann es bei Gabe großer Mengen von HA zu einer Verdünnungshypokoagulopathie mit erhöhtem Blutungsrisiko kommen (20), da die Gerinnungsfaktoren erst wieder von der Leber nachgebildet werden müssen (3).

Bei antikörpervermittelten Erkrankungen wird bewusst forciert, dass die pathogen wirkenden Entzündungsmediatoren oder Komplementfaktoren durch die PF entfernt, jedoch nicht wieder ersetzt werden, da diese in HA nicht enthalten sind (im Gegensatz zu FFP) (3). Tabelle 1 (Tab.) stellt die Vorteile von FFP und HA gegeneinander dar.

Tabelle 1: Vorteile von FFP und HA im Vergleich.

Vorteile von FFP	Vorteile HA
Kostengünstiger	Kein Ersatz von Komplementfaktoren
Schneller verfügbar	Kein Ersatz von Immunglobulinen
Ersatz von Gerinnungsfaktoren	Geringeres/kein Infektionsrisiko
	Weniger allergische Reaktionen

2.1.3 Immunadsorption

Das Prinzip der IA beruht darauf, dem Plasma selektiv pathogene Moleküle zu entziehen. Anwendung findet die IA bei Krankheitsbildern/Syndromen, bei denen als Pathogen ein Antigen z.B. ein IgG-Antikörper vorliegt (2). Im Gegensatz hierzu stellt die PF ein unselektives Verfahren dar (5).

Gemäß Abbildung 2 wird bei der IA zunächst das Plasma (in Gelb dargestellt) wie bei der PF von den korpuskulären Bestandteilen (in Rot dargestellt) getrennt. Nach der Separation wird das Plasma über eine Adsorptionssäule geleitet, in der die Adsorption der Immunglobuline stattfindet. Das gereinigte Plasma sowie die korpuskulären Blutbestandteile werden anschließend wieder der*dem Patienten*in zugeführt.

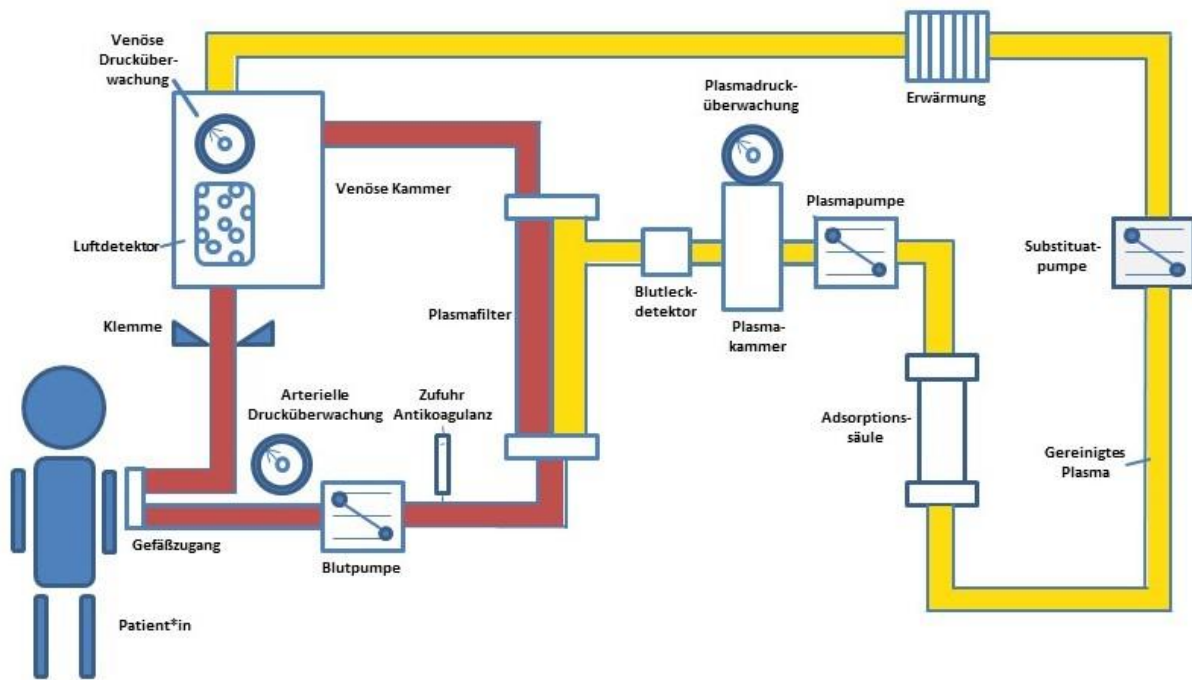


Abbildung 2: Schematische Darstellung einer Immunadsorption (modifiziert nach (16,17)).

Die zweite Säule beinhaltet einen sogenannten Adsorber (Adsorption: Anlagerung von Atomen oder Molekülen an eine feste Oberfläche (24)), welcher je nach Oberfläche unselektiv oder selektiv einzelne Immunglobuline bindet (3).

Es wird, obwohl die Säule ähnlich wie ein (Dialyse-)Filter aussieht, bewusst von “Säule“ gesprochen, da sich die Trennungsprinzipien unterscheiden. Bei der IA wird nicht das Prinzip der Filtration angewandt, sondern es handelt sich um eine spezifische Bindung bzw. Adsorption (3). Hierzu ist die Oberfläche der zweiten Säule (Adsorber) mit speziellen, antikörperbindenden Molekülen (z.B. Protein A) beschichtet. Mit dieser Hilfe werden die Immunglobuline förmlich aus dem Plasma „gefischt“, da diese hier selektiv an das Adsorbermaterial binden (3). Anschließend wird dem*der Patient*in das an Immunglobulinen verarmte Patientenplasma wieder rückgeführt (1, 24).

Die IA hat das Ziel, nur Antikörper zu entfernen und kommt vor allem neurologischen Krankheitsbildern wie dem Guillain-Barré-Syndrom oder der Myasthenie zugute. Sie kann aber auch bei internistisch-nephrologischen Krankheitsbildern wie z.B. dem Goodpasture-Syndrom angewandt werden, da sie durch Elimination des krankheitsauslösenden Antikörpers diese bessern und in manchen Fällen sogar heilen kann (3).

Bei geplanten AB0-inkompatiblen Transplantationen findet die IA ebenfalls Anwendung: Die im Empfänger*innenblut zirkulierenden sogenannten Isoagglutinine, also Antikörper (IgG oder IgM) gegen die AB0-Blutgruppenantigene des Organspenders, können vor der Transplantation mit Hilfe einer speziellen IA-Säule gebunden werden. Hierdurch werden die von den Empfänger*innen aufgebauten Antikörper gegen AB0-Blutgruppenantigene reduziert und somit Abstoßungsreaktionen (Rejektion) verhindert (3). Die hierbei verwendeten „Anti-A-“, oder „Anti-B-Glykosorb-Säulen“ sind mit Blutgruppenantigenen (A oder B) über Kohlenhydratketten beschichtet (3).

2.2 Stand der Wissenschaft

Zur Anwendung der TA im pädiatrischen Bereich existieren nur wenige Studien. Meist handelt es sich um Fallserien oder um retrospektive, monozentrisch angelegte Studien.

Die American Society for Apheresis (ASFA; Amerikanische Gesellschaft für Apherese) hat sich zusammengeschlossen, um Leitlinien für die Anwendung der TA zu erstellen. In diese flossen auch pädiatrische Daten mit ein (26). Auch die Deutsche Gesellschaft für Nephrologie hat einen Standard erarbeitet, der die Besonderheiten bei der Behandlung von Kindern und Jugendlichen beinhaltet.

2.2.1 Leitlinien der die American Society for Apheresis (ASFA)

Die von der ASFA herausgegebenen Leitlinien zur Anwendung von TA dienen Behandelnden zur Entscheidungsfindung, ob bei Patient*innen eine Behandlung mit TA angewandt werden sollte.

Bei der ASFA handelt es sich um eine Organisation von Ärzt*innen, Wissenschaftler*innen und Fachleuten aus dem Gesundheitswesen. Ihr Ziel ist es, die Apherese durch Forschung, evidenzbasierte Praxis und Ausbildung der Fachleute, zu standardisieren (26). Die aktuellen Leitlinien hat die ASFA im Jahre 2019 veröffentlicht (26). Sie bewerten den Einsatz der TA nicht nur bei Erwachsenen, sondern auch bei Kindern und Jugendlichen.

Die Leitlinien basieren auf Überprüfung der aktuellen Literatur, Qualitätsüberprüfung und Einschätzung der Empfehlungsstärke für die jeweilige Indikation (z.B. Transplantation) (26). Sie gelten daher aktuell als eine Art Goldstandard zur Indikationsprüfung der Apheresebehandlung. Auch für Behandelnde, die nur sporadisch Apheresen durchführen, bieten sie durch ihren evidenzbasierten Ansatz eine fundierte Arbeits- und Entscheidungsgrundlage (27,28). Neben Indikationen werden sowohl mögliche Komplikationen als auch der Grad der Anwendungsempfehlung aufgezeigt.

Die Leitlinien stufen nach einem evidenzbasierten Ansatz Krankheitsbilder und Syndrome in vier Kategorien bezüglich einer potenziellen TA-Behandlung ein (26). Dabei wird in folgende Kategorien unterteilt (26):

- Kategorie I (TA als Erstlinientherapie),
- Kategorie II (TA als Zweitlinientherapie),
- Kategorie III (Individuelle Entscheidungsfindung),
- Kategorie IV (TA unwirksam oder schädlich).

Zusätzlich werden noch sechs verschiedene Empfehlungsgrade unterschieden: die drei Grade 1A-1C (Starke Empfehlung mit absteigender Evidenz) sowie die drei Grade 2A-C (Schwache Empfehlung bei absteigender Evidenz) (26).

Die Liste dieser Indikationen in den ASFA-Richtlinien ist in den letzten Jahren gewachsen (27–29). Die ASFA stuft die TA in den letzten Jahren zunehmend bei einigen Erkrankungen als Erstlinientherapie und lebensrettende Behandlung ein (28,30). Damit stellt die TA eine wichtige Therapieoption dar (30,31).

Die Empfehlung der ASFA für den Einsatz von PF und IA als Erstlinientherapie sind in Tabelle 2 angegeben.

Tabelle 2: Empfehlung der ASFA für den Einsatz von PF und IA als Erstlinientherapie. Kategorie 1A, 1B sowie 1C (modifiziert nach (26)).

ASFA Kategorie I; Empfehlung für PF	ASFA Kategorie I; Empfehlung für IA
1A: Starke Empfehlung bei hochwertiger Evidenz	
Guillain-Barré-Syndrom	Myasthenia Gravis (Akut, Kurzzeitbehandlung)
Multiple Sklerose (Akut, Rezidiv)	
Thrombotische Mikroangiopathie, Thrombotisch-thrombozytopenische Purpura	
ANCA-assoziiert (MPA/GPA/RLV: RPGN, Cr \geq 5.7)	
1B: Starke Empfehlung bei moderater Evidenz	
Chronisch inflammatorisch demyelinisierende Polyradikuloneuropathie (CIDP)	Antikörpervermittelte Rejektion bei NTX (AB0-kompatibel und -inkompatibel)
Familiäre Hypercholesterinämie	Autoantikörper gegen spannungsabhängige Kaliumkanäle
Fokal segmentale Glomerulosklerose (in NTX)	Guillain-Barreé-Syndrom
Hyperviskosität bei Hypergammaglobinämie (Symptomatisch)	Multiple Sklerose (Akute Attacke, Rezidiv)
Voranschreitende IgA-Nephropathie	Myasthenia Gravis (Langzeitbehandlung)
Myasthenia Gravis (Akut mit Kurzzeitbehandlung)	Transplantation NTX (AB0-inkompatibel/kompatibel)
Myelom-Cast-Nephropathie	
Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen	
Paraproteinämische demyelinisierende Neuropathie / chronisch erworbene demyelinisierende Polyuropathie (IgG/IgA/IgM)	
Pädiatrische autoimmun-neuropsychiatrische Störung mit Streptokokken-Infektion (PANDAS, Exazerbation)	
Pemphigus vulgaris (hochgradig)	
Transplantation, hämatopoetische Stammzellen, ABO-inkompatibel (Major ABOi HPC(M))	
Transplantation, Niere, ABO-kompatibel (Antikörpervermittelte Rejection / Desensibilisierung, Lebendspende)	
Transplantation, Niere, ABO-inkompatibel (Antikörpervermittelte Rejection / Desensibilisierung, Lebendspende)	
Vaskulitis, andere (Idiopathische Polyarteriitis nodosa)	
VGKC-Antikörper-assoziierte Erkrankungen	
1C: Starke Empfehlung bei Evidenz niedriger Qualität	
Anti-NMDA-Rezeptor-Enzephalitis	Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen (Akut, Rezidiv)
chronisch erworbene demyelinisierende Polyuropathie (Anti-MAG-Antikörper Neuropathie, multifokale Motorneuropathie)	
Goodpasture-Syndrom	
Hypertriglyzeridämie-assoziierte Pankreatitis (hochgradig)	
Morbus Wilson (Fulminant)	
paraproteinämische demyelinisierende Neuropathie 1+1 H54	
Progressive multifokale Leukenzephalopathie (Natalizuman-assoziiert)	
Pruritus aufgrund hepatobiliärer Erkrankungen	
Transplantation, Herz (Desensibilisierung)	
Transplantation, Leber (Desensibilisierung, ABO-inkompatible Lebendspende)	
Vaskulitis, ANCA-assoziiert (MPA/GPA/RLV: DAH)	

Aus Tabelle 2 lässt sich entnehmen, dass eine Empfehlung der TA als Erstlinientherapie für eine Vielzahl an Erkrankungen unterschiedlicher Fachgebiete besteht. Wenn man die PF und die IA getrennt betrachtet, zeigt sich, dass die PF deutlich häufiger empfohlen wird als die IA. Hierzu trägt sicherlich bei, dass es sich bei der PF um das „ältere“ Verfahren handelt und aus diesem Grund mehr Studienevidenz verfügbar ist.

Es muss jedoch bedacht werden, dass die Mehrzahl der verwendeten Daten der ASFA-Richtlinien aus Studien mit Erwachsenen stammt und die Empfehlungen nicht zwischen Krankheiten, die im Kindes- und Erwachsenenalter auftreten, unterscheiden (28). Trotz geringer Daten wird es generell akzeptiert, die Indikationen der Erwachsenen als Grundlage bei pädiatrischen Patient*innen zu verwenden (32,33). Bislang ist nicht bekannt, inwieweit der Einsatz der TA in der Pädiatrie die ASFA-Empfehlungen widerspiegelt (28).

2.2.2 Indikationen für die Behandlung mit Apherese in der Pädiatrie

Die Indikationen für eine Anwendung einer TA bei pädiatrischen Patient*innen sind ähnlich wie bei Erwachsenen (32), es werden jedoch bei Kindern und Jugendlichen seltener TA durchgeführt (34). Einige Studien zeigen, dass pädiatrische Patient*innen trotz einer Indikation der ASFA-Kategorie I (Erstlinientherapie) oder II (Zweitlinientherapie) nur selten einer Behandlung mit TA unterzogen werden (28,35).

Aktuelle Forschungsergebnisse der Studien an Kindern und Jugendlichen bestätigen eine hohe Wirksamkeit der Behandlung bei folgenden Indikationen:

- Guillain-Barré-Syndrom GBS (31,36–38) (ASFA Kategorie I),
- TTP (29,31,36,36–38) (ASFA Kategorie I),
- Rezidivierende FSGS nach NTX (31,38) (ASFA Kategorie I),
- AB0-inkompatible Nierentransplantation (31,36) (ASFA Kategorie I).

Die aktuellen Leitlinien zur Therapie des Guillain-Barré-Syndroms in der Pädiatrie stützen sich ebenfalls vorwiegend auf Studien bei Erwachsenen, da nur wenige kontrollierte Kinderstudien verfügbar sind (39). Aktuell wird eine immunmodulierende Behandlung empfohlen, um eine schwere Funktionseinschränkung zu vermindern bzw. zu verkürzen (39). Empfohlen wird die PF bei schwerem GBS bei Kontraindikationen von intravenösen Immunglobulinen (Therapie der Wahl) oder unzureichender Effektivität der Immunglobuline (39).

Die TTP kann angeboren (hereditärer ADAMTS-13 Mangel) oder erworben (Anti-ADAMTS-13 Antikörper) sein (40). Bereits bei Verdacht auf TTP ist gemäß den aktuellen Leitlinien nach Bestimmung der ADAMTS-13-Aktivität ein Plasmaaustausch die Therapie der Wahl (40–43).

Eine PF kann bei therapierefraktärer oder rezurrenter FSGS nach NTX eingesetzt werden (44). Es wird empfohlen, so bald wie möglich mit der Therapie zu beginnen (36). Die aktuelle Datenlage liefert jedoch widersprüchliche Ergebnisse. So berichten Straatmann et al. beispielsweise von einer kompletten Remission der FSGS-Rezidive durch PF bei sieben von sieben frisch transplantierten Kindern (45). Park et al. hingegen berichten in ihrer Studie an erwachsenen FSGS-Patient*innen, dass es durch den prophylaktischen Einsatz der PF vor Transplantation zu keiner signifikanten Rezidivreduktion der FSGS im Vergleich zur Kontrollgruppe ohne PF kam (46). Paglialonga et al. kommen in 78 % zu einer partiellen Besserung der Symptomatik unter PF sowie in 22 % zu einer kompletten Remission der insgesamt 9 Patient*innen mit FSGS-Rezidiven nach NTX (31).

Die TA kann bei der AB0-inkompatiblen Transplantation zum Einsatz kommen (36). Die TA wirkte dabei bei Paglialonga et al. in 55 % effektiv, in 9 % teilweise effektiv und in 36 % war die Behandlung erfolglos (31).

Zentren in der ganzen Welt haben mit erkrankten Kindern und Jugendlichen zu tun, aber nur wenige spezialisierte Zentren in größeren Kliniken führen eine TA durch (33,37). Paglialonga et al. stellen in ihrer multizentrischen Analyse eine starke Heterogenität der technischen Durchführung der TA fest (28,31). Wong et al. kommen in ihrer Arbeit zu dem Schluss, dass die Kinder trotz entsprechender Indikationen entweder mit anderen Therapiemöglichkeiten behandelt wurden oder die Kinder – trotz Indikation – nicht mit TA behandelt wurden (35).

Als Gründe für die seltene Anwendung der TA bei Kindern und Jugendlichen werden Vorbehalte gegen Indikationen, die bei Erwachsenen angewendet wurden, genannt, da sich die Pathophysiologie und die Reaktion auf die Therapie bei Kindern anders verhalten könne (30,47). Als Hauptgrund dieser Skepsis wird vor allem ein Mangel an speziell für die Gruppe der pädiatrischen Patient*innen angelegten Studien angeführt (47,48). Daraus resultiert das Fehlen von gut etablierten Indikationen, von klaren Therapieendpunkten sowie von einer einheitlichen Standardisierung des Verfahrens hinsichtlich Dauer und Frequenz der Prozeduren. All dies könnte zu einer Unterausnutzung der TA beitragen (27).

Hinzu kommt, dass es eine geringere Inzidenz der Erkrankungen/Syndrome bei Kindern und Jugendlichen gibt, bei denen die Behandlung einer TA durchgeführt werden könnte (32,38).

Im wissenschaftlichen Diskurs spielen zudem Bedenken hinsichtlich der hämodynamischen Verträglichkeit des extrakorporalen Verfahrens eine große Rolle (27). Durch das geringere Körpergewicht (34,49,50) und das kleinere Blutvolumen (33,38) der pädiatrischen Patient*innen besteht ein höheres Risiko, eine Hypothermie oder ein Ungleichgewicht des Elektrolyt- und Flüssigkeitshaushalts zu entwickeln.

Weiterhin werden technische Schwierigkeiten angeführt, die zu einer geringen TA-Anwendung bei Kindern und Jugendlichen führen (36,38). Allen voran stellt die Sicherung eines adäquaten Blutgefäßzuganges eine große Herausforderung dar (30,33,34,48). Auch die Fragilität der Gefäße (vor allem bei kleineren Kindern), die Unreife des Gefäßsystems sowie die teilweise eingeschränkte Fähigkeit der Compliance der pädiatrischen Patient*innen wird in diesem Zusammenhang angeführt (36,47,50).

Zudem wurden die Apheresegeräte, die Schlauchsysteme und die Software hauptsächlich für erwachsene Patient*innen konzipiert (30,33,38,47). Meist wird dabei ein extrakorporales Blutvolumen von mehr als 200ml benötigt. Dies würde jedoch vor allem bei kleineren Kindern zu einem hämodynamischen Ungleichgewicht führen (33,34,36,38,47,50). Extrakorporale Volumina und die Berechnung des zirkulierenden Blutvolumens müssen berücksichtigt werden, was abhängig von der Größe der Kinder auch eine entsprechende Anpassung der Schlauchsysteme und Filter erfordert. Von daher muss das Verfahren für Kinder und Jugendliche modifiziert werden (34,36,47,49) und dies führt damit zu einer weiteren Anwendungshürde.

Generell handelt es sich daher um ein eher anspruchsvolles Verfahren (47,50), welches ein gut ausgebildetes Team aus Fachpersonal und Ärzt*innen mit den notwendigen Kenntnissen, Fähigkeiten und Erfahrungen benötigt (29,32,32,34,47,49,51). Solche Fähigkeiten sind daher eher in spezialisierten Zentren angesiedelt, meist in Zentren, die eine Nierenersatztherapie bei Kinder und Jugendlichen durchführen (47,50). Norda et al. bestätigen in ihrer Auswertung des nationalen schwedischen Aphereseregisters, dass TA-Behandlungen vor allem in größeren Kliniken durchgeführt werden (37). Im aktuellen Apheresestandard der Deutschen Gesellschaft für Nephrologie (DGfN) wird empfohlen, dass die TA bei Kindern und Jugendlichen in einem Kinderdialysezentrum durchgeführt werden sollte (5).

2.2.3 Literatur: Komplikationen und unerwünschte Nebenwirkungen

Die wissenschaftliche Literatur wurde nach dem Auftreten von Komplikationen einschließlich unerwünschter Nebenwirkungen, bei der Behandlung mittels TA durchgesehen. Aktuellere Studien und Fallberichte schildern Komplikationen und unerwünschte Nebenwirkungen „kleinerer Natur“, die mit dem Eingriff verbunden sind (27,37,48). Einige Autoren geben auch (nur) eine geringe Häufigkeit von unerwünschten Nebenwirkungen an (29,33,34,38,48,52).

Meist handelt es sich um kreislaufbedingte unerwünschte Nebenwirkungen oder technische Probleme (27). Am häufigsten werden Hypotonie (34,37,38,50) und vaskuläre Zugangsprobleme aufgeführt (29,34).

Das Register der World Apheresis Association (WAA) berichtet von 6 % unerwünschten Ereignisse während der Behandlung (27). Jedoch sind nur 5 % der Population des WAA-Registers pädiatrische Patient*innen (<21 Jahre) (33).

In einer retrospektiven Singlecenter-Studie über einen Zeitraum von 1994 bis 2002 aus dem Jahre 2007 berichten Michon et al. von Komplikationen bei über 55 % aller Eingriffe bei insgesamt 1.632 Prozeduren an 186 pädiatrischen Patient*innen. Sie schlussfolgern, dass die Zahl der Komplikationen bei pädiatrischen Patient*innen deutlich höher seien als bei Erwachsenen (50). Hauptsächlich bei schwerkranken Patient*innen und kleineren Kindern zeige sich eine sehr hohe Inzidenz (50). Die häufigsten Komplikationen (pro Verfahren/pro Patient*in) waren bei Michon et al. Hypotonie (18,8 %), symptomatische Hypokalzämie (9,7 %), allergische Reaktionen (4,4 %), katheterbedingte Thrombose (1,7 %), katheterbedingte Infektion (2,1 %) und schwere Anämie (Hämoglobin [Hb]-Wert, <7 g/dl; 2,5 %) (50).

Konträr dazu belegen Studien neueren Datums jedoch, dass es sich bei der TA um ein sicheres und effektives Verfahren handelt (33,38,48). Silvestro et al. kommen in ihrer Analyse zu dem Ergebnis, dass Komplikationen einschließlich unerwünschter Nebenwirkungen der TA bei Kindern (5,6 % der Prozeduren) seltener auftraten als bei Erwachsenen (8,6 % der Prozeduren) (48). Die Raten der Komplikationen bei TA-Behandlung bei Kindern und Jugendlichen rangieren in der weiteren Literatur zwischen minimal von 3,6 % (33), 5,6 % (48), 8 % (29) bis maximal 8,6 % (27). Paglialonga et al. kommen in ihrer Auswertung zu einer Rate von Komplikationen von 6,9 % bei PF und 9,7 % bei IA bei pädiatrischen Patient*innen (31). Norda et al. werteten das nationale schwedische Aphereseregister aus und im Ergebnis zeigte sich eine relative Häufigkeit von Komplikationen einschließlich unerwünschter Nebenwirkungen bei Erwachsenen und Kindern von 5,6 % bei der PF und 1,5 % bei der IA (37).

In der vorliegenden Literatur wurden keine verfahrensassoziierten Komplikationen beobachtet, die zum Tod führten (27,29,29,34,37). Ernsthafte, aber sehr seltene Komplikationen sind abhängig von Antikoagulanzen (Gerinnungsstörungen), dem Herz-Kreislauf-System (Hypotonie) und der Art des Gefäßzuganges (50,51). Auch ein junges Alter (geringes Körpergewicht etc.) (50), die Behandlung auf einer Intensivstation (Schwere der Erkrankungen, Begleiterkrankungen etc.), ein niedriger Hämoglobin-Blutwert bei Beginn der Apherese und auch die Anzahl der durchgeführten Eingriffe (50) haben einen Einfluss auf das Risiko für eine Komplikation einschließlich des Auftretens unerwünschter Nebenwirkungen.

2.2.4 Empfehlungen für weitere Forschung im wissenschaftlichen Diskurs

Zur aktuellen Datenlage lässt sich feststellen, dass nur wenige Studien zur TA-Behandlung bei pädiatrischen Patient*innen vorhanden sind. Obwohl die Behandlungsrate mit TA bei Kindern und Jugendlichen in den letzten Jahren zugenommen hat (29,32), befasst sich ein Großteil der publizierten Studien zum Thema TA vor allem mit dem Einsatz des Verfahrens bei Erwachsenen (47,48). Die pädiatrische Evidenz basiert bislang hauptsächlich auf Fallberichten oder Fallserien aus einzelnen Zentren (27,31,33). Auch zu Details hinsichtlich Indikationen, Komplikationen, Outcome und technischer Umsetzung sind nur wenige Daten von pädiatrischen Patient*innen verfügbar (27,29,31,36,37,53).

Der aktuelle Stand der Wissenschaft macht deutlich, dass vor allem ein gut ausgebildetes Team aus Gesundheits- und Krankenpfleger*innen und Ärzt*innen (29,32,32,34,47,49,51) sowie ein multidisziplinärer Ansatz (Kinderneurologen, Neuropädiater, Intensivmediziner, etc.) von Vorteil ist (51). Diese Voraussetzungen finden sich meist nur in größeren Kliniken mit einer kinderneurologischer Abteilung. Eine TA bei pädiatrischen Patient*innen sollte von einer*einem Fachärzt*in für Kinder- und Jugendmedizin mit Schwerpunkt Kinderneurologie durchgeführt werden (5).

Der wissenschaftliche Diskurs fordert mehr Studien über die Anwendung der TA bei Kindern und Jugendlichen (28,30,31,33), sowie einen multizentrischen Ansatz der Studien (30,32,38), um auch Unterschiede und Gemeinsamkeiten bezüglich der TA-Anwendung zwischen den Zentren auswerten zu können. Die Heterogenität der TA-Anwendung kann zwischen den Kliniken zu unterschiedlichen klinischen Outcomes führen (28). Stegmayr et al. halten hierfür die Etablierung und Dateneingabe in spezielle Register für sinnvoll und lohnenswert (54). Mit ihnen lässt sich die Qualität von Indikationen, Effektivität, etc. auswerten und vergleichen (54). Auch lassen sich mit einem speziellen, nationalen Register regionale Unterschiede ermitteln und Möglichkeiten finden, die zu einer Reduktion unerwünschter Nebenwirkungen und damit zu einer erhöhten Patientensicherheit resultieren führen könnten (54).

2.3 Ziel dieser Dissertation

Obwohl die Zahl der TA-Anwendungen bei Kindern und Jugendlichen in den letzten Jahren gestiegen ist, existieren derzeit nur wenige Studien, die die Effektivität und Sicherheit des Verfahrens, insbesondere bei dieser speziellen Patientengruppe der Kinder und Jugendlichen, untersuchen. Die Ausführungen im Kapitel 2.2 verdeutlichen, dass weitere Untersuchungen des Verfahrens vor allem im pädiatrischen Bereich notwendig sind, um die Wirksamkeit der Behandlung zu beleuchten.

Diese Dissertation setzt an diesem Punkt an und untersucht Indikationen, Verträglichkeit sowie Effektivität der TA und zielt somit auf die Schaffung weiterer Grundlagen zur Erarbeitung und Verbesserung von Handlungsempfehlungen für den Einsatz der TA bei Kindern und Jugendlichen ab. In dieser Dissertation wurde ein multizentrischer Ansatz gewählt, um auch Gemeinsamkeiten und Unterschiede zwischen den Zentren erfassen und auswerten zu können.

3 Methodik

Im Rahmen dieser Dissertation wurden Daten von TA-behandelten Kindern und Jugendlichen im Alter von 0 bis einschließlich 18 Jahren aus den kindernephrologischen Abteilungen der Charité Universitätsmedizin Berlin (Zeitraum 2008-2018), des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf (Zeitraum 2008-2018) und des Universitätsklinikums Heidelberg (2014-2018) erhoben. Als Methode zur Auswertung der Daten wurde hierbei die retrospektive Datenanalyse gewählt.

Zur Beantwortung der Fragestellung zu Effektivität und Sicherheit einer TA-Anwendung bei Kindern und Jugendlichen wurden zunächst die Patientendaten erfasst. Dabei wurden gezielt Daten zu patientenspezifischen Charakteristika (Krankheitsbild, körperlicher Zustand) und Details der TA-Behandlung (Behandlungszeitplan, Substitutionslösungen und Antikoagulation) erhoben. Weiterhin wurden der Gesundheitszustand nach TA-Behandlung sowie Komplikationen einschließlich unerwünschter Nebenwirkungen bzgl. der TA-Behandlung erfasst. Anschließend erfolgte eine statistische Analyse mittels SPSS. Die Ergebnisse dieser Arbeit wurden im Anschluss mit Ergebnissen aus der bisher publizierten Literatur verglichen.

3.1 Literaturrecherche

Zur Identifizierung relevanter Studien zu PF und IA in der Pädiatrie wurden neben dem Bücherbestand der medizinischen Bibliothek des Campus Virchow (Charité Universitätsmedizin Berlin) auch wissenschaftliche Datenbanken (Pubmed, WebofScience, Springerlink sowie das Bibliotheksportal Primo der FU Berlin) durch eine gezielte Stichwortsuche hinzugezogen.

Die Recherche erfolgte im Zeitraum von Dezember 2018 bis Juni 2020. Ebenso wurden geprüft, ob Aufsätze, Buchkapitel oder komplette Bücher, die nicht im Netz der Charité Universitätsmedizin Berlin zur Verfügung standen, über die Fernleihoption zur Verfügung standen, um auch nicht-digitalisierte Studien einschließen zu können.

Dabei wurden Studien in deutscher Sprache mit den Stichworten „Apherese“, „Plasmapherese“, „Immunadsorption“, „Pädiatrie“, „Kinder“ sowie in englischer Sprache mit den Schlagwörtern „Apheresis“, „Immunoadsorption“, „Plasmapheresis“, „Children“, „pediatric“ gesucht. In ausgewählten Studien wurde außerdem das Literaturverzeichnis nach weiteren Quellen untersucht.

Studien, die nicht in deutscher oder englischer Sprache zur Verfügung standen, wurden nicht berücksichtigt.

3.2 Datenerhebung und Auswertung

Begonnen wurde die Datenerhebung in den kindernephrologischen Abteilungen der drei Standorte (Charité Universitätsmedizin Berlin, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Universitätsklinikum Heidelberg) im Juni 2018 und wurde im April 2019 abgeschlossen. Dabei könnten Daten von insgesamt 183 pädiatrischen Patient*innen im Alter von 0 bis zum vollendeten 18. Lebensjahr gewonnen werden. 59 Patient*innen davon aus dem Standort Charité Universitätsmedizin Berlin, 87 Patient*innen aus dem Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf und 37 Patient*innen aus dem Universitätsklinikum Heidelberg.

Zur Erhebung der Daten wurden analoge sowie digitale Patient*innenakten gesichtet. Berlin und Heidelberg setzten dabei auf das digitale Patientenverwaltungssystem von SAP (Systeme, Anwendungen und Produkte in der Datenverarbeitung Deutschland SE & Co. KG) und Hamburg auf Soarian (Siemens AG).

Vor allem Aphereseprotokolle, Laborberichte, Arztbriefe, Befundberichte aus der Mikrobiologie sowie Pflegeberichte wurden auf verwertbare Daten aus der Patient*innenakte durchsucht. Alle Patient*innen hatten der Verarbeitung ihrer Krankendaten im Rahmen der Erstbehandlung zugestimmt. Die Ethikkommissionen der Charité Universitätsmedizin Berlin, des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf sowie des Universitätsklinikums Heidelberg haben dem Untersuchungsvorhaben ebenfalls zugestimmt.

Die Auswertung erfolgte unter Einhaltung der Datenschutzrichtlinien. Die Daten wurden pseudonymisiert erfasst, wodurch Rückschlüsse auf die Identität der Patient*innen nur durch die Erhebenden möglich sind. Die Datenverarbeitung beschränkte sich auf die im Kapitel 3.3 erläuterten Parameter. Zur weiteren Verarbeitung wurden die Daten tabellarisch mit Excel (Microsoft Office 365) zusammengetragen. Fehlende Werte wurden dabei als „-999“ definiert und notiert, um eventuelle Verzerrungen bei den statistischen Auswertungen zu vermeiden. Zur statistischen Datenanalyse wurde das Programm SPSS (Statistical Package for the Social Sciences, IBM Version 25) verwendet.

Um die Daten mit SPSS auswerten zu können wurden Variablen benannt sowie deren Skalenniveau bestimmt. Entsprechend der Möglichkeiten des Skalenniveaus wurden dann deskriptive, statistische Kalkulationen durchgeführt und entsprechende Grafiken erstellt. Dabei wurden für metrische Variablen Mittelwert, Median, Minimum und Maximum berechnet. Die Daten wurden zudem auf Ausreißer getestet. Die nominalen Variablen wurden prozentual ausgewertet. Die Datenauswertung wurde in Medianwerten und Ranges angegeben. Anschließend fand eine Sichtung der Ergebnisse sowie eine Überprüfung auf Plausibilität und fehlende Werte statt.

Zudem erfolgte eine statistische Prüfung auf Signifikanz der Zusammenhänge. Zu diesem Zwecke wurden vorhandene metrische Daten (z.B. Laborparameter) auf Normalverteilung mittels Shapiro-Wilk-Test getestet. Anschließend wurde bei normalverteilten, verbundenen Variablen durch den „T-Test für verbundene Stichproben“ auf signifikante Unterschiede getestet. Bei verbundenen nicht normalverteilten Variablen kam der „Wilcoxon-Test“ zur Anwendung. Bei nominalen, unverbundenen Variablen erfolgte die Testung durch den „ χ^2 -Test“ (Komplikationen je Krankenhaus, Komplikationen je Substitutionslösung).

Hauptaugenmerk bei der Auswertung galt dem ersten Behandlungszyklus, da nur wenige Patient*innen mehr als einem Zyklus unterzogen wurden. Ein Zyklus wurde dabei als Zeitraum definiert, in dem mehrere TA-Prozeduren in einem individuell festgelegten Abstand durchgeführt wurden, bis zur Entlassung der Patient*innen. Diese Information wurde den vorhandenen Arztbriefen sowie den Behandlungsprotokollen entnommen.

Die Fahrt- und Unterkunftskosten, die im Rahmen der Erhebung entstanden sind, wurden durch die Gesellschaft für pädiatrische Nephrologie e.V. finanziert. Diese Tatsache hatte zu keiner Zeit einen Einfluss auf das Forschungsvorhaben oder die vorgenommenen Auswertungen der vorliegenden Studie.

3.3 Ein- und Ausschlusskriterien für die Datenauswahl

Zu den Einschlusskriterien gehören Patient*innen bis einschließlich 18 Jahren, die im Zeitraum von 2008 bis 2018 IA oder PF in den kindernephrologischen Abteilungen der Charité Universitätsmedizin Berlin (Zeitraum 2008-2018), des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf (Zeitraum 2008-2018) und der Universitätsklinik Heidelberg (2014-2018) behandelt wurden. Ausschlusskriterien waren eine fehlende Dokumentation, Patient*innen die älter als 18 Jahre waren oder eine fehlende Einwilligung.

3.4 Erfasste Variablen

Bei den erfassten Daten handelt es sich um Angaben zu individuellen Patient*inneneigenschaften, Indikationen, Eigenschaften der Behandlungsmethode, Komplikationen einschließlich dem Auftreten unerwünschter Nebenwirkungen sowie Medikation und Laborwerte der mit TA behandelten Patient*innen, die mit dem Ziel dieser Dissertation assoziiert sind. Diese werden im Folgenden näher beschrieben.

3.4.1 Eigenschaften der Patient*innen

Um die Eigenschaften der Patient*innen hinsichtlich ihrer Konstitution zum Zeitpunkt des Behandlungsbeginns zu ermitteln, wurden die in Tabelle 3 dargestellten Parameter erhoben. Diese wurden jeweils aus den Aufnahmedaten der*des Patient*in vor erster TA ermittelt.

Tabelle 3: Erhobene Parameter zu Eigenschaften der Patient*innen.

Kategorie	Parameter
Eigenschaften der Patient*innen	Geburtsdatum
	Geschlecht
	Größe
	Gewicht
Vitalparameter	Systolischer Blutdruck
	Puls
	Sauerstoffsättigung
	Körpertemperatur
	Gewichtsverlust
Einweisungsdetails	Medizinische Fachabteilung
	Erkrankung/Syndrom

3.4.1.1 Berechnung von Perzentilen

Einige Variablen sind bei Kindern und Jugendlichen altersabhängig, heterogen und statistisch nicht normalverteilt. Hierzu gehören unter anderem der Body-Mass-Index (BMI, Kapitel 3.4.1.2) und der Blutdruck (Kapitel 3.4.1.3) sowie die glomeruläre Filtrationsrate (Kapitel 3.4.4). Diese verändern sich im Laufe des Wachstums nicht linear, sondern altersspezifisch (55).

Um die dadurch sehr heterogenen und nicht normalverteilten Werte der hier untersuchten Studienkohorte (n=183) miteinander vergleichbar zu machen, war es notwendig, charakteristische, valide altersspezifische Referenzperzentile von der allgemeinen Bevölkerung hinzuzuziehen. Zu diesem Zwecke wurden in dieser Dissertation die vom Robert-Koch-Institut (RKI) veröffentlichten Referenzperzentile der Kinder- und Jugendgesundheitssurvey-Studie, kurz KiGGS-Studie (56) verwendet. Diese spiegeln die typische Verteilung einer bundesweiten, repräsentativen Kohorte von 17.641 Kindern und Jugendlichen im Alter von 0-17 Jahren der Jahre 2003 bis 2006 wieder: Die RKI-Daten wurden in 167 deutschen Studienzentren erhoben.

Berechnet wurden die jeweiligen Perzentile der*des Patient*in mit Hilfe der sogenannten LMS-Methode, bei der sich aus den Werten x (individueller Wert des/der Patient*in), L, M und S für ein gegebenes Alter jedes Perzentil berechnen lässt. Die Buchstaben L, M und S stehen für die drei Parameter Schiefe (L), Median (M; also 50. Perzentil) und Variationskoeffizient (S), welche den Referenzperzentilen und Tabellen des KiGGS-Studie entnommen werden können (56).

Mit Hilfe dieser Parameter können die nicht-normalverteilten Werte einer Variable x (z. B. BMI, Blutdruck und weitere) in sogenannte z-Scores umgerechnet werden, welche auch als Standardabweichungs-Scores bezeichnet werden (56). Der Wert x entspricht dabei dann dem Individualwert des Kindes oder Jugendlichen. Mittels dieser Kenndaten ist es möglich, bei Kindern und Jugendlichen altersspezifische Werte zu berechnen und so miteinander zu vergleichen. Dazu werden die jeweiligen z-Scores der Individuen mit folgender Formel berechnet:

$$z = ((x/M)^L - 1) / (S \times L) \quad \text{für } L \neq 0 \text{ bzw.}$$

$$z = 1/S \times \ln(x/M) \quad \text{für } L = 0$$

Aus: KiGGS-Studie 2014 (56)

Negative z-Scores entsprechen Perzentilen unter dem Median und positive denen über dem Median. Es besteht eine direkte Beziehung zwischen Perzentilen P und z-Scores (siehe Tabelle 4).

Tabelle 4: Zusammenhang zwischen z-Score und Perzentile (modifiziert nach (56)).

z-Score	Perzentil
0	Median
±0,674	P25 bzw. P75
±1	P16 bzw. P84
±1,282	P10 bzw. P90
±1,645	P5 bzw. P95
±1,881	P3 bzw. P97
±2	P2,3 bzw. P97,7
±2,326	P1 bzw. P99
±3	P0,13 bzw. P99,87
±3,090	P0,1 bzw. P99,9

Ein Kind, welches z.B. mit seinem individuellen Messwert um eine Standardabweichung nach unten (-1) bzw. oben (+1) abweicht, liegt im Bereich des 84. bzw. 16. Perzentils der Referenzgruppe. Für den Klinikalltag sind für die Behandelnden auch entsprechende Hilfswerkzeuge zur Berechnung der Perzentil-Werte verfügbar, so z.B. der Internetrechner www.pedz.de, welcher auch als App für Smartphones zur Verfügung steht (57).

3.4.1.2 Berechnung des BMI

Um den BMI der Kohorte auch trotz wachstumsphysiologischer Prozesse miteinander vergleichen zu können, wurden zwei rechnerische Schritte unternommen. Zum einen wurde das Verhältnis von Körpergewicht zum Quadrat der Körpergröße der*des Patienten*in berechnet (56). Dieser hat kg/m^2 als Einheit ($\text{BMI} = \text{Gewicht [kg]} / (\text{Größe [m]}^2)$).

Anschließend wurde der z-Score berechnet. Die dazu benötigten altersspezifischen L-, S- und M-Werte wurden aus den Tabellen der KiGGS-Studie entnommen.

Kindern und Jugendliche gelten ab Überschreiten des 90. BMI-Perzentils als übergewichtig, ab dem 97. Perzentil als adipös und ab dem 99,5 Perzentil als an extremer Adipositas leidend (siehe Tabelle 5). Einzusehen sind die Wachstumskurven auch in den Leitlinien der Arbeitsgemeinschaft Adipositas im Kindes- und Jugendalter (58).

Tabelle 5: Definition von Über- bzw. Untergewicht im Kindes- und Jugendalter (modifiziert nach (58, 59)).

BMI-Perzentile	Definition
< 3. Perzentile	Extremes Untergewicht
< 10. Perzentile	Untergewicht
50. Perzentile	Altersmedian
> 90. - 97. Perzentile	Übergewicht
> 97. - 99,5. Perzentile	Adipositas
> 99,5. Perzentile	Extreme Adipositas

3.4.1.3 Berechnung des systolischen Blutdrucks

Auch die systolischen Blutdruckwerte der Patient*innen wurde mit der LMS-Methode berechnet, um einen z-Score für den Bluthochdruck zu ermitteln und diesen mit altersspezifischen Referenzwerten hinsichtlich des Vorliegens eines Bluthochdrucks auszuwerten.

Die Deutsche Gesellschaft für pädiatrische Kardiologie empfiehlt hierzu ebenfalls die Verwendung der Referenzwerte der KIGGS-Studie (61). Die KiGGS-Studie erfasste jedoch keine systolischen Werte für Kinder unter (<) 3,5 Jahren, da für diese Altersgruppe zu wenig Daten vorlagen (56). Aus diesem Grund gingen in dieser Dissertation zur Berechnung des z-Scores mit der LMS-Methode die L-, M- und S-Werte für diese Kinder mit den Werten von Kindern „ab 3,5 Jahren“ ein. Die Formel zur z-Score-Berechnung des systolischen Blutdrucks kann Tabelle 6 entnommen werden.

Tabelle 6: Berechnung des z-Scores für den systolischen Blutdruck bei Kindern und Jugendlichen (modifiziert nach (56)).

Berechnung des systolischen Blutdrucks	
RR Systole Jungen	
z-Score $z = (x : M - 1) : S$	
wobei S der Tabelle des RKI entnommen werden muss und $M = 54,22924 + 0,90280 \cdot \text{Alter} + 0,02825 \cdot (\text{Alter} - 10)^2 + 0,52654 \cdot z\text{Größe}$	
RR Systole Mädchen	
z-Score $z = 1/0,07631 \times \ln(x/M)$	
wobei $M = e^{xp \{4,163 + 0,01409 \cdot \text{Alter} + 0,003363 \cdot (\text{Alter} - 10)^2 + 0,003189 \cdot \text{Größe} - 0,00007603 \cdot \text{Größe} \cdot \text{Alter} - 0,00001816 \cdot \text{Größe} \cdot (\text{Alter} - 10)^2\}}$	

Die Berechnung erfolgt geschlechts- sowie altersspezifisch. X entspricht dem individuellen Wert des Kindes oder Jugendlichen und M dem altersspezifischen Median. Der Variationskoeffizient S für Jungen wurde der Tabelle der KiGGS-Studie entnommen.

In nationalen und internationalen Leitlinien wird die Hypertonie bei Kindern und Jugendlichen als ein persistierender Blutdruck oberhalb der 95. Perzentile definiert, siehe Tabelle 7 (61,62). Werte oberhalb der 99. Perzentile sprechen für eine Grad II Hypertonie. Zwischen 90. und 95. Perzentile spricht man von einem hochnormalen Blutdruck, welcher als Risikofaktor für eine Hypertonie gilt (61).

Tabelle 7: Definition der Hypertonie (modifiziert nach (61)).

RR-Perzentile	Defintion
< 90. Perzentile	Normaler Blutdruck
90.-94. Perzentile	Hoch normal
95. bis (99. Perzentile + 5 mmHg)	Hypertonie 1°
> 99. Perzentile + 5 mmHg	Hypertonie 2°
Bisher nicht definiert	Hyperonie 3°

3.4.2 Durchführung und technische Details der Behandlung

Um die TA zu analysieren, wurden Behandlungsprotokolle, Arztbriefe, Befund- und Pflegeberichte gesichtet, die in Tabelle 8 gezeigten Parameter zu erheben und auszuwerten. Alle TA wurden von der kindernephrologischen Abteilung der jeweiligen Universitätskliniken durchgeführt.

Tabelle 8: Erhobene und analysierte Parameter zu Durchführung und technischen Details der TA (ZVK= Zentraler Venenkatheter; PVK= Peripherer Venenkatheter; AV-Fistel= Arteriovenöse Fistel).

Kategorie	Parameter
TA-Details	Startdatum des Behandlungszyklus
	Enddatum des Behandlungszyklus
	Anzahl Prozeduren pro Zyklus
	Zyklusdauer
	Art der Behandlung (PF/IA)
	Art des Antikoagulanz
	Art der Substitutionsflüssigkeit (FFP, HA, Beides)
	Menge ausgetauschtes Plasmavolumen
Technische Details	Art des Gefäßzugangs (ZVK, PVK, AV-Fistel)
	Gerätetyp
Komplikationen	Art der Komplikation
	Datum der Komplikation
	Konsequenzen der Komplikation
	Anzahl der Sitzungen mit Komplikationen

Bei der Erfassung des jeweils ausgetauschten Plasmavolumens ist zu berücksichtigen, dass Kinder - je jünger sie sind - im Gegensatz zu Erwachsenen einen höheren Anteil an extrazellulärem Wasser haben (55). Um die dadurch sehr heterogenen Werte dieser Kohorte vergleichbar zu machen, wurde als Normierung ein Quotient aus ausgetauschtem Plasmavolumen in ml pro Kilogramm Körpergewicht (KgKG) gebildet.

3.4.3 Erhobene laborchemische Parameter

Es wurden ebenfalls Befundberichte der Blut-, Urin-, Mikrobiologie- sowie Liquoruntersuchungen der Patient*innen auf laborchemische Parameter ausgewertet. Zu diesem Zwecke wurde sowohl in den digitalen als auch in den analogen Patientenakten nach Informationen recherchiert.

Dokumentiert wurden dabei die in Tabelle 9 aufgeführten Laborwerte zum Zeitpunkt vor Behandlungsbeginn sowie für das Labor nach der letzten Prozedur (bis zu 7 Tage danach) des TA-Zyklus. Letzteres wurde erhoben, sofern ein konkreter Tag angegeben war (z.B. in Behandlungsprotokollen notiert).

Tabelle 9: Erhobene laborchemische Parameter

Kategorie	Parameter
Entzündungswerte	Leukozyten IgG CRP (C-reaktives Protein)
Kleines Blutbild	Hb (Hämoglobin) Hkt (Hämatokrit) Erythrozyten
Gerinnungswerte	Thrombozyten PTT (Partielle Thromboplastinzeit) INR (International normalized ratio) Fibrinogen
Nieren- und Leberwerte	eGFR nach Schwartz Albumin AST (Aspartat-Aminotransferase) ALT (Alanin-Aminotransferase) gGT (Gamma-Glutamyltransferase)

Beim C-reaktiven Protein (CRP) ist anzumerken, dass standortspezifisch die vom Labor festgelegten Untergrenzen als definierter „Normalwert“ in die Berechnung einfließen: Die Charité Universität Berlin setzte seine Grenze als „Normales CRP“ auf $<0,3\text{mg/l}$, das Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf auf $<5\text{mg/l}$ und das Universitätsklinikum Heidelberg arbeitete mit einem CRP von $<2\text{mg/l}$ als normalwertig.

3.4.4 Berechnung der glomerulären Filtrationsrate

Zur Abschätzung der Nierenfunktion wurde die glomeruläre Filtrationsrate (GFR) ermittelt. Für Kinder und Jugendliche unter 18 Jahren erfolgte die Berechnung der eGFR („e“ steht hierbei für das englische „estimated“, zu Deutsch „geschätzt“) nach Schwartz (1).

Die eGFR bietet den Vorteil, anhand von Körpergröße und Serum-Kreatinin bei Kindern und Jugendlichen die GFR ohne Geschlechtskoeffizienten abschätzen zu können (63). Da die eGFR hierbei urinunabhängig abgeschätzt wird (1), bietet sie gerade bei kleinen Kindern einen großen Vorteil.

Wie Tabelle 10 zeigt, beträgt die GFR bei Neugeborenen im Mittel $18\text{ ml/min/1,73 m}^2$ und steigt erst in den ersten beiden Lebensjahren auf die normierte GFR des Erwachsenenalters ($90 - 140\text{ ml/min/1,73 m}^2$) an (64).

Tabelle 10: Normwerte GFR im Kindes- und Jugendalter. Angegeben ist der Median und die Standardabweichung in ml/min. $\times 1,73 \text{ m}^2$ nach Alterseinteilung. Frühgeborene (29–34 SSW) (modifiziert nach (65)).

Alter	GFR im Median
Frühgeborene: Bis 1. Woche	15,3 \pm 5,6
Frühgeborene: 2.–8. Woche	28,7 \pm 13,8
Frühgeborene: > 8. Woche	51,4
Reifgeborene: Bis 1 Woche	41 \pm 15
Reifgeborene: 2.-8. Woche	66 \pm 25
Reifgeborene: > 8 Wochen	96 \pm 22
2–12 J.	133 \pm 27
13–21 J.(weibl.)	140 \pm 30
13–21 J.(männl.)	126 \pm 22

Die Formel zur Berechnung der eGFR nach Schwartz aus (63) lautet:

$$\text{eGFR nach Schwartz (ml/min/1,73 m}^2\text{)} = 0,55 \times \text{Größe (cm)}/\text{Serumkreatinin (mg/dl)}$$

Tabelle 11 zeigt die Einteilung der Nierenfunktionseinschränkungen, wobei von einer chronischen Niereninsuffizienz ab einer GFR von <80 % der Altersnorm ausgegangen wird (66).

Tabelle 11: Einteilung des Grades der Nierenfunktionseinschränkung bei Kindern und Jugendlichen anhand der GFR (modifiziert nach (67)).

Grad	Beschreibung	GFR (ml/min/1.73 m²)
1	Nierenschaden mit normaler oder erhöhter GFR	>90
2	Nierenschaden mit milder Reduktion der GFR	60–89
3	Moderate Reduktion der GFR	30–59
4	Hochgradige Reduktion der GFR	15–29
5	Nierenversagen	<15

Bei der Berechnung der eGFR nach Schwartz wurden Ergebnisse mit einem Werte >200 ml/min/1,73m² als Ausreißer bewertet.

3.4.5 Immunsuppressive bzw. immunmodulierende Medikation

Erfasst wurde die immunsuppressive bzw. immunmodulierende Medikation. Unterschieden wurde dabei in Basismedikation, Prämedikation vor Behandlungsbeginn sowie verabreichte Medikamente während der laufenden Behandlung. Die einzelnen Parameter wurden in Tabelle 12 aufgeschlüsselt.

Tabelle 12: Immunsuppressive bzw. immunmodulierende Medikation, aufgeschlüsselt in Basis-, Prämedikation und Medikamentengabe während der laufenden Prozedur.

Zeitpunkt der Gabe	Medikament
Basismedikation	Steroide
	Cyclosporin A/Tacrolimus
	Immunglobuline
	Mycophenolat
	Rituximab
	Cyclophosphamide
	Azathioprin
	Andere
Prämedikation	Steroide
	Antihistaminika
	Antiemetika
Medikation während Behandlung	Steroide
	Cyclosporin A/Tacrolimus
	Immunglobuline
	Mycophenolat
	Rituximab
	Cyclophosphamide
	Azathioprin
	Andere

3.5 Limitationen der Arbeit

Limitationen der vorliegenden Arbeit liegen vor allem im retrospektiven Setting. So konnten nur jene Datensätze analysiert werden, die zum Zeitpunkt der Erhebung zu Verfügung standen. Die Auswahl der Datensätze basierte auf einer je Zentrum unterschiedlichen Patient*innenliste, anhand derer die Daten entweder physisch oder digital zusammengetragen wurden.

Insbesondere bei nicht-digitalen Akten der Patient*innen waren die Informationen zum Teil unvollständig, da z.B. Laborberichte nicht vorlagen. Von einer vorab ermittelten Behandlungskohorte von 207 Patient*innen konnten deshalb nur 183 Fälle bei der Auswertung berücksichtigt werden.

Aus der kindernephrologischen Abteilung der Charité Universitätsmedizin Berlin wurden 59 von 73 dokumentierten Patient*innen (Behandlungszeitraum: 2008-2018) eingeschlossen. Aus dem Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf entsprachen 87 von 99 Patient*innen (Behandlungszeitraum: 2008-2018) den Einschlusskriterien. 37 von 49 Patient*innen erfüllten die Einschlusskriterien für die Patient*innen aus dem Universitätsklinikum Heidelberg (Behandlungszeitraum: 2014-2018).

4 Ergebnisse

Im Folgenden werden die Ergebnisse der statistischen Auswertung der 183 Patient*innen aus den kindernephrologischen Abteilungen der Charité Universitätsmedizin Berlin, des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf und des Universitätsklinikums Heidelberg vorgestellt, die im Zeitraum vom 2008 bis 2018 einer Behandlung mit TA unterzogen wurden. Erläutert werden hierbei die Auswertungsergebnisse der vorab im Methodenteil aufgeführten Variablen zu Kohorteneigenschaften, zugrundeliegenden Indikationen, Behandlungsdaten sowie zum Behandlungserfolg und zur Verträglichkeit der TA. Dabei werden die Werte als Anzahl n in % (Prozent) sowie Median einschließlich [Minimalwert; Maximalwert] dargestellt.

4.1 Patient*inneneigenschaften der Studienpopulation

Bei den in dieser Kohorte behandelten pädiatrischen Patient*innen handelte es sich um Kinder und Jugendliche, die bei Beginn der ersten Behandlung im Median 10,34 Jahre [0,00;17,97] alt waren. Das Geschlechterverhältnis lag ausgeglichen bei 50,3 % (n=92) weiblichen sowie 49,7 % (n=91) männlichen Patient*innen.

Zur körperlichen Konstitution lässt sich feststellen, dass die Patient*innen im Median des BMI auf der 51. Perzentile [1;99] lag, bei im Median der 35. Körpergrößenperzentile [1;99] und der 34. Körpergewichtsperzentile [1;99]. Sieben Patient*innen verzeichneten laut Dokumentation einen Gewichtsverlust in den letzten Monaten vor Behandlungsstart.

Der z-score des systolischen Blutdruckes betrug bei Mädchen im Mittel 0,87 (entspricht 75. bis 84. Perzentile). Der Median des z-Scores lag bei 1,12 [-7,22;6,29 (entspricht 85. bis 90. Perzentile)]. Bei den Jungen lag der z-Score des systolischen Blutdruckes im Mittel bei 1,22 (entspricht 85. bis 90. Perzentile). Im Median hatten die Patienten einen z-Score des systolischen Blutdruckes von 0,72 [-2,84;6,94 (entspricht 75. bis 84. Perzentile)]. Die durchschnittliche Sauerstoffsättigung lag bei männlichen und weiblichen Patient*innen bei 99 % [88;100].

Bei 23 behandelten Personen wurde vor Behandlungsbeginn bei der Körpertemperaturmessung Fieber (definiert als eine Körpertemperaturerhöhung über 38°C (68)) festgestellt. Durchschnittlich betrug die Körpertemperatur im Mittel 37°C [35,5;39,9]. Bei 47,5 % (n=87) der Fälle lag keine Dokumentation der Körpertemperatur vor.

4.2 Fachabteilungen und Indikationen der Patient*innen

Die indikationsstellende medizinische Fachabteilung konnte bei 162 Patient*innen erfasst werden. Wie in Abbildung 3 dargestellt, stellt die Nephrologie die häufigste indikationsstellende Fachrichtung dar, gefolgt von Neurologie, Gastroenterologie, rheumatologischen Fachabteilungen und Hämatologie. Rund 5 % der behandelten Patient*innen unterlagen als unter „Andere Fachrichtung“ zusammengefassten Abteilungen. Zu diesen zählten die interdisziplinäre Intensivstation (Patient*innen B45, B56), die Pneumologie/Immunologie (Patient*innen B53 B57 HA040) und die Onkologie (Patient HA004). In 11,5 % (n=21) der Fälle konnte die einweisende Fachrichtung nicht ermittelt werden.

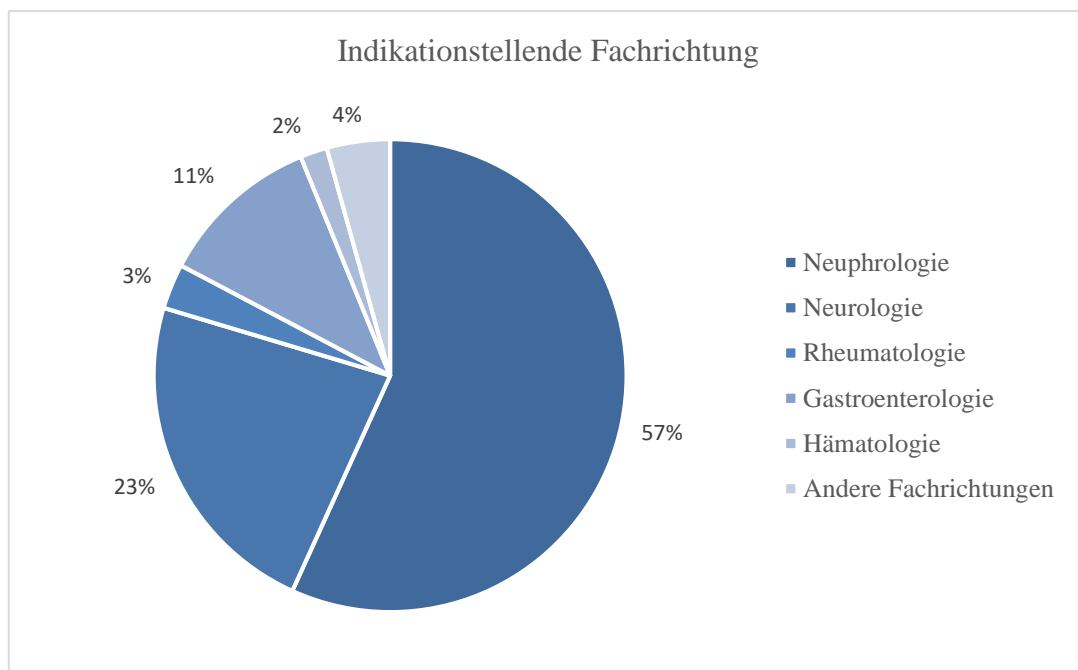


Abbildung 3: Prozentuale Verteilung der Fachrichtungen, die eine Indikation für TA stellen.

In den folgenden Abschnitten werden die Krankheitsbilder und Syndrome je nach Fachabteilung aufgeführt. Das hämolytisch-urämische Syndrom mit 20,0 % (n=34), die antikörpervermittelte Transplantatabstoßung mit 9,4 % (n=16) sowie die Enzephalitis mit 8,8 % (n=15) zählten zu den häufigsten Indikationen.

4.2.1 Nephrologische Krankheitsbilder der Kohorte

Mit 57 % (n=92) zählt die nephrologische Fachabteilungen in dieser Kohorte zu den Hauptanwender*innen der TA. 20 % (n=34) der pädiatrischen Patient*innen wurden dieser Prozedur auf Grund eines hämolytisch-urämischen Syndroms (HUS) unterzogen. Des Weiteren stellte das steroidresistente nephrotische Syndrom / FSGS nach NTX 45,3 % (n=9) und die rapid-progressive Glomerulonephritis mit 3,5 % (n=6) eine Indikation für die Behandlung mit TA dar. Die Behandelnden entschieden sich zudem auch bei der IgA-Nephropathie / Purpura-Schönlein-Henoch-Nephritis mit 1,2 % (n=2) für eine TA-Anwendung. 2,4 % (n=4) der Fälle wurden als „Nephrologisch: Andere“ zusammengefasst. Hierzu zählen:

- Akutes Nierenversagen (Patientin B12, Patientin HA019, Patient HA083) und
- C3-Glomerulonephritis (Patientin HA087).

4.2.2 Neurologische Krankheitsbilder der Kohorte

In den neurologischen Fachabteilungen entschieden sich die Behandelnden vor allem bei Patient*innen mit Enzephalitis für die Anwendung einer TA. Die Enzephalitis stellt einen Anteil von 8,8 % (n=15) der gesamten Erkrankungen der Kohorte. Auch beim Guillain-Barré-Syndrom mit 34,7 % (n=8), der Multiplen Sklerose mit 3,5 % (n=6) sowie bei Myasthenia Gravis mit 0,6 % (n=1) wurde die TA angewendet. Bei 5,3 % (n=9) der Patient*innen mit den als „Neurologisch: Andere“ zusammengefassten Indikationen kam die TA ebenfalls zur Anwendung. Hierzu zählen: FIRE-Syndrom (Febrile Infection Related Epilepsy Syndrome; zu Deutsch: Fieberhaftes infektiionsbedingtes Epilepsie-Syndrom; Patient B56), Kongenitales Myasthenie Syndrom (Patientin B58), Neuromyelitis Optica Spektrum Erkrankungen (Patientin HA012, Patientin HA010), Transverse Myelitis (Patient HA018), Chronisch inflammatorische, demyelinisierende Polyneuropathie (Patientin HEI009), Therapierefraktäres Opsoklonus-Myoklonus-Syndrom (Patientin HEI019), CRION (Chronic relapsing inflammatory optic neuropathy; Zu Deutsch: Chronisch rezidivierende entzündliche Optikusneuropathie, Patientinnen HEI035, HEI036).

4.2.3 Autoimmunerkrankungen der Kohorte

Lupus erythematodes mit 4,1 % (n=7), Thrombotisch-thrombozytopenische Purpura (TTP) mit 2,9 % (n=5), Vaskulitis mit 1,8 % (n=3) und Anti-Phospholipid-Syndrom mit 0,6 % (n=1) der Kohorte zählten zu den häufigsten Indikationen aus dem Kreis der Autoimmunerkrankungen. Fünf Fälle (2,9 %) wurden als "Autoimmunerkrankungen: Anderes" zusammengefasst. Hierzu zählen:

- Bickerstaff-Enzephalitis mit DD. Miller-Fisher-Syndrom (Patient B07),
- Autoimmune Polyendokrinopathie Typ 1 (Patientin B41),
- Mischkollagenose mit nekrotisierender Myositis (Patientin B46),
- juvenile Dermatomyositis (Patientin HA007),
- Rhabdomyolyse (Patientin HEI013).

4.2.4 Leberversagen

Bei 5,3 % (n=9) der untersuchten Fälle stellt das akute Leberversagen die Indikation zur TA dar.

4.2.5 Transplantation

9,5 % (n=16) der Fälle wurden auf Grund einer antikörpervermittelten Transplantatabstoßung einer Spenderniere bzw. -leber behandelt. Patient*innen, die im Rahmen einer AB0-inkompatiblen Organspende der TA unterzogen wurden, stellen 7,6 % (n=13) der Kohorte dar. 7,1 % (n=12) wurden als „andere transplantationsassoziierte“ Indikationen dokumentiert, hierzu zählen:

- Hypertroph-obstruktive Kardiomyopathie des Transplantats (Patient B68),
- Terminale Niereninsuffizienz bei Transplantatversagen (Patientin HA014),
- Transplantation ohne Angabe auf AB0-Kompatibilität: NTX (Patient*innen HA028, HA058, HEI005), LTX (Patient*innen HA049, HA066, HA074, HA081), HTX (Patientin HA062),
- Nierentransplantats-Dysfunktion bei thrombozytischer Mikroangiopathie (Patient HA037),
- Lebertransplantat mit IgM-Antikörpern (Patient HEI008).

4.2.6 Weitere Indikationen

2,9 % (n=5) der Indikationen für eine Therapie mit TA wurden als „weitere Indikationen“ zusammengefasst. Darunter fallen die Thalassämie (Patient B67, HEI017), das T-lymphoblastische Lymphom (Patient HA031), das multiple Organversagen bei Sepsis (Patient HA038) und die Progressive familiäre intrahepatische Cholestase (Patient A066).

4.2.7 ASFA-Klassifikationen

Tabelle 13 zeigt alle Krankheitsbilder der untersuchten Kohorte in ihrer Anzahl (n) und relativen Häufigkeit (in [%]) sowie zusätzlich auch die zuvor in Kapitel 2.2.1 beschriebenen Kategorien zur Behandlungsempfehlung der ASFA (26). In Tabelle 13 bedeuten:

- NK= Nicht klassifiziert; keine Angabe zu PF oder IA-Anwendung,
- UD=Unvollständige Dokumentation, daher keine Klassifikationsermittlung möglich,
- Kategorie I = Empfehlung als Erstlinientherapie,
- Kategorie II = Empfehlung als Zweitlinientherapie,
- Kategorie III = Individuelle Entscheidungsfindung,
- Kategorie IV = TA unwirksam oder schädlich und
- bei „—“ konnte auf Grund der fehlenden Angabe keine Klassifikation gemäß den Leitlinien gefunden werden (26).

In Referenz zu Kapitel 2.2.1 reichen die Einstufungen von Kategorie I (TA als Erstlinientherapie), II (TA als Zweitlinientherapie), III (Individuelle Entscheidungsfindung) bis hin zu Kategorie IV (TA unwirksam oder schädlich) (26).

Tabelle 13: Indikationen der untersuchten Patientenpopulation (angegeben in Anzahl n und Häufigkeit (%)) sowie ASFA-Kategorie und Handlungsempfehlung (modifiziert nach (26)).

Fachrichtung; Krankheitsbild/Syndrom	n (in %)	ASFA-Kategorie	Empfehlung für:
Nephrologie			
HUS (Faktor-H-Antikörper)/TTP	34 (20%)	I	PF/IA
IgA-Nephropathie/Purpura Schönlein-Henoch Nephritis	2 (1,2)	III	PF
RPGN	6 (3,5)	I (III)	PF
Steroidresistentes nephrotisches Syndrom; FSGS nach NTX	9 (5,3)	NK	--
Als andere zusammengefasste aus der Nephrologie			
Akutes Nierenversagen	3 (1,8)	NK	--
C3-Glomerulonephritis	1 (0,6)	NK	--
Neurologie			
Enzephalitis	15 (8,8)	I	PF/IA
Guillain-Barré-Syndrom	8 (4,7)	I	PF/IA
Multiple Sklerose (Akute Attacke/Rückfall)	6 (3,5)	II	PF/IA
Myasthenia gravis (Akut, Kurzzeitbehandlung)	1 (0,6)	I	PF/IA
Als andere zusammengefasste aus der Neurologie:			
Chronisch inflammatorische, demyelinisierende Polyneuropathie (IgG/IgA/IgM)	1 (0,6)	I	PF
Neuromyelitis optica-Spektrum Erkrankungen (NMOSD)	2 (1,1)	II	PF/IA
FIRE-Syndrom (Fieber-induzierte refraktäre epileptische Enzephalopathie)	1 (0,6)	NK	--
Kongenitales myasthenes Syndrom	1 (0,6)	II	PF
Transverse Myelitis	1 (0,6)	NK	--
Chronisch rezidivierende entzündliche Optikusneuropathie (CRION)	2 (1,1)	NK	--
Paraneoplastische neurologische Syndrome	1 (0,6)	III	PF/IA
Autoimmunerkrankungen			
Anti-Phospholipid Syndrom (CAPS)	1 (0,6)	I	PF
Lupus erythematodes	7 (4,1)	II	PF
TTP	5 (2,9)	I	PF
Vaskulitis (ANCA-Associated Cr \geq 5.7)	3 (1,8)	I	PF
Als andere zusammengefasste Autoimmunerkrankungen:			
Autoimmune Polyendokrinopathie Typ 1	1 (0,6)	NK	--
Bickerstaff-Enzephalitis DD Miller-Fisher Syndrom	1 (0,6)	NK	--
juvenile Dermatomyositis	1 (0,6)	IV	--
Mischkollagenose mit nekrotisierender Myositis	1 (0,6)	IV	--
Rhabdomyolyse	1 (0,6)	NK	--
Hepatologie			
Leberversagen	9 (5,3)	III	PF
Transplantationsbezogene Indikationen			
AB0-inkompatible Transplantation (TX)	13 (7,6)	I	PF
Antikörpervermittelte Rejektion nach TX	16 (9,4)	II	PF
Als andere zusammengefasste transplantationsbezogene:			
Herztransplantation (HTX) ohne AB0-Angabe	1 (0,6)	UD	--
Hypertroph-obstruktive Kardiomyopathie des TX	1 (0,6)	NK	--
Lebertransplantation (LTX) ohne AB0-Angabe	4 (2,3)	UD	--
LTX mit IgM-Antikörpern	1 (0,6)	III	PF
Nierentransplantation (NTX) ohne AB0-Angabe	3 (1,8)	UD	--
NTX-Dysfunktion bei thrombozytischer Mikroangiopathie	1 (0,6)	I	PF
terminale Niereninsuffizienz bei Transplantatversagen	1 (0,6)	I	PF
Weitere Indikationen			
multiple Organversagen bei Sepsis	1 (0,6)	III	PF
Progressive familiäre intrahepatische Cholestasis	1 (0,6)	NK	--
Thalassämie	2 (1,2)	NK	--
T-lymphoblastisches Lymphom	1 (0,6)	NK	--
Nicht dokumentiert	15		

Die TA wurde innerhalb der Studienpopulation bei 45 verschiedenen Diagnosen angewandt. Hinsichtlich der ASFA-Empfehlungen zur Anwendung einer PF oder IA lässt sich aus Tabelle 14 entnehmen, dass rund die Hälfte der Indikationen einer ASFA-Kategorie I entsprachen. In zwei Fällen (1,2 %) (Patientin HA007 mit juveniler Dermatomyositis und Patientin B46 mit Mischkollagenose mit nekrotisierender Myositis) entschieden sich die Behandelnden, eine Therapie mit TA bei einer ASFA-Kategorie IV anzuwenden. Auf Grund unvollständiger Dokumentation war bei 23 % (n=23) der Patient*innen die Kategorienzuzuordnung nicht möglich.

Tabelle 14: Prozentuale Darstellung der Indikationen hinsichtlich Verteilung der ASFA-Kategorien der Kohorte.

ASFA-Kategorie	% (n)	Empfehlung
I	57,1 (n=92)	Erstlinientherapie
II	16,8 (n=27)	Zweitlinientherapie
III	8,7 (n=14)	Individuelle Entscheidung
IV	1,2 (n=2)	Nicht wirksam oder schädlich
NK	16,2 (n=25)	Nicht klassifiziert
UD	n=23	Dokumentation fehlend
Gesamt	n=183	

4.3 Erster TA-Behandlungszyklus

Insgesamt wurden im dokumentierten Zeitraum 1528 TA-Prozeduren bei 183 Patient*innen durchgeführt. Bei 82 % (n=150) der Patient*innen wurde die Behandlung mit TA nach einem Behandlungszyklus abgeschlossen. Insgesamt wurden hierbei 1494 Sitzungen dokumentiert. Einige Patient*innen (n=33) erhielten im Erhebungszeitraum von 2008-2018 mehrere Zyklen mit jeweils mehreren Prozeduren.

Dieses Kapitel wird sich im Folgenden mit der Auswertung des ersten Behandlungszyklus beschäftigen. Auf den zweiten und weitere Behandlungszyklen geht das Kapitel 4.6 ein.

4.3.1 Verfahrensart und Substitutionslösungen

Wie in Abbildung 4 dargestellt, wurde in 84,8 % (n=1233) der Sitzungen eine PF durchgeführt. Am häufigsten wurde dabei FFP als Substitut verwendet.

Die IA wurde in 15,2 % (n=295) angewandt.

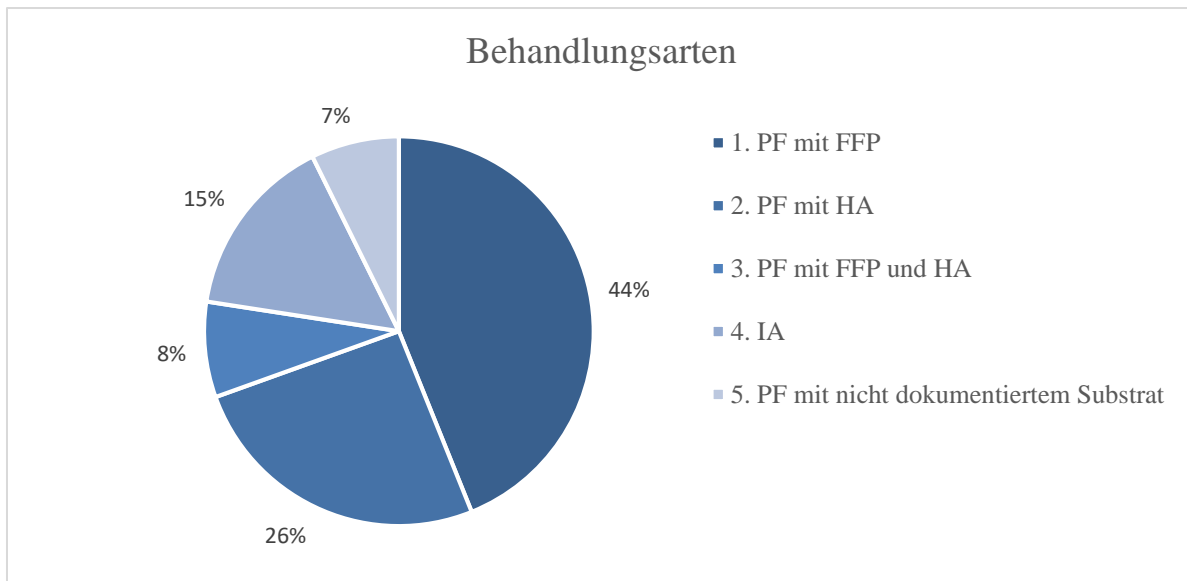


Abbildung 4: Prozentualer Anteil der Arten des TA-Verfahrens und der verwendeten Substitutionslösung.

4.3.2 Modalitäten der Prozeduren

Im Median erhielten die mit PF behandelten Patent*innen 5 [1;26] PF-Prozeduren pro Behandlungszyklus. Wurde eine IA als therapeutische Maßnahme gewählt, so erhielten die Kinder und Jugendlichen im Median 7 [1;12] Sitzungen pro Behandlungszyklus. Die Dauer der einzelnen Prozeduren lag bei der PF im Median bei 120 Minuten [20;350] und bei der IA im Median bei 120 Minuten [60;180]. Wie Abbildung 5 zeigt, wurden im Schnitt 61 ml/Kilogramm Körpergewicht [3,09;141,41] Blutplasma prozessiert.

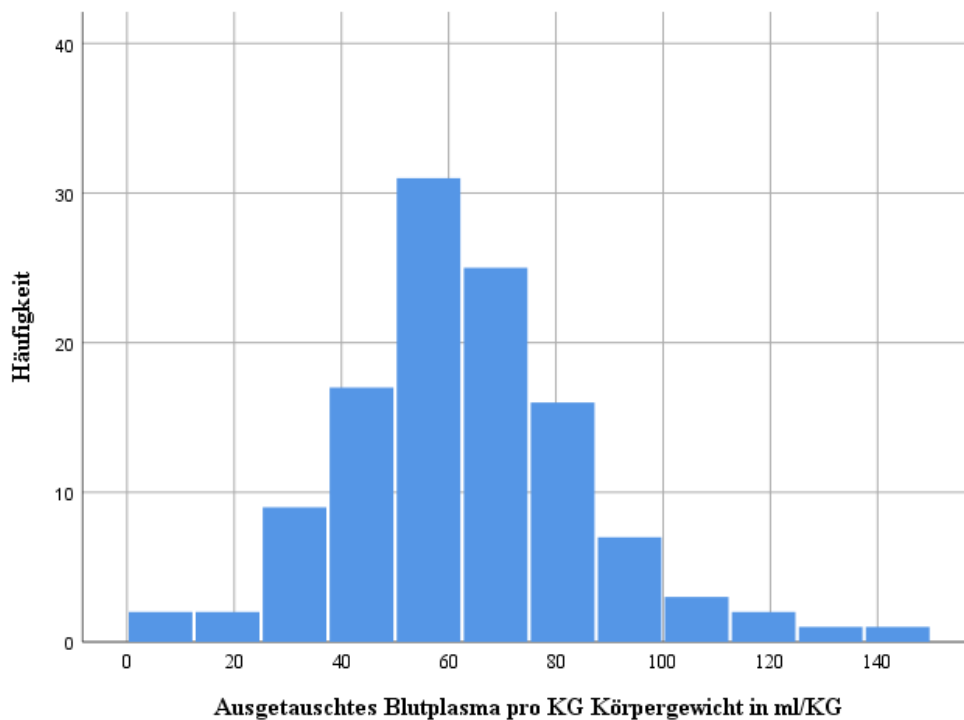


Abbildung 5: Prozessiertes Plasmavolumen pro Patient*in, angegeben in Milliliter pro Kilogramm Körpergewicht.

Als Antikoagulation wurde bei 90,1 % (n=119) der Patient*innen unfraktioniertes Heparin genutzt, 4,6 % (n=6) erhielten Citrat. 5,3 % (n=7) der Behandelten (B39, HA040, HA061, HA068, HA076, HA079, H090) erhielten keine Antikoagulation. Bei 54 Patient*innen ergab die Dokumentation keinen Aufschluss über die Art der Antikoagulation.

Wie aus Tabelle 15 zu entnehmen ist, erhielten rund je 1/3 der Patient*innen täglich oder jeden 2.-3. Tag eine TA. Eine Patientin (HA003) mit der Diagnose Lupus Erythematoses wurde mit PF (FFP sowie HA) jeweils im Abstand einer Woche behandelt. Acht Patient*innen (5,6 %) wurden nur einmalig der Prozedur unterzogen.

Tabelle 15: Behandlungsschemata der Patient*innen, angeben als Tages-Abstände zwischen den einzelnen TA-Prozeduren.

Häufigkeit der TA	% (n)
Einmalig	5,6 (8)
Täglich	27,3 (39)
Alle 1-2 Tage	12,6 (18)
Jeden 2. Tag	14,0 (20)
Alle 1-3 Tag	9,8 (14)
Alle 2-3 Tage	30,1 (43)
Einmal pro Woche	0,7 (1)
Nicht dokumentiert	40
Gesamt	183

Anpassungen des Behandlungsplanes wurden in 2,7 % (n=5) der Fälle vorgenommen. Bei 40 Patient*innen konnten die Abstände der einzelnen Behandlungen nicht ermittelt werden, da die Protokolle nicht verfügbar waren.

Unterschieden wurde zwischen einer akuten (bis zu 3 Monaten) und einer chronischen (über 3 Monate hinaus) Behandlungsanwendung. 97,8 % (n=179) wurden einer akuten Behandlung unterzogen. 2,2 % (n=4) wurden über mehr als 3 Monate mit TA behandelt, zu ihnen gehören:

- Patientin B11 (Atypisches HUS; Anti-Faktor-H-Ab pos.),
- Patientin B15 (Membranoproliferative Glomerulonephritis mit C3-Verbrauch),
- Patient B63 (Lupus erythematoses),
- Patient HEI001 (AB0-inkompatible Nierentransplantation).

82 % (n=150) der Patient*innen erhielten nur einen Behandlungszyklus. 33 Patient*innen erhielten einen erneuten Zyklus im Abstand einiger Monate bis Jahre während des erhobenen Zeitraumes. Diese Fälle werden im Kapitel 4.6 näher betrachtet.

4.3.3 Technische Ausrüstung

Bei den Apheresegeräten wurde die Octo Nova (Firma Diamed Medizintechnik GmbH) mit 62,0 % (n=49) am häufigsten genutzt. Zum Einsatz kamen außerdem in 19,9 % (n=15) der Fälle die BM25 (Baxter) und in 7,6 % (n=6) die Sigma (Firma Asahi/DIAMED®). In 9 Fällen (11,4 %) wurden andere Maschinen verwendet. Dabei handelte es sich unter anderem um folgende Geräte: PF 2000, PF 1000, Prismaflex, BM11, Prismaflow, OP 05 W, Optia sowie die Plasauto. Bei 56,8 % (n=104) konnte das technische Material anhand der vorliegenden Daten nicht erfasst werden.

Als Gefäßzugang erhielten 98,6 % (n=147) der Patient*innen einen zentralvenösen Katheter. Ein*e Patient*in (HA026; Steroidresistentes nephrotisches Syndrom) erhielt zur Durchführung einer IA einen peripheren Zugang und eine weitere Person (B11; Atypisches HUS mit Anti-Faktor-H-Ab pos.) wurde über eine AV-Fistel mit PF und FFP als Substitutionslösung behandelt. Bei 20,2 % (n=37) der Patient*innen ging die Art des Gefäßzuges nicht aus der Dokumentation hervor.

4.3.4 Laborchemische Parameter

Bei 96,2 % (n=176) der Patient*innen lag eine laborchemische Analyse vor Beginn der ersten Prozedur vor. Bei 3,8 % (n=7) der Patient*innen konnten hierzu keine Daten ermittelt werden.

Zum Zeitpunkt der letzten Prozedur (bis zu 7 Tage danach) standen bei 51,9 % (n=95) der Patient*innen ebenfalls Laborparameter zur Verfügung. Bei 48,1 % (n=88) wurde eine zweite Analyse nicht dokumentiert oder wurde außerhalb des definierten Zeitfensters durchgeführt.

Im Folgenden werden die im Rahmen dieser Dissertation erhobenen laborchemischen Parameter aufgeführt. Tabelle 16 zeigt die Auswertungen der Entzündungsparameter der Kohorte, bei denen sowohl vorher als auch nachher Werte vorhanden waren. Analysiert wurden Leukozytenzahl, IgG sowie des C-reaktiven Proteins (CRP).

Tabelle 16: Entzündungsparameter der Blutanalyse mit Vergleich der Werte bei erster (pre) und letzter (post) Prozedur (mit * gekennzeichnete Parameter sind normalverteilt).

		Leukozyten/nl pre	Leukozyten/nl post	IgG in g/l pre*	IgG in g/l post*	CRP in mg/l pre	CRP in mg/l post
N	Gültig	85	85	10	10	46	46
	Fehlend	102	102	177	177	141	141
Mittelwert		9,5	9,3	5,8	3,9	17	11
Median		9,1	8,4	6,0	3,9	3	3
Std.-Abweichung		4,0	4,7	4,3	2,8	39	22
Minimum		3	2	0,0	0,1	0	0
Maximum		27	25	13,0	7,1	220	121

Im Vorher-Nachher-Vergleich zeigte sich keine signifikante Änderung von Leukozyten ($p=0,421$) IgG ($p=0,166$) und CRP ($p=0,688$). Hierzu veranschaulicht Abbildung 6 die Entwicklung des IgG der 10 vorhandenen Vorher-Nachher-Werte noch einmal grafisch.

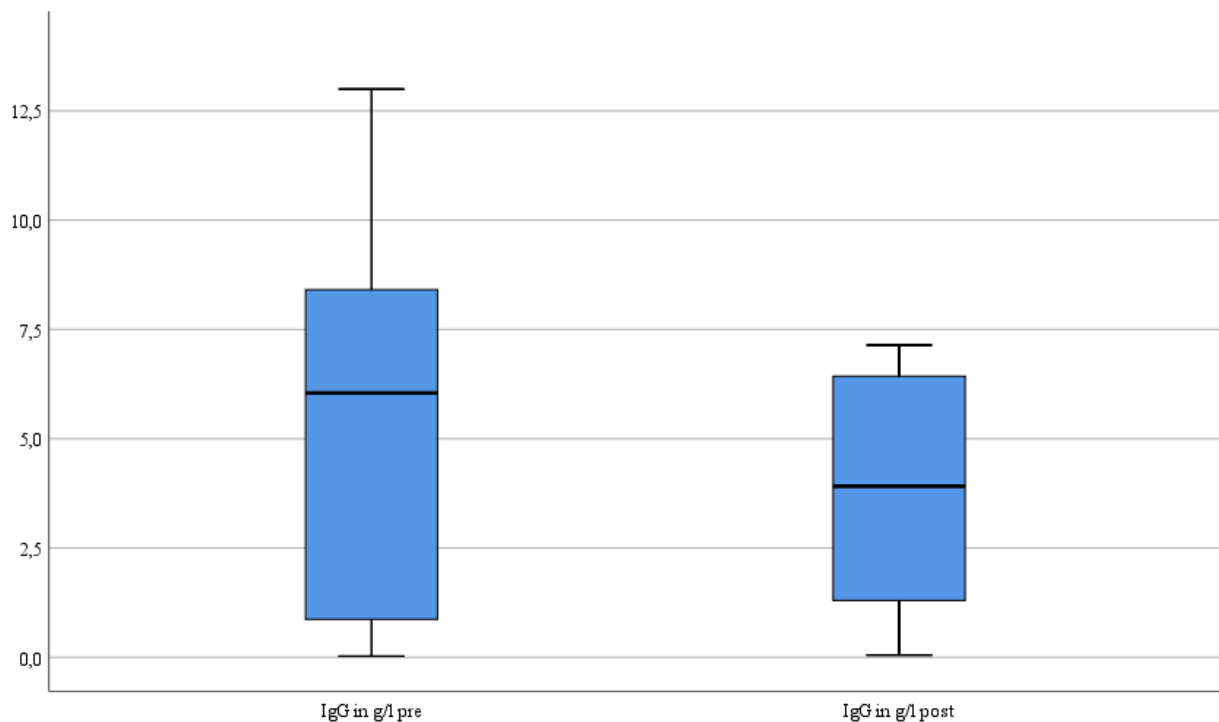


Abbildung 6: Entwicklung des IgG vor (pre) und nach (post) Behandlung (dargestellt in g/l).

Tabelle 17 zeigt die vor der ersten Behandlung und nach letzter Behandlung erhobenen Parameter Hämoglobin (Hb), Hämatokrit (Hkt) sowie die Werte der Erythrozyten.

Tabelle 17: Auswertung des roten Blutbildes mit den Werten bei der ersten und der letzten Prozedur (mit * gekennzeichnete Parameter sind normalverteilt).

		Hb in g/dl pre*	Hb in g/dl post*	HKT in % pre	HKT in % post	Erythrozyten /pl pre	Erythrozyten /pl post
N	Gültig	85	85	83	83	82	82
	Fehlend	102	102	104	104	105	105
Mittelwert		10,7	10,1	32,6	29,8	3,9	3,7
Median		10,8	9,9	33,0	30,2	4,0	3,6
Std.-Abweichung		2,3	2,0	7,7	7,0	0,9	0,8
Minimum		2,7	6,7	0,2	0,3	2	2
Maximum		14,9	15,9	53,0	43,0	6	7

Es zeigte sich eine signifikante Änderung des Hb-Wertes ($p=0,007$), des Hkts ($p<0,001$) und der Erythrozyten ($p=0,002$).

Tabelle 18a und Tabelle 18b zeigen die Gerinnungsparameter im Vorher-Nachher-Vergleich. Verglichen wurden die Thrombozyten, die partielle Thromboplastinzeit (PTT), die International Normalized Ratio (zu Deutsch: International normalisiertes Verhältnis; INR) sowie das Fibrinogen.

Tabelle 18a: Gerinnungsparameter im Vorher-Nachher-Vergleich des Zyklus.

		Thrombozyten /nl pre	Thrombozyten /nl post	PTT in Sek pre	PTT in Sek post
N	Gültig	77	77	26	26
	Fehlend	110	110	161	161
Mittelwert		269	284	56,5	47,0
Median		263	289	35,7	37,4
Std.-Abweichung		140	122	54,9	42,3
Minimum		9	11	19,8	18,8
Maximum		769	622	240,0	240,0

Tabelle 18b: Gerinnungsparameter im Vorher-Nachher-Vergleich des Zyklus. Mit * gekennzeichnete Parameter sind normalverteilt

		INR pre	INR post	Fibrinogen in mg/dl pre*	Fibrinogen in mg/dl post*
N	Gültig	25	25	22	22
	Fehlend	162	162	165	165
Mittelwert		1,22	1,20	290,68	261,05
Median		1,08	1,04	299,00	241,50
Std.-Abweichung		0,43	0,49	143,83	120,25
Minimum		0,81	0,88	40,00	39,00
Maximum		2,82	3,19	599,00	550,00

Keine signifikante Änderung zeigte sich bei den Thrombozyten ($p=0,167$), bei der PTT ($p=0,675$), der INR ($p=0,069$) sowie dem Fibrinogen ($p=0,250$).

Tab. 19 zeigt Parameter der Nieren- und Leberfunktion im Vorher-Nachher-Vergleich. Verglichen wurden die Parameter eGFR Schwartz und Albumin.

Tabelle 19: Parameter der Nieren- und Leberfunktion der Kohorte vor und nach dem Behandlungszyklus.

		eGFR Schwartz in ml/min/1,73m ² pre	eGFR Schwartz in ml/min/1,73m ² post	Albumin in g/l pre	Albumin in g/l post
N	Gültig	35	35	47	47
	Fehlend	152	152	140	140
Mittelwert		80,7	86,9	31,2	30,6
Median		71,3	76,0	33,0	33,5
Std.-Abweichung		63,6	64,6	11,5	12,4
Minimum		8,2	9,0	2,4	2,4
Maximum		198,2	195,9	52,8	50,8

Keine signifikante Änderung zeigte sich sowohl bei der eGFR nach Schwartz ($p = 0,238$) als auch beim Albumin ($p = 0,659$).

Betrachtet man die Patient*innen, welche vor Behandlung eine eGFR <90 ml/min/1,73m² hatten, so stellt sich die Entwicklung der eGFR wie in den Abbildung 7 und Abbildung 8 gezeigt dar. Diese betrug bei Behandlungsbeginn im Median 20,8 ml/min/1,73m² [8,2;71,8) und nach dem Zyklus im Median 25,5 ml/min/1,73m² [9,0;139,6]. Es zeigte sich keine signifikante Änderung der eGFR nach Behandlung ($p=0,204$).

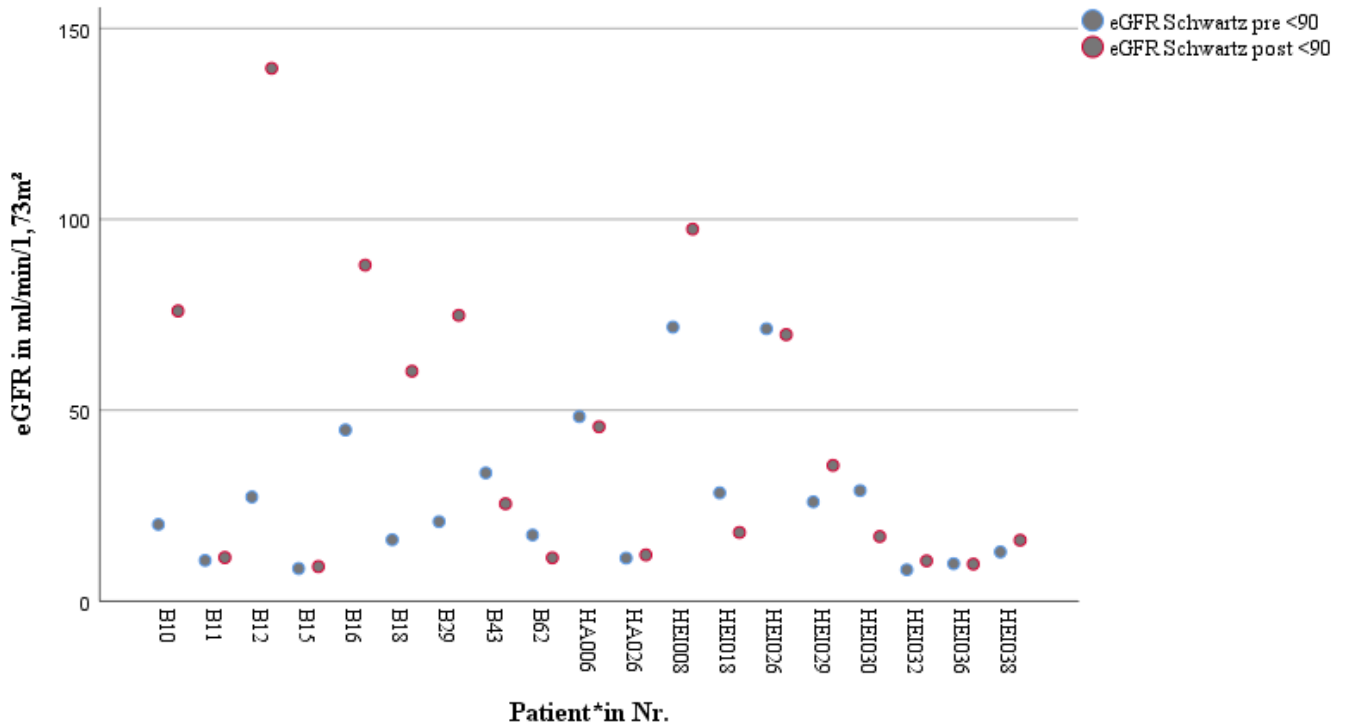


Abbildung 7: Entwicklung der eGFR bei Patient*innen mit einem Ausgangswert von <90 ml/min/1,73 m² vor Behandlung pro Patient*in im Vorher/Nachher-Vergleich (blaue Punkte = Werte vor Behandlung, rote Punkte = Werte nach Behandlung).

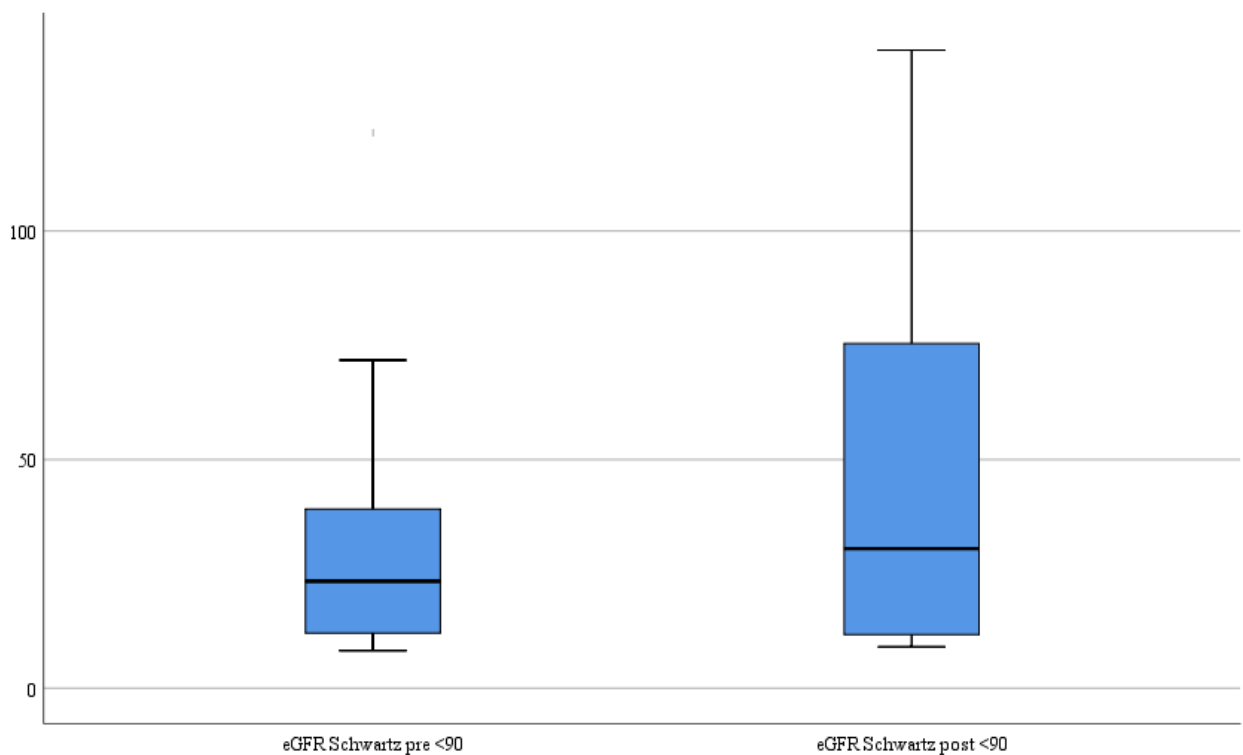


Abbildung 8: Entwicklung der eGFR bei Patient*innen mit einem Ausgangswert von <90 ml/min/1,73 m² vor Behandlung im Vergleich vor und nach Behandlungszyklus.

Weitere erhobene Werte können Tabelle 20 entnommen werden. Hierzu zählen Aspartat-Aminotransferase (AST), Alanin-Aminotransferase (ALT) sowie γ -Glutamyltransferasen (gGT).

Tabelle 20: Weitere Parameter der Blutanalyse (Blutentnahme erfolgte vor und nach Behandlungszyklus.).

		AST in U/l	AST in U/l	ALT in U/l	ALT in U/l	gGT in U/l	gGT in U/l
		pre	post	pre	post	pre	post
N	Gültig	32	32	37	37	13	13
	Fehlend	155	155	150	150	174	174
Mittelwert		54	46	103	119	67	95
Median		30	28	25	30	38	30
Std.-Abweichung		61	62	201	313	68	118
Minimum		2	9	6	4	10	9
Maximum		267	278	845	1476	210	389

Der Signifikanztest ergab keine signifikanten Änderungen der Werte vor und nach TA-Anwendung (AST: $p = 0,497$; ALT: $p = 0,851$; gGT: $0,347$).

4.3.5 Immunsuppressive und immunmodulierende Medikation

Bei der Studienpopulation wurde die Medikation ausgewertet, die die Patient*innen während des Zyklus erhielten. In 87,9 % ($n=161$) wurde die Gabe von Medikamenten dokumentiert. Hierbei wurde zwischen Basismedikation (die sie auch unabhängig von der Behandlung erhielten), Prämedikation zur Prävention von Nebenwirkungen (v.a. allergisch) und der Gabe von Medikamenten während der Behandlung unterschieden.

Als Basismedikation erhielten 65 % ($n=78$) der Patient*innen Steroide, 25 % ($n=30$) Cyclosporin A oder Tacrolimus. 15,8 % ($n=19$) erhielten Immunglobuline und 25,8 % ($n=31$) Patient*innen erhielten Mycophenolat. Rituximab wurde 16,7 % ($n=20$) der Patient*innen verabreicht, Cyclophosphamide erhielten 7,5 % ($n=9$) und eine Patientin (0,8 %) Aziathiopin.

Im Rahmen einer Prämedikation vor Beginn der TA-Prozedur erhielten 10,8 % ($n=107$) der Patient*innen Steroide und 14,2 % ($n=17$) Antihistaminika. In keinem der dokumentierten Fälle wurden vorab Antiemetika verabreicht.

Im Zeitraum, in dem die TA durchgeführt wurde, erhielten 22,5 % ($n=30$) der Behandelten Steroide, 5 % ($n=8$) Cyclosporin A oder Tacrolimus. Drei Patient*innen (2,5 %) wurden Immunglobuline verabreicht. Mycophenolat erhielten 9,2 % ($n=13$) der Patient*innen während der Apheresebehandlung. Dokumentiert wurde auch die Gabe von Rituximab oder Cyclophosphamid bei jeweils drei Patient*innen (2,5 %).

4.4 Effektivität und Behandlungserfolg der TA

Das gesundheitliche Befinden der Patient*innen nach Durchführung der TA wurde in vier Kategorien ausgewertet:

- Kategorie I „Vollständige Remission“,
- Kategorie II „Residuen, aber teilweise Besserung“,
- Kategorie III „Keine Änderung“,
- Kategorie IV „Verschlechterung“ des gesundheitlichen Zustandes.

4.4.1 Outcome und Indikationen

Abbildung 9 zeigt die Effektivität der TA. Eine vollständige Remission konnte in 6,4 % (n=9) der Fälle erzielt werden. Hierunter fielen Patient*innen mit den Indikationen Thrombotisch thrombozytopenische Purpura (Patientin B20), Rejektionsreaktion nach Lebertransplantation (Patient B33), AB0-inkompatible Nierentransplantation (Patient HA016). Auch konnte die TA erfolgreich bei transverser Myelitis (HA018) und HUS (Patient*innen HA045, HA060, HA064, HA067, HA068) angewandt werden.

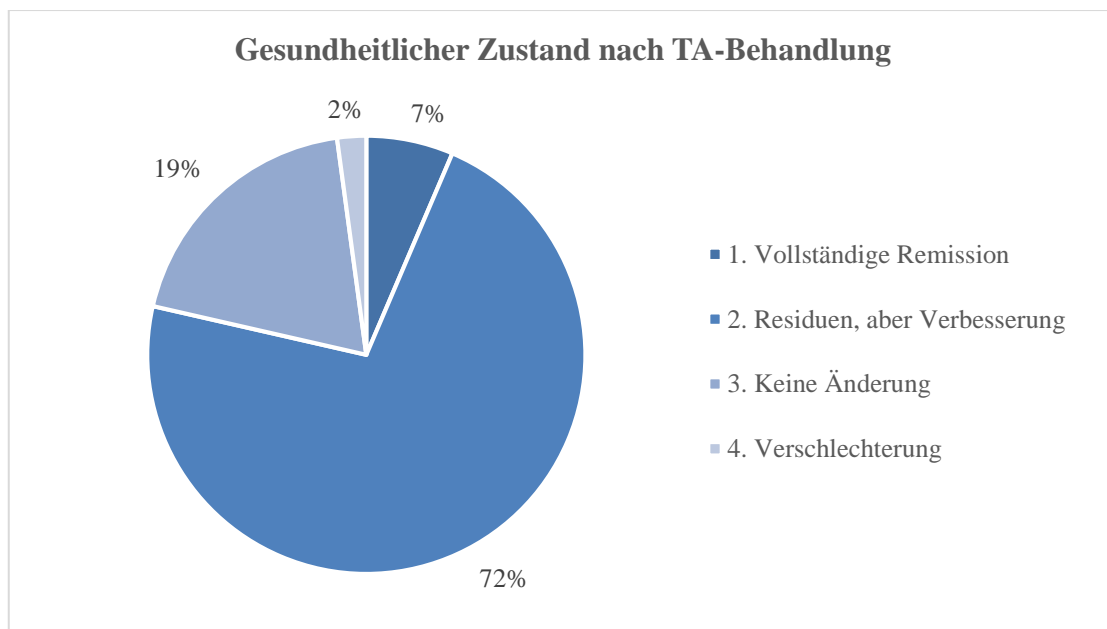


Abbildung 9: Prozentuale Darstellung des Gesundheitszustandes nach dem ersten Behandlungszyklus, wobei die Patient*innen pro Behandlungszyklus unterschiedlich vielen (Einzel-)Prozeduren unterzogen worden sind.

Bei 72,1 % (n=101) der Patient*innen kam es nach Behandlung mit TA zu einer Verbesserung des Gesundheitszustandes mit Residuen. In 19,3 % (n=27) der Fälle änderte sich der klinische Zustand nicht.

In 2,1 % (n=3) der Fälle verschlechterte sich der Zustand der Patient*innen. Hierzu gehörten Patient*innen mit Multiple Sklerose (Patient B26), Autoimmunenkephalitis bei Nachweis von NMDA-Rezeptor-Antikörper (Patientin B45) sowie ein Fall mit sekundärer Anti-NMDA-Rezeptor-Enzephalitis nach Herpes-Enzephalitis (Patientin HA047). Bei 24,6 % (n=45) der Patient*innen der Kohorte konnte der Zustand nach Behandlung mit TA auf Grund unvollständiger Dokumentation nicht ermittelt werden.

4.4.2 Outcome nach Plasmapherese

Betrachtet man das Outcome der 157 Patient*innen, die eine PF erhielten, zeigt sich gemäß Abbildung 10 bei 70,0 % (n=84) der Fälle eine Verbesserung des Zustandes. Eine vollständige Remission trat bei 9 Patient*innen (7,5 %) auf. Keine Änderung des gesundheitlichen Zustandes ergab sich bei 20,8 % (n=25). In zwei Fällen (1,7 %) kam es zu einer Zustandsverschlechterung. Die Dokumentation ergab in 37 Fällen keinen Aufschluss über das Behandlungsergebnis.

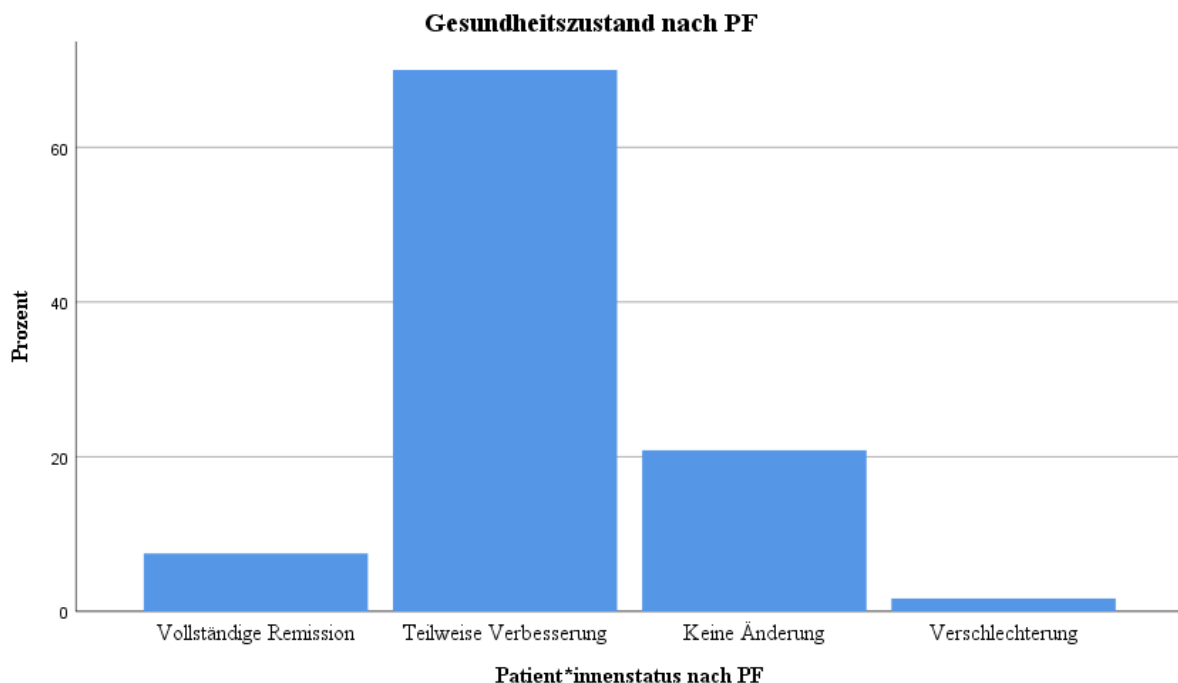


Abbildung 10: Relative Häufigkeit der gesundheitlichen Zustände der Patient*innen nach Behandlung mit PF.

Zu den häufigsten mit PF behandelten Indikationen gehörten HUS/TTP (n=34), Enzephalitiden (n=8) sowie die antikörpervermittelte Transplantatabstoßung (n=11).

Von 34 mit HUS/TTP (ASFA Kategorie I) erkrankten Patient*innen, zeigte sich bei 62,9 % (n=22) eine Zustandsverbesserung mit Residuen. 14,3 % (n=4) zeigten eine vollständige Remission. Keine Zustandsverbesserung zeigte sich bei 4 Patient*innen. Bei weiteren 4 Personen ergab die Dokumentation keinen Aufschluss über den Gesundheitszustand nach der Behandlung.

Bei 4 Patient*innen mit Enzephalitis zeigte sich eine Zustandsverbesserung. Bei einer Patientin gab es keine Veränderung des gesundheitlichen Zustandes. In einem Fall verschlechterte sich der Krankheitszustand. In 2 Fällen ergab die Dokumentation keinen Aufschluss über den Gesundheitszustand nach Behandlung.

Das dritthäufigste Anwendungsgebiet für eine PF war die antikörpervermittelte Transplantatabstoßung. Dabei zeigten fünf (41,7 %) Patient*innen eine Verbesserung des Gesundheitszustandes. In einem Fall wurde eine vollständige Remission erzielt. In 33,3 % zeigte sich dagegen keine Änderung des Gesamtzustandes. Der Dokumentation konnte in zwei Fällen nichts über das Outcome nach PF entnommen werden.

4.4.3 Outcome nach Immunadsorption

25 Patient*innen der Studienkohorte wurden mit einer IA behandelt. Abbildung 11 zeigt die hiermit erzielten Ergebnisse bzgl. des Gesundheitszustandes. In 80 % (n=17) der Fälle wurde eine Verbesserung des Gesundheitszustandes erreicht. Keine Besserung trat in 10 % (n=2) der Fälle auf. Zu einer Verschlechterung des Gesundheitszustandes kam es in einem Fall.

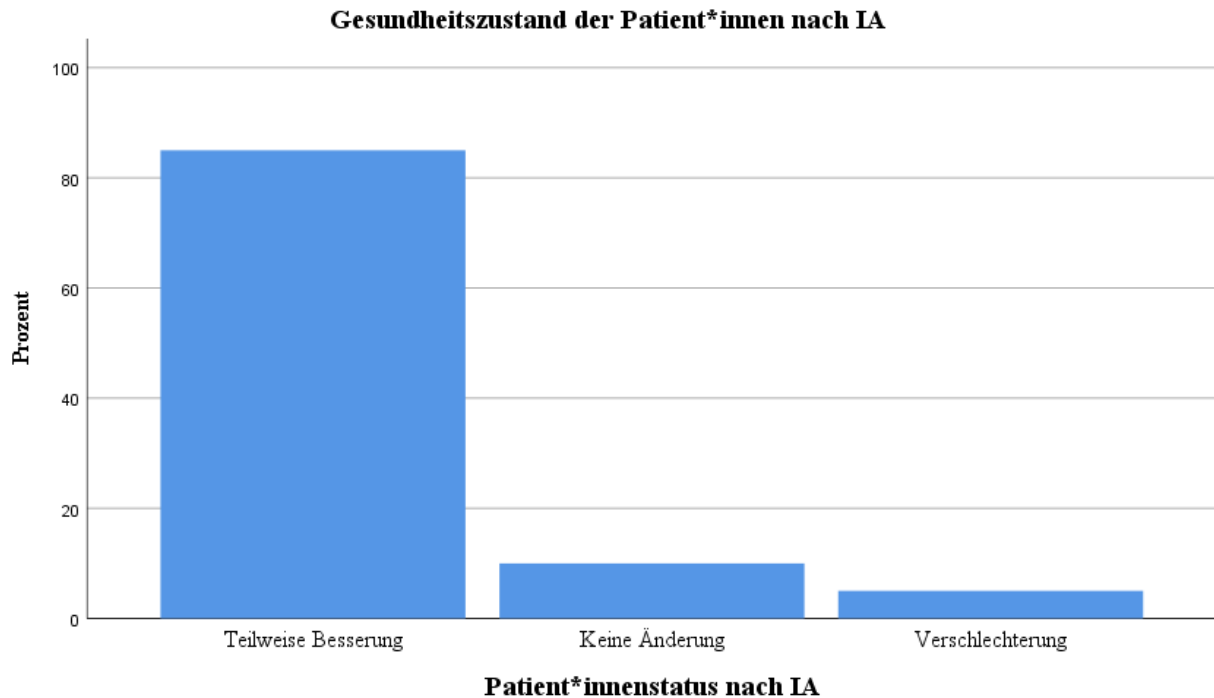


Abbildung 11: Relative Häufigkeit der gesundheitlichen Zustände der Kinder und Jugendlichen nach Behandlung mit IA.

Zu den häufigsten mit IA behandelten Krankheitsbildern gehören die Enzephalitiden (n=7), die antikörpervermittelte Transplantatabstoßungen (n=4) sowie AB0-inkompatiblen Transplantationen (n=3).

Bei Enzephalitiden (ASFA Kategorie I) konnte in 5 Fällen (71,4 %) eine Zustandsverbesserung mit Residuen erreichen werden und in einem Fall kam es zu einer Verschlechterung. In einem Fall konnte der Gesundheitszustand nicht aus der Dokumentation entnommen werden.

4.5 Komplikationen einschließlich unerwünschter Nebenwirkungen

In diesem Abschnitt werden die Komplikationen bei der TA insgesamt (siehe Unterabschnitt **Fehler! Verweisquelle konnte nicht gefunden werden.**) und je nach Behandlungsart (PF und IA, siehe Unterabschnitte 4.5.1 und 4.5.2) einschließlich der bei Komplikationen notwendigerweise eingesetzten Substitutionslösungen untersucht und bewertet.

Tabelle 21 fasst die Ergebnisse zu den aufgetretenen Komplikationen bei PF und IA vergleichend zusammen, wobei ersichtlich wird, dass bei beiden Behandlungsarten die überwiegende Mehrheit der Patient*innen (89,3 % bei PF und 95,6 % bei IA) keine Komplikationen erfahren haben.

Tabelle 21: Relative Häufigkeit von Komplikationen bei PF und IA.

Art der Komplikation	Häufigkeit bei PF	Häufigkeit bei IA
	n (in %)	n (in %)
Nicht spezifisch/ nicht allergisch	43 (3,5)	3 (1,0)
Allergische Reaktionen	41 (3,3)	2 (0,7)
Katheterdysfunktionen	11 (0,9)	2 (0,7)
Gerinnungsstörungen	2 (0,2)	0,0
Blutungen	3 (0,2)	1 (0,3)
Arterielle Hypotonie	9 (0,7)	3 (1,0)
Außergewöhnliche Substitution	3 (0,2)	0,0
Andere	20 (1,7)	2 (0,7)
Keine Komplikation	1101 (89,3)	282 (95,6)
Gesamt	1233 (100)	295 (100)

Insgesamt ergab sich in den 1528 durchgeführten TA-Prozeduren eine Komplikationsrate von 9 % (n=137). Bei einigen Prozeduren kam es zu mehreren unterschiedlichen Komplikationen, z.B. sowohl Kopfschmerzen als auch Zugangsprobleme. Hierzu wurde im Datensatz zwischen „Sitzungen mit Komplikationen“ und „Anzahl der Komplikationen“ unterschieden.

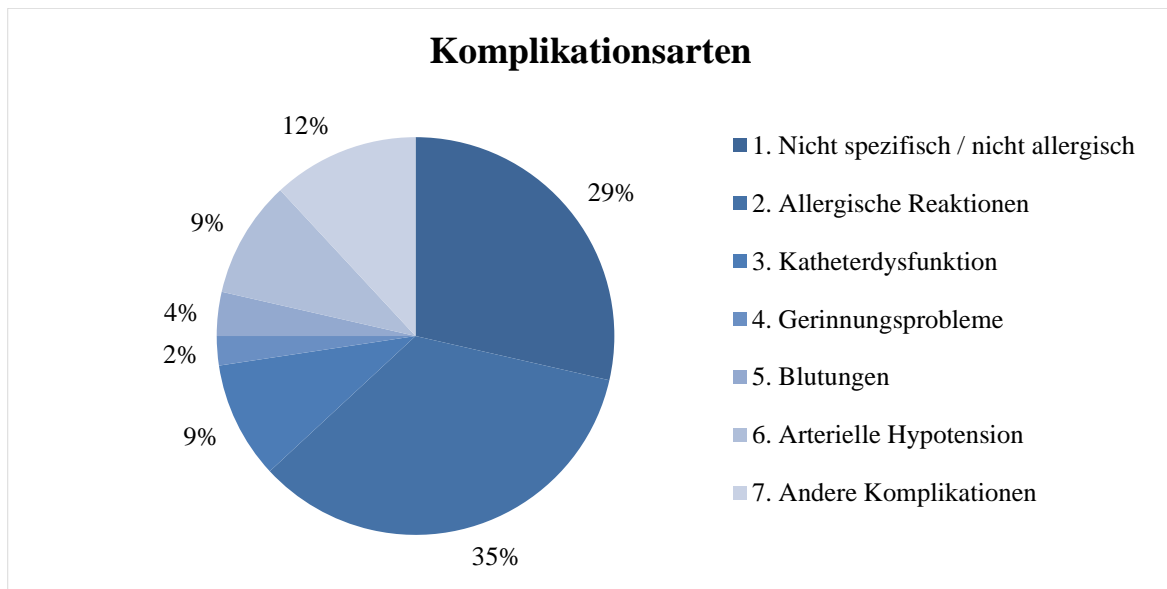


Abbildung 12: Prozentuale Verteilung der Arten von Komplikationen einschließlich unerwünschter Nebenwirkungen der TA.

Abbildung 12 stellt die Ergebnisse grafisch dar, wobei leichte allergische Reaktionen in rund 1,9 % (n=29) zu den häufigsten unerwünschten Reaktionen bei TA zählen. Weitere Komplikationen waren nicht-spezifische/nicht-allergische Reaktionen wie Kopfschmerzen und Übelkeit 1,6 % (n=24) und Katheterdysfunktionen 0,5 % (n=8) wie Lagerungsveränderungen des Katheters, Obstruktionen oder Infektionen.

In 0,2 % (n=3) der TA-Behandlungen kam es zu Komplikationen aufgrund von Blutungen im Sinne von Blutaustritt an der Einstichstelle des Katheters. Arteriellen Hypotonie trat in 0,5 % (n=8) der Fälle auf. Dokumentiert wurden zudem in 0,1 % (n=2) der erhobenen Prozeduren Gerinnungsprobleme.

0,7 % (n=11) der Komplikationen wurden als „Andere“ (Bauchschmerzen und andere Arten von Schmerzen, etc.) zusammengefasst und in den folgenden Kapiteln 4.5.1, 4.5.2 und 4.5.3 näher erläutert.

Es zeigte sich, dass Komplikationen bei der Durchführung von PF (n=125; 10,4 %) signifikant häufiger ($p < 0,001$) auftraten als bei der IA (n=12; 4,1 %). In den beiden folgenden Kapiteln 4.5.1 und 4.5.2 werden deshalb die Komplikationen einschließlich unerwünschter Nebenwirkungen sowohl von PF und IA als auch bei den unterschiedlichen Substitutionslösungen bei der PF (FFP und/oder HA) genauer untersucht und bewertet.

4.5.1 Komplikationen bei Plasmapherese

Bei den 1233 Prozeduren mit PF traten in 10,1 % (n=125) der Sitzungen Komplikationen auf. Dabei wurden in 125 Prozeduren rund 129 Komplikationen, einschließlich unerwünschter Nebenwirkungen dokumentiert.

Am häufigsten kam es dabei zu nicht-spezifischen/ nicht-allergischen Nebenwirkungen wie Kopfschmerzen oder Übelkeit mit 3,5 % (n=43). Auch leichte allergische Reaktionen traten bei 3,1 % (n=38) der Sitzungen auf. Des Weiteren kam es in 0,8 % (n=11) zu Katheterdysfunktionen, bei 0,7 % (n=9) zu Hypotonie und in jeweils 0,2 % (n=3) zu leichten Blutungen oder außergewöhnlichen Substitutionen von IgG oder Plasma. In 0,2 % (n=2) traten Gerinnungsprobleme auf.

1,5 % (n=19) der Komplikationen sind als „andere“ zusammengefasst. Hierunter fallen: Bauchschmerzen (Patient*innen B38, B62, B63), Bluthochdruck/ Herzrhythmusstörungen (Patient*innen B60, HA006, HA054), Druckgefühl auf der Brust (Patient*innen B11, B29, HA010), Dyspnoe (Patient*innen B11, B18, B38), fallender Hämatokrit (Patient B01), generalisierte Schmerzen (Patient*innen B34, B41), Knochenschmerzen (Patientin B18), Krampfanfälle (Patientin HEI002), Kribbelparästhesien an den Extremitäten (Patientin B15), Schmerzhaftes Atmen (Patient*innen B12, B20, B34), Schwankender venöser Druck (Patient*innen B20, B49), Verlangsamte neurologische Reaktionen (Patient*innen B35, HA047, HEI009) und Zittern (Patient*innen B28, HA006), Pumpenfehler (Patient B50).

Bei der PF wurden unterschiedliche Substitutionslösungen verwendet. Bei 583 PF-Sitzungen mit FFP kam es mit 14,2 % (n=83) zu signifikant mehr ($p=0,003$) Komplikationen einschließlich unerwünschter Nebenwirkungen als bei Substitution mit HA. Bei PF mit HA traten in 7,5 % (n=23) der 307 Prozeduren Komplikationen auf.

4.5.1.1 Komplikationen bei Plasmapherese mit Frischplasma

Bei der Gabe von FFP kam es am häufigsten mit 4,3 % (n=25) zu nicht-spezifischen/nicht-allergischen Reaktionen, gefolgt von allergischen Reaktionen mit 3,6 % (n=21) sowie Katheterdysfunktionen mit 1,4 % (n=8). Eine arterielle Hypotonie trat in 1,2 % (n=7) der Prozeduren auf. Eine Patientin hatte leichte Blutungen und in einem Fall wurde zusätzlich Plasma substituiert.

2,2 % (n=13) der Komplikationen mit FFP wurden als „andere Komplikationen“ zusammengefasst, hierunter fallen: Bauchschmerzen (Patient B63), Druckgefühl auf der Brust (Patientin B29), Dyspnoe (Patient*innen B11/B18/B38), Herzrhythmusstörungen (Patient HA054), Hypertonie (Patient B62), Knochenschmerz (Patientin B18), Krampfanfall (Patientin HEI002), neurologische Verlangsamung (Patientin B35), Pumpenfehler (Patient B50), Schmerzen (Patientin B34) und Zittern (Patientin HA006).

4.5.1.2 Komplikationen bei Plasmapherese mit Humanalbumin

Bei Prozeduren, in denen HA genutzt wurden, kam es bei 7,5 % (n=23) der 307 Sitzungen zu Komplikationen. Dabei kam es am häufigsten zu allergischen Reaktionen mit 3,3 % (n=10), gefolgt von nicht-spezifischen/nicht-allergischen Reaktionen mit 2,6 % (n=8). In jeweils 0,7 % (n=2) der Fälle traten Katheterdysfunktionen, leichte Blutungen oder arterielle Hypotension auf. Bei 0,7 % (n=2) der Behandelten musste zusätzlich Plasma substituiert werden und bei 0,3 % (n=1; Patient HA032) traten Gerinnungsstörungen auf.

4.5.1.3 Komplikationen bei Plasmapherese mit FFP und HA

Bei 86 Prozeduren verwendeten die Behandelnden sowohl FFP als auch HA. Hierunter traten bei 15 Sitzungen (17,4 %) Komplikationen einschließlich unerwünschter Nebenwirkungen auf. Dabei handelte es sich um allergische Reaktionen (9,3 %; n=8), nicht-spezifische/nicht-allergische Reaktionen (4,7 %; n=4) und Katheterdysfunktionen (2,3 %; n=2). Des Weiteren wurden leichte Blutungen (2,3 %; n=2), Blutdruckabfall (2,3 %; n=2) sowie zusätzliche Plasmasubstitution (2,3 %; n=2) in der Dokumentation verzeichnet.

4.5.2 Komplikationen bei Immunadsorption

Insgesamt 295 Prozeduren wurden als IA durchgeführt. Bei einer Komplikationsrate von 4,1 % (n=12) reichte das Spektrum der Komplikationen von nicht-allergischen/nicht-spezifischen Reaktionen in 1 % (n=3), arterieller Hypotonie in drei Fällen (1 %), über zwei leichte allergische Reaktionen (0,7 %) bis hin zu zwei Katheterdysfunktionen (0,7 %). In einem Fall wurde eine Blutung an der Einstichstelle des Katheters dokumentiert (0,3 %; Patient HA072). Unter „anderen Komplikationen“ deklariert wurden hier neurologische Verlangsamung (Patient*innen HEI009, HA047).

4.5.3 Komplikationen bei Behandlung mit TA je Standort

Um einen möglichen Standortbias zu ermitteln, wurden die aufgetretenen Komplikationen bei der Behandlung mit TA zusätzlich getrennt nach Standort untersucht. Im Folgenden werden die Daten der 1528 Prozeduren aus den kindernephrologischen Abteilungen des Charité Universitätsmedizin Berlin, des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf und des Universitätsklinikums Heidelberg hinsichtlich Gemeinsamkeiten und Unterschieden bei den Komplikationsarten beschrieben bzw. verglichen.

Abbildung 13 zeigt die Anzahl der aufgetretenen Komplikationen pro Jahr je Standort. Die Komplikationsdaten aus dem Universitätsklinikum Heidelberg flossen hierbei erst ab 2014 (Start des Erhebungszeitraumen) ein.

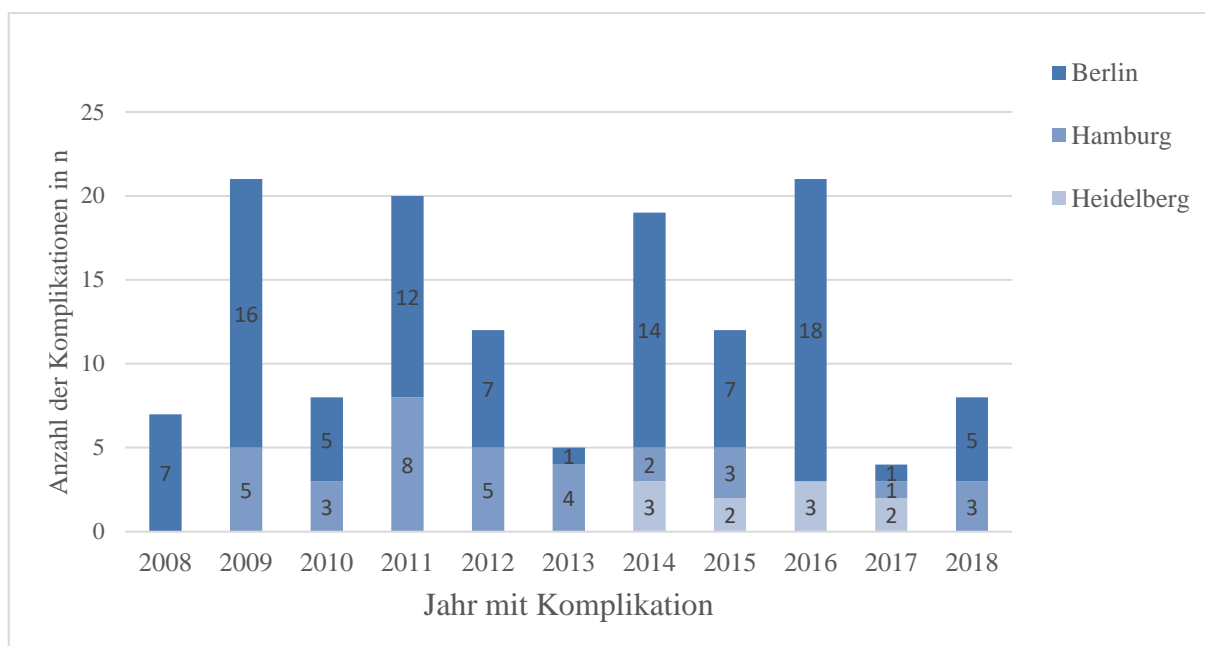


Abbildung 13: Anzahl der Komplikationen bei Behandlung mit TA pro Jahr und je Standort.

Am Standort Uniklinikum Hamburg-Eppendorf (0,07 Events/Sitzung) konnte eine signifikant niedrigere Komplikationsrate ($<0,001$) gegenüber der Charité Universitätsmedizin Berlin (0,16 Events/Sitzung) nachgewiesen werden. Auch das Universitätsklinikum Heidelberg (0,02 Events/Sitzung) zeigte eine signifikant niedrigere Komplikationsrate ($p<0,001$) im Vergleich zur Charité Universitätsmedizin Berlin. Bei der Gegenüberstellung mit dem Uniklinikum Hamburg-Eppendorf stellte sich das Universitätsklinikum Heidelberg mit einer Signifikanz von $p=0,002$ als das Zentrum mit den wenigsten Komplikationen dar.

4.5.3.1 Komplikationen an der Charité Universitätsmedizin Berlin

An der Charité Universitätsmedizin Berlin ($n=59$ Patient*innen) wurden bei insgesamt 606 durchgeführten Sitzungen in 15,8 % ($n=96$) der Fälle Komplikationen einschließlich unerwünschter Nebenwirkungen dokumentiert. Dabei handelte es sich in 6,3 % ($n=38$) der Fälle um nicht-spezifische/nicht-allergische Reaktionen (Kopfschmerzen, Übelkeit), gefolgt von 2,8 % ($n=17$) leichten allergischen Reaktionen (Patient*innen B09/B11/B15/B38 Exantheme, B26/B63 leichter Hustenreiz, B32 Urtikaria, B34/B42 Juckreiz, B49/B59 Bläschenbildung, B62 Schüttelfrost und B59 Lidschwellung). Des Weiteren wurden arterielle Hypotonie (1,9 %; $n=12$) und Katheterdysfunktionen (1,8 %; $n=11$) vermerkt. Bei 5 Patient*innen (0,8 %) war eine zusätzliche Substitution von IgG/Plasma notwendig. In einem Fall kam es zu einer leichten Blutung (0,2 %; Patient B63) an der Einstichstelle des Katheters. Tabelle 22 stellt hierzu die relative Häufigkeit dieser Komplikationen pro Patient*in und Sitzung dar.

2,3 % (n=14) der dokumentierten Nebenwirkungen entfielen auf „Andere“. Hierzu zählen: Fallen-der Hämatokrit (Patient B01), Dyspnoe/Husten (Patient*innen B11, B34, B38), Brustschmerzen (Patient*innen B11, B29), Zittern (Patient B28), Schmerzen (Patient*innen B34, B38, B62), neurologische Verschlechterung (Patientin B35), Hochdruck in Venen (Patientin B49) und ein Pumpenfehler (Patient B50). Alle als „Andere“ deklarierten Komplikationen traten unter PF mit FFP auf.

Tabelle 22: Relative Häufigkeit der Komplikationen pro Sitzungen sowie pro Patient*in am Standort Charité Universitätsmedizin Berlin (B=Berlin).

Art der Komplikation	Komplikationen pro Sitzung B	Komplikationen pro Patient*in B
Nichtspezifisch/nicht allergisch	0,06	0,64
Leichte allergische Reaktionen	0,03	0,29
Arterielle Hypotonie	0,02	0,2
Katheterdysfunktionen	0,02	0,19
Zusätzliche Substitution von IgG/Plasma	<0,01	0,08
Leichte Blutung	<0,01	0,02
Gerinnungsprobleme	0	0
Andere	0,02	0,24

4.5.3.2 Komplikationen am Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf

Am Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf (n=87 Patient*innen) wurden insgesamt 515 TA im untersuchten Zeitraum durchgeführt. 7 % (n=36) der Prozeduren wurden von Komplikationen begleitet. Dabei kam es zu leichten allergischen Reaktionen mit 2,2 % (n=15), in 1,2 % (n=6) zeigten sich nicht-spezifische/nicht-allergischen Reaktionen und bei 0,8 % (n=4) traten Katheterdysfunktionen auf. Des Weiteren wurden in 0,6 % (n=3) der TA-Sitzungen leichte Blutungen dokumentiert und in einem Fall Gerinnungsprobleme (0,2 %; Patient HA33). Tabelle 23 stellt hierzu die Komplikationen pro Patient*in und Sitzung dar.

0,8 % (n=4) wurden als „andere Komplikationen“ deklariert. Hierzu zählen: Zittern/Tachykardie (Patientin HA006 bei PF mit HA und FFP), Burstscherz (Patientin HA010 bei PF mit HA und FFP), neurologische Verlangsamung (Patientin HA047 bei IA) und Herzrhythmusstörungen (Patient HA054 bei PF mit HA).

Tabelle 23: Relative Häufigkeit der Komplikationen pro Sitzung sowie pro Patient*in am Standort Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf (HH=Hamburg-Eppendorf).

Art der Komplikation	Komplikationen pro Sitzung	Komplikationen pro Patient*in
	HH	HH
Nicht-spezifisch/nicht-allergisch	0,01	0,07
Leichte allergische Reaktionen	0,03	0,17
Aarterielle Hypotonie	0	0
Katheterdysfunktionen	<0,01	0,05
Zusätzliche Substitution von IgG/Plasma	0	0
Leichte Blutung	<0,01	0,03
Gerinnungsprobleme	<0,01	0,01
Andere	<0,01	0,05

4.5.3.3 Komplikationen am Universitätsklinikum Heidelberg

Bei 407 im Universitätsklinikum Heidelberg (n=37 Patient*innen) durchgeführten Behandlungen mit TA im Zeitraum von 2014 bis 2018 wurde eine Komplikationsrate von 2,5 % (n=10) festgestellt. Bei 1 % (n=4) traten nicht-spezifische/nicht-allergische Reaktionen auf, in drei Fällen (0,7 %) kam es zu leichten allergischen Reaktionen (Patientin HEI003 Quaddelbildung, Patientinnen HEI015/034 Juckreiz) sowie in einem Fall (Patientin HEI011) zu einer Katheterdysfunktion. Tabelle 24 stellt hierzu die Komplikationen pro Patient*in und Sitzung dar.

In 0,5 % (n=2) wurden „andere“ Komplikationen dokumentiert: Ein Krampfanfall (Patientin HEI002 bei PF mit FFP) und eine neurologische Verlangsamung (Patientin HEI009 bei IA).

Tabelle 24: Relative Häufigkeit der Komplikationen pro Sitzungen sowie pro Patient*in am Standort Universitätsklinikum Heidelberg (HD=Heidelberg).

Art der Komplikation	Komplikationen pro Sitzung	Komplikationen pro Patient*in
	HD	HD
Nicht-spezifisch/nicht-allergisch	<0,01	0,11
Leichte allergische Reaktionen	<0,01	0,08
Arterielle Hypotonie	0	0
Katheterdysfunktionen	<0,01	0,03
Zusätzliche Substitution von IgG/Plasma	0	0
Leichte Blutung	0	0
Gerinnungsprobleme	0	0
Andere	<0,01	0,05

4.6 Zweiter oder weiterer TA-Behandlungszyklus

Von 183 Patient*innen erhielten 18 % (n=33) mehr als einen Behandlungszyklus.

Das Alter der Patient*innen, die mehr als einen Behandlungszyklus erhielten, betrug im Median 12,01 Jahre [0,23;17,69]. Bei den zugrundeliegenden Indikationen stellen nephrologische Krankheitsbilder mit 72,2 % (n=23) den größten Anteil dar, gefolgt von 16,1 % (n=5) neurologischen Krankheitsbildern und 6,5 % (n=2) Autoimmunerkrankungen. In einem Fall war die Hämatologie die einweisende Fachrichtung. Tabelle 25 listet die zugrundeliegenden Indikationen auf, bei denen sich die Behandelnden entschlossen, einen weiteren TA-Zyklus durchzuführen.

Tabelle 25: Zugrundeliegende Indikationen, die mit zwei oder mehr TA-Behandlungszyklen behandelt wurden.

Zugrundeliegende Indikation	Häufigkeit n (in %)
AB0-inkompatible TX	4 (12,9)
Antikörpervermittelter Rejektion nach TX	5 (16,1)
Enzephalitis	4 (12,9)
Guillain-Barré-Syndrom	1 (3,2)
HUS	2 (6,5)
IgA-Nephropathy / Purpura Schönlein Hennoch Nephritis	1 (3,2)
Inflammatorische, demyelinisierende Polyneuropathie	1 (3,2)
Lupus erythematodes	1 (3,2)
Neuromyelitis Optica	1 (3,2)
RPGN	1 (3,2)
Steroidresistentes nephrotisches Syndrom	5 (16,1)
Terminale Niereninsuffizienz bei Transplantatversagen	1 (3,2)
TTP	2 (6,5)
TX (Lebertransplantation ohne AB0-Angabe)	1 (3,2)
TX (Nierentransplantation ohne AB0-Angabe)	1 (3,2)
Gesamt	31
Fehlend	2
Gesamt	33

Im zweiten Behandlungsintervall wurden insgesamt 225 Sitzungen dokumentiert. Durchschnittlich wurden die 33 Patient*innen dabei 5 [1;39] Sitzungen unterzogen. 88,9 % (n=24) der Kinder und Jugendlichen erhielten die TA über einen Zeitraum von weniger als 3 Monaten und wurden per Definition als „akut behandelt“ eingestuft. 11,1 % (n=3) der Patient*innen wurden chronisch (>3 Monate) mit TA behandelt. Bei 6 Patient*innen gab die Dokumentation keinen weiteren Aufschluss.

Als Basismedikation erhielten 13,6 % (n=3) der Behandelten Steroide, 9,1 % (n=2) Tacrolimus/Cyclosporin A und 18,1 % (n=4) Mycophenolat. Als Medikation während der Behandlung erhielten drei Patient*innen Steroide, zwei Tacrolimus/Cyclosporin A und zwei Patient*innen erhielten Immunglobuline. Rituximab wurde in 13,6 % (n=3) der Fälle während der Prozedur gegeben. Keine*r erhielt Cyclophosphamide oder Azathioprin.

In 72,7 % (n=24) der Fälle wurde eine PF durchgeführt. Eine IA erhielten 27,2 % (n=9). In 3 Fällen findet sich in den Unterlagen keine Angabe über die Art der TA. Als Substitutionslösung wurden bei der PF in 30 % (n=9) FFP genutzt. 20 % (n=6) der PF wurden mit HA durchgeführt. 6,7 % (n=2) der Behandelten bekamen sowohl HA als auch FFP. Die Art der Ersatzflüssigkeit ging bei 13,3 % (n=4) nicht aus den Protokollen hervor.

Als Gefäßzugang wurde in 91,7 % (n=22) ein zentralvenöser Katheter benutzt, ein Patient (Patient B11) wurde über eine AV-Fistel und eine Patientin (HA026) über einen peripheren Katheter behandelt. Antikoaguliert wurden 95 % (n=21) der Kinder und Jugendlichen während der Prozeduren, bei 11 Patient*innen gab es hierzu keine Angabe. Bei einem Fall (Patient HA066) wurde „keine Antikoagulation“ in der Dokumentation vermerkt. Als Prämedikation bekam ein Patient Steroide, zwei erhielten Antihistaminika. Keine*r erhielt vorab Antiemetika.

In 45,4 % (n=15) der Fälle zeigte sich eine Verbesserung der Symptomatik. Bei 15,2 % (n=5) änderte sich der Gesundheitszustand nicht. Bei 39,4 % (n=13) der Patient*innen konnte der Dokumentation keine Aussage zum Status nach Behandlung entnommen werden.

Komplikationen traten in 8 % (n=18) der 225 Prozeduren auf. Dabei handelte es sich am häufigsten um nicht-spezifische/nicht-allergische Reaktionen (2,2 %; n=5) und um arterielle Hypotonie (0,9 %; n=2). In jeweils einem Fall (0,4 %) kam es zu einer leichten allergischen Reaktion (Patient HA072), Hypogammaglobinämie (Patient B57) und in einem Fall (0,4 %, Patient B28) wurde eine außergewöhnliche Plasma/IgG-Substitution veranlasst. 1,3 % (n=3) der Behandlungen wurden unter „andere Komplikationen“ zusammengefasst, darunter fallen Dyspnoe, Kribbeln in den Extremitäten und „Neurologisch nicht mehr Adäquat“ laut Arztbrief. Abbildung 14 schlüsselt hierzu die prozentuale Verteilung der Komplikationsarten auf.

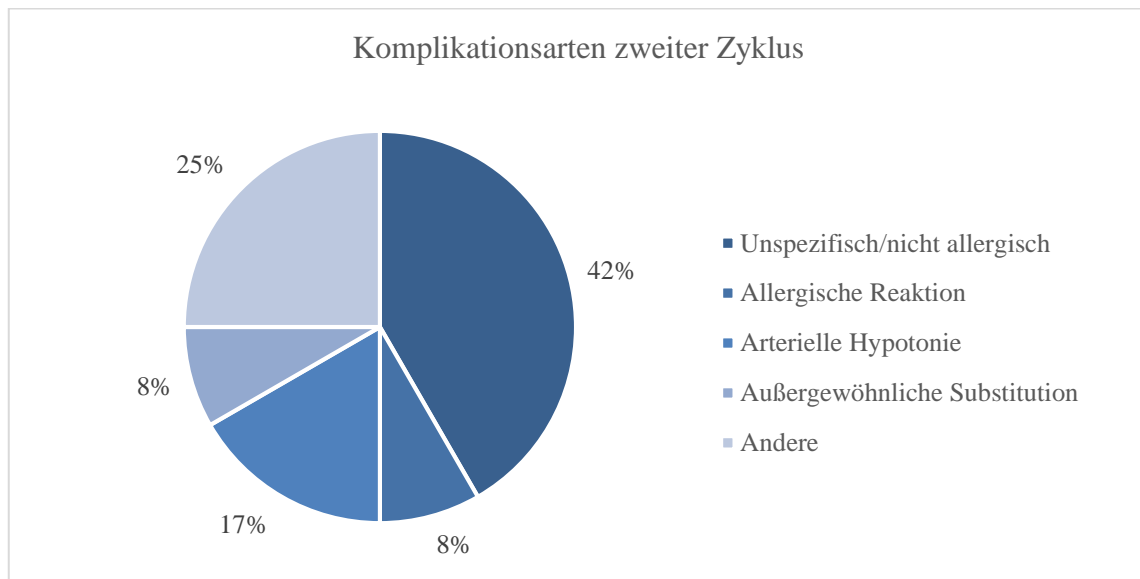


Abbildung 14: Relative Häufigkeit der Arten von Komplikationen (in %) während des zweiten Behandlungszyklus.

Mehr als zwei Behandlungszyklen erhielten 16 Patient*innen (8,7 %). Davon acht Patient*innen aus der Charité Universitätsmedizin Berlin (Patient*innen B11/B62 atypisches HUS; Patient*innen B15/B28 Membranproliferative Glomerulonephritis; Patientin B17 FSGS; Patient B20 TTP; Patient B57 Enzephalitis; Patient B63 Lupus erythematoses) und vier aus dem Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf (Patient HA002 HUS; Patientin HA006 IgA-Nephropathie/Purpura Schönlein-Henoch Nephritis; Patientin HA014 Terminale Niereninsuffizienz bei Transplantatversagen; Patient HA072 antikörpervermittelte Transplantatabstoßung). Im Universitätsklinikum Heidelberg erhielten ebenfalls vier Patient*innen mehr als zwei Zyklen TA (Patient*innen HEI001/HEI006 ABO inkompatible Nierentransplantation; Patientin HEI009 chronisch inflammatorische, demyelinisierende Polyneuropathie; Patientin HEI018 Steroidresistentes nephrotisches Syndrom).

5 Wissenschaftliche Diskussion

Die vorliegende Dissertation untersuchte die bei 183 pädiatrischen Patient*innen durchgeführten TA-Behandlungen. Hierfür wurden die Daten der Kinder und Jugendlichen, die im Zeitraum von 2008 bis 2018 in den Kinderkliniken der Charité Universitätsmedizin Berlin (n=59), des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf (n=87) und des Universitätsklinikums Heidelberg (n=37) mit einer TA behandelt wurden, erhoben und statistisch ausgewertet.

Durch den multizentrischen Ansatz gelang es, eine für pädiatrische Studien vergleichsweise hohe Fallzahl zu gewinnen. Insgesamt konnten dabei 1528 Behandlungsprozeduren unter den Aspekten zugrundeliegender Indikation, Effektivität und Sicherheit des Verfahrens ausgewertet werden. Zudem wurden Gemeinsamkeiten und Unterschiede zwischen PF und IA untersucht.

Vor- und (potenzielle) Nachteile dieser Arbeit sowie die Ergebnisdiskussion werden im folgenden Kapitel 5.1 dargestellt.

5.1 Methodenkritik

Die ausgewerteten Daten wurden im Rahmen eines retrospektiven, multizentrischen Settings erhoben. Vor der Auswertung wurden sie auf Erfüllung der Einschlusskriterien gemäß Kapitel 3.3 überprüft.

Unter Berücksichtigung des Aufwandes, der zur Verfügung stehenden Ressourcen wie Zeit, Finanzbudget und Personal kann die angewandte retrospektive, multizentrische Datenerhebung und -analyse als zweckmäßig zur Beantwortung der Fragestellung angesehen werden.

5.1.1 Kritik der erfassten Variablen

Es wurden alle Patient*innen, die zu Beginn der Behandlung jünger als 18 Jahre waren und die im Zeitraum von 2008 bis 2018 an einem der drei Zentren mit PF und/oder IA behandelt wurden, in die Studie eingeschlossen. Zurückgegriffen wurde dabei sowohl auf analoge als auch auf digitale Patient*innenakten. Ursprünglich war geplant, neben den im Ergebnisteilteil analysierten Variablen (siehe Kapitel 4) noch weitere, wie beispielsweise körperlicher Status bei Aufnahme, zu analysieren. Aufgrund von starker Heterogenität der vorhandenen Daten sowie der teilweise unvollständigen Dokumentation mussten diese Variablen jedoch ausgeschlossen werden.

Aspekte zum körperlichen Aufnahmezustand (ZNS-, Lungen-, Darm-, Leber-, Herz-, Gelenksymptome) sowie Ergebnisse apparativer Untersuchungen (Magnetresonanztomographie/ Computertomographie des zentralen Nervensystems, Elektroenzephalografie, Ultraschall des Abdomen, Lungenfunktionstest, Echokardiografie, EKG, Röntgen-Thorax, Nieren-, Leber-, Herzbiopsien) wurden zwar erhoben, in der Auswertung jedoch nicht weiter statistisch ausgewertet, da sich die Art und Anzahl der Ergebnisse hierbei als zu heterogen für einen Vergleich darstellten.

Es wäre zukünftig sinnvoll, z.B. durch eine prospektive Datensammlung mit höherer Fallzahl bei gleichzeitig verbesserter Qualität und Standardisierung der Dokumentation eine genauere Verlaufsbeurteilung der einzelnen Krankheitsbilder zu ermöglichen.

5.1.2 Standortsspezifische Gemeinsamkeiten und Unterschiede bei der Dokumentation und Archivierung

Die Datensammlung erfolgte retrospektiv. Es ließ sich erkennen, dass sowohl Gemeinsamkeiten als auch deutliche standortsspezifische Unterschiede hinsichtlich der Dokumentation und der Archivierung vorlagen.

Gemeinsam hatten alle drei Zentren, dass die Dokumentation der Behandlung auf einem gesonderten, analogen Aphereseprotokoll geführt wurde. Pro Sitzung wurde dabei jeweils ein neues Protokoll angefertigt. Jedes Formular beinhaltete dabei ein Feld für Modalitäten zum Gerät, Uhrzeiten/Datum sowie Substitutionen. Bei keinem der Protokolle bestand jedoch die Möglichkeit, in einem gesonderten Feld das Auftreten von unerwünschten Nebenwirkungen anzugeben. Diesbezüglich sollte das Protokoll verbessert werden.

Unterschiede fanden sich beispielsweise bei den Dokumentationsbögen. Jede Klinik arbeitete mit ihrem eigenen, klinikspezifischem, analogen Formular. Auch zeigte sich nicht immer eine einheitliche Dokumentation von Komplikationen: So wurden diese in einigen Fällen auf den Protokollen vermerkt, in anderen wurden sie nur in Pflegeberichten oder Arztbriefen vermerkt.

Der Umfang der ermittelten Komplikationen schwankte zum Teil erheblich. Durch das retrospektive Setting lässt sich nicht feststellen, inwieweit das Fachpersonal angehalten war, die Ereignisse zu dokumentieren bzw. die Dokumentation durchgeführt hat. Eine schriftliche Definition von zu dokumentierenden Nebenwirkungen lag nicht vor. Zudem geht aus der Dokumentation nicht eindeutig hervor, bis zu welchem Zeitraum etwaige Komplikationen als verfahrensassoziiert galten. Die Studie von Gavranic et al. definieren diesen Zeitraum bis 48 Stunden nach Behandlung (69).

Anhand dieser Beobachtungen ist anzunehmen, dass es in der Verantwortung der Behandelnden lag, das Auftreten von unerwünschten Komplikationen als solche zu bewerten und sie in der Dokumentation festzuhalten. Dies könnte zu einem Dokumentationsbias geführt haben, der sich jedoch im Nachhinein nicht mehr prüfen lässt. Faktoren wie Zeit, Personalsituation und die Möglichkeit zur Erkennung einer unerwünschten Nebenwirkung können einen Einfluss auf das Dokumentationsverhalten des jeweiligen Standorts gehabt haben.

Auch bei der Archivierung der Dokumente zeigten sich im Zuge der Recherche Unterschiede: So wurden die Protokolle teilweise eingescannt und digital gespeichert, bei manchen Patient*innen fanden sie sich in den analogen Papierakten und in einigen Fällen waren sie nicht auffindbar. Obwohl alle vorliegenden Patient*innendaten durchgesehen wurden, ist nicht auszuschließen, dass beigelegte Ausführungen über die Zeit aus den Akten verloren gegangen und damit in dieser Studie nicht erfasst sind. Somit könnte es zu einem Detektionsbias gekommen sein.

In den hier untersuchten kindernephrologischen Kliniken liegt demnach ein hoher individueller Ermessensspielraum vor, der durch weitere Standardisierung behoben werden könnte. Die Beobachtungen in der Datenerhebung bestätigen den angemerkten Mangel an Standardisierung. Durch die Etablierung eines nationalen Aphereseregisters könnte ein Beitrag zur Standardisierung des Verfahrens geleistet werden.

Die Unklarheit, ab wann ein Neuauftreten eines Symptomes als Nebenwirkung des Verfahrens zu werten ist könnte aufgelöst werden: Durch Vorgabe eines einheitlich definierten Zeitraums, in dem das Ereignis als Komplikation gewertet wird. Auch eine Definierung eines als Komplikation zu wertenden Ereignisses ist als sinnvoll zu erachten.

Ein weiterer Standardisierungsvorteil liegt in der Vereinheitlichung der Dokumentationsbögen, weil hiermit eine Verbesserung der Vergleichbarkeit der TA-behandlungen und eine Optimierung des TA-Behandlungsverfahren möglich ist. Eine solche Verfahrensoptimierung ließe sich im Rahmen eines nationalen Aphereseregisters einführen, wodurch eine einheitliche Erfassung und Auswertung gewährleistet werden könnte.

5.1.3 Aktuelle Studienlage

Im Zuge der Literaturrecherche zeigten sich Unterschiede zwischen den an pädiatrischen und den an Erwachsenen durchgeführten Studien. Im Bereich der Erwachsenenmedizin existieren Studien zu einzelnen Krankheitsbildern, bei denen eine Behandlung von PF und/oder IA mit relativ großen Fallzahlen eingesetzt wurden. Auch wurde ersichtlich, dass zum Thema TA erheblich mehr Erwachsenenstudien verfügbar sind als aus dem pädiatrischen Bereich.

Im Bereich der Pädiatrie existieren nur einzelne Fallberichte (70) oder kleine monozentrische Studien (29,34,38,50–52,71) mit heterogenen Indikation. Auch liegen derzeit nur wenige multizentrische Studien (28,31,33,48,49,54,72) vor.

Grund dieses unterschiedlichen Forschungsstandes könnte die Tatsache sein, dass das pädiatrische Klientel einerseits sehr viel weniger Patient*innen mit dem jeweiligen Krankheitsbild umfasst. Andererseits werden neuere Therapieverfahren bei Kindern und Jugendlichen eher eingesetzt, wenn sie schon über einen längeren Zeitraum bei Erwachsenen etabliert sind.

Die hier durchgeführte Studie zeichnet sich durch eine vergleichsweise hohe Fallzahl sowie durch die Betrachtung mehrerer Kliniken aus. Dadurch konnte insbesondere auch ein möglicher Standortbias berücksichtigt werden.

5.2 Diskussion der Ergebnisse

5.2.1 Therapiemöglichkeit bei breitem Indikationsspektrum

Bei der untersuchten Kohorte von 183 Patient*innen handelte es sich um ein ausgeglichenes Geschlechterverhältnis (50,3 % weiblich, 49,7 % männlich) mit einer breiten Altersverteilung vom Säuglingsalter bis hin zum Jugendlichen (1 Tag bis 17,9 Jahre).

Die drei führenden indikationsstellenden Fachabteilungen waren dabei die Nephrologie, die Neurologie und die Gastroenterologie. Die TA wurde in allen drei Zentren von der kindernephrologischen Abteilung durchgeführt.

Eine Vorauswahl oder anschließende Selektion bezüglich einzelner, zu untersuchender Indikationen fand nicht statt, da die Suchkriterien auf die Eckpunkte „Behandlung mit IA oder PF“, „Behandlung im Zeitraum von 2008 bis 2018“ und „Im Alter bis 18 Jahre“ beschränkt waren. Dadurch konnte es gelingen, die weit gefächerten Anwendungsmöglichkeiten des Verfahrens aufzuzeigen. So konnten insgesamt 41 unterschiedliche Indikationen ermittelt werden, bei denen sich die Behandelnden zu der Anwendung einer TA entschlossen. Die häufigsten Krankheitsbilder waren hierbei HUS/TTP (20 %; n=34), antikörpervermittelten Rejektionen nach Organtransplantation (9,4 %; n=16) sowie Enzephalitiden (8,8 %; n= 15).

Aufgrund der breiten Streuung der Krankheitsbilder und der daraus resultierenden kleinen Fallzahlen je Indikation konnte keine Analyse der einzelnen Krankheitsbildern durchgeführt werden.

Das im Rahmen dieser Arbeit festgestellte Indikationsspektrum ist ähnlich dem bereits publizierter Studien.

Kara et al. führten eine retrospektive Studie mit einer Fallzahl von 14 Patient*innen und 50 TA-Sitzungen durch. Dabei wurden für den Zeitraum von April 2010 bis Mai 2012 Daten von Kinder und Jugendlichen (2 Jahre bis 16 Jahre) gesammelt, die mit PF (n=11) und Leukodepletion (n=3) behandelt wurden (29). Auch hier zeigte sich eine Vielzahl an zugrundeliegenden Indikationen (n=11): Purpura Schönlein-Henoch, HUS, Morbus Crohn, IgA Nephropathie, Autoimmun-Enzephalitis, hämolytische Autoimmunanämie, disseminierte intravasale Koagulopathie (DIC), Graft-versus-Host-Disease (GvHD; dt.: Transplantat-gegen-Wirt-Reaktion) und Intoxikation (29).

Die Forschungsgruppe Norda et al. analysierte in ihrer Studie Daten des schwedischen Apherese-registers. Sie werteten Daten aus 20.000 Sitzungen bei Erwachsenen sowie pädiatrischen Patient*innen im Zeitraum von 1995-2001 aus (37). Zu den untersuchten Verfahren dieser Studie zählten neben der PF und der IA auch die LDL-Adsorption und andere (Cytapherese, extrakorporale Phototherapie, reduktive Cytapherese sowie die Sammlung hämatopoetischer Progenitorzellen). Auch hier zeigte sich, dass die TA eine Therapiemöglichkeit bei Guillain-Barré-Syndrom, Hyperviskositätssyndrom, HUS/TTP, Myasthenia gravis, Systemischer Lupus erythematodes, TX-Rejektion, Chronisch inflammatorisch demyelinisierende Polyradikuloneuropathie, Granulomatose mit Polyangiitis, septischer Schock, Goodpasture-Syndrom darstellt (37).

Paglialonga et al. verfolgten ebenfalls einen multizentrischen Ansatz. Sie analysierten Daten aus 12 europäischen Ländern. Hierbei wurden Daten von 67 pädiatrischen Patient*innen aus 14 Kinderdialysezentren, die im Jahre 2012 mit TA behandelt wurden, ausgewertet. Dabei wurden 738 PE- und 349 IA/Doppelfiltrations-Plasmapherese-Sitzungen (DFPP) erfasst (31). Auch hier gleichen die Indikationen denen unserer Studie: Nephrologische Indikationen (Nephrotisches Syndrom, FSGS, HUS/TTP, inkompatible NTX, antikörpervermittelte Rejektionen, membranproliferative Glomerulonephritis, Granulomatose mit Polyangiitis, Goodpasture-Syndrom, Vaskulitis) und als „andere“ deklarierte Erkrankungen (Enzephalitis, Guillain-Barré-Syndrom, Myasthenia gravis, Susac-Syndrom, akutes Leberversagen, ABO-inkompatible Knochenmarkstransplantation) (31).

Palo et al. werteten 226 PF, 8 IA sowie 6 LDL-Apheresen bei Kindern und Jugendlichen aus (38). Diese wurden im Zeitraum von 1982 bis 2000 bei 51 Kindern und Jugendlichen im Alter von 3 Monaten bis 14,8 Jahren durchgeführt (38). Untersucht wurde die Effektivität der TA bei: FSGS in NTX, RPGN, Vaskulitis, SLE, Guillain-Barré-Syndrom, Rasmussen-Enzephalitis, Myelitis, Myasthenia gravis und akutem Leberversagen (38).

Sowohl bei unserer als auch in anderen Studien (29,31,36,36–38) wurde festgestellt, dass die TA häufig bei HUS eingesetzt wird. Durch die Einführung des Komplementblockers Eculizumab als Standardtherapie bei atypischem HUS (73,74) und zunehmendem Einsatz bei schweren Verläufen eines Diarrhoe assoziierten HUS (75–77) ist die Therapie mit TA jedoch in den Hintergrund gerückt, da hiermit eine kurzzeitige Normalisierung der Blutwerte erreicht werden kann, jedoch nicht die zugrundeliegende Erkrankung behandelt wird (74).

Der Vergleich unserer Studie mit anderen zeigte, dass vor allem bei den zugrundeliegenden Indikationen Gemeinsamkeiten bestanden: Auch in den Studien Kara et al., Norda et al., Paglialonga et al. sowie Palo et al. wurden als Hauptindikationen HUS/TTP, antikörpervermittelten Rejektionen nach Organtransplantation sowie Enzephalitiden genannt (29,31,36–38).

Vorteile unserer Studie zeigten sich beispielweise im Vergleich zu Palo et al.: Mit der Generierung der Daten des letzten Jahrzehnts bietet unsere Studie die Möglichkeit, die in den letzten Jahren neu hinzugekommenen Modifikationen in der Behandlung (ggf. Neuerungen bei der Begleitmedikation etc.) aufzuzeigen. Ein weiterer Unterschied liegt in der breiten Streuung des Altersspektrums sowie einem multizentrischen Ansatz im Vergleich zu Palo et al..

Als eine der wenigen verfügbaren multizentrischen Studien ermittelten Paglialonga zwar im Vergleich zu unserer Studie innerhalb eines kleineren Zeitrahmens und mit geringerer Fallzahl, jedoch sticht diese Studie durch klare Kriterien zur Bewertung der Effektivität hervor, worauf im späteren noch eingegangen wird. Gemeinsamkeiten mit unserer Studie finden sich vor allem in den zugrundeliegenden Indikationen.

Die Studie von Norda et al. bietet den Vorteil der Auswertung eines nationalen Registers, welches eine hohe Anzahl an Daten zur Verfügung stellt. Bei der Bewertung sollte jedoch bedacht werden, dass hier sowohl Kinder als auch Erwachsene in die Analyse mit einfließen. Auch wurden zusätzlich zur PF und IA noch andere Behandlungsarten eingeschlossen.

Anhand der Empfehlungsanwendung der ASFA-Leitlinien lässt sich sagen, dass ein Großteil (73,9 %) der Patient*innen unserer Kohorte auf Grund einer ASFA Kategorie I (57,1 %; n=92; TA als Erstlinientherapie) oder Kategorie II (16,8 %; n=27; TA als Zweitlinientherapie) mit TA behandelt wurde.

Auch die Analyse der unterschiedlichen Verfahren (IA und PF) unserer Studie zeigte, dass die jeweils am häufigsten behandelten Krankheitsbilder der ASFA Kategorie I oder II entsprachen. Bei der PF waren dies HUS (ASFA-Kategorie I), Enzephalitis (Kategorie I) und Rejektion nach TX (Kategorie II). Im Falle der IA wurden am häufigsten die Enzephalitis (ASFA-Kategorie I), die AB0-inkompatible TX (ASFA-Kategorie I) sowie Rejektion nach TX (ASFA-Kategorie II) behandelt.

Auch Paglialonga et al. unterteilten und analysierten ihre Ergebnisse hinsichtlich der ASFA-Kategorien. Sie kamen dabei zu einem ähnlichen Verhältnis der Kategorien der Indikation ihrer Kohorte: 38,8 % Kategorie-I-Indikationen (n=26), 16,4 % Kategorie-II-Indikationen (n=11), 25,5 % Kategorie-III-Indikationen (n=17) (31). In drei Fällen (4,5 %) wurden eine Kategorie-IV-Indikationen mit PF behandelt (31). Bei 10 Patient*innen (14,9 %) war die zugrundeliegende Erkrankung noch nicht klassifiziert (31). Damit wurden insgesamt mehr als die Hälfte der Erkrankungen mit einer ASFA-Kategorie I oder II mit TA behandelt.

Durch den retrospektiven Ansatz beider Studien ist es im Nachhinein nicht möglich, die Kriterien der Behandelnden zum Einsatz der TA zu ermitteln. Fraglich ist hierbei, ob es einen länderspezifischen Unterschied bei der Anwendung gibt.

Sowohl unsere Arbeit als auch die von Paglialonga et al. zeigen, dass die bisher hauptsächlich auf Daten erwachsener Patient*innen fußenden Empfehlungen der ASFA auch für Kinder und Jugendliche Anwendung finden. Leitlinien wie die der ASFA oder der DGfN ermöglichen den Anwender*innen, die Entscheidung zur Anwendung einer TA zu erleichtern und zu standardisieren. Pädiatrische Aspekte spielen in beiden Leitlinien bislang eine untergeordnete Rolle aufgrund nur weniger Studien im pädiatrischen Bereich (28).

5.2.2 Bewertung von Verfahrensart, Modalitäten und technische Faktoren

Bei der von uns untersuchten Kohorte wurden mehr PF-Prozeduren (n=1233) als IA-Behandlungen (n=295) durchgeführt. Der Großteil (81,7 %; n=150) der untersuchten Kohorte dieser Studie wurde nur einem Behandlungszyklus mit TA unterzogen. Dabei wurden bei Anwendung der PF im Median 5 [1;26] und bei der IA 7 [1;12] Prozeduren, meist alle zwei bis drei Tage, je Patient*in durchgeführt.

Mittels der in unserer Studie erhobenen Daten konnten auch die einzelnen technischen und zeitlichen Abläufe der TA der Kohorte analysiert werden. Da es sich bei der PF um das länger existierende Verfahren handelt, wurde sie vermutlich häufiger eingesetzt und ist wissenschaftlich mit mehr Evidenz gestützt.

Unsere Studie zeigt, dass es bei der TA keinen allgemeingültigen Standard zur Durchführung gibt. Zwar zeigen sich Gemeinsamkeiten bei der technischen Gerätschaft (Zugänge, Maschinen, Verfahrensart), jedoch zeigt sich, dass die zeitlichen Abstände und die Behandlung immer in Anlehnung an den gesundheitlichen Zustand der/des Patient*in adaptiert werden. Diese sind daher vom Erfahrungswissen der Behandelnden und von objektivierbaren Messwerten (Blutdruck, Laborparameter) abhängig.

Es war auf Grund der sehr heterogenen Kohorte in unserer Studie nicht möglich die einzelnen spezifischen Gesundheitszustände im Moment des Therapiebeginns zu ermitteln. Hierfür wäre weitere Forschung mit diesem Ansatz empfehlenswert.

5.2.3 Effektivität von Plasmapherese und Immunadsorption

Zusammenfassend lässt sich ein positives Fazit zum Behandlungsergebnis der mit TA behandelten Kinder und Jugendlichen ziehen. In 78,6 % (n=110) der Fälle zeigte sich während der Anwendung der TA eine Verbesserung des Gesundheitszustandes (6,5 % vollständige Remission; 72,1 % Verbesserung des Zustandes).

Bei einem kleinen, aber doch nicht ganz unerheblichen Teil der in dieser Studie untersuchten Kohorte (21,4 %, n=39) zeigte sich keine Änderung oder es kam zu einer Verschlechterung des Gesundheitszustandes (n=1 Multiple Sklerose; n=2 Enzephalitis). Kein Fall endete letal.

Die Daten unserer Kohorte legen nahe, dass eine Vielzahl von Erkrankungen durch die TA einen günstigeren Verlauf nehmen können. Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen dem Outcome der PF oder IA. Während der Behandlung mit PF verbesserte sich bei 77,5 % (n=93) der Patient*innen der klinische Zustand, im Zuge der Therapie mit IA bei 80 % (n=17) der Patient*innen. Dabei handelt es sich bei dem Begriff „Zustandsverbesserung“ nicht um einen standardisierten körperlichen Zustand, sondern beschreibt die individuelle Verbesserung des gesundheitlichen Zustandes der/des Patient*in.

Kritisch sollte jedoch erwähnt werden, dass es sich um eine sehr heterogene Studienpopulation (41 verschiedene Indikationen bei 183 Patient*innen) handelt. Zudem erhielten die Patient*innen einen multimodalen Therapieansatz mittels immunsuppressiver bzw. immunmodulierender Therapie. Durch das Fehlen einer Vergleichsgruppe, die nur eine immunsuppressive bzw. immunmodulierende Therapie erhielt, lässt sich die tatsächliche Effektivität der TA allein, d. h. ohne den faktoriellen Einfluss durch z. B. die immunsuppressive bzw. immunmodulierende Therapie, nur schwer beurteilen. Diesbezüglich wäre eine entsprechende, spezielle multifaktorielle Untersuchung zur tatsächlichen Güte des TA-Verfahrens angezeigt.

Misanovic et al. werteten in ihrer Studie Daten von 11 Patient*innen im Alter von 4 Jahre bis 16 Jahren für den Zeitraum von Dezember 2011 bis Juni 2016 von der pädiatrischen Intensivstation des Universitätsklinikums von Sarajevo, Bosnien und Herzegowina, aus (51). Dabei wurden insgesamt 66 PF (6 Prozeduren pro Patient*in) ausgewertet (51). In 63,6 % (n=7) der Fälle trat eine teilweise Besserung des gesundheitlichen Zustandes sowohl bei neurologischen (54,5 %) als auch nephrologischen (28 %) Erkrankungen während der Behandlung ein (51). In einem Fall bei multiplen Organversagen (9 %) wurde eine komplette Remission verzeichnet (51).

Im Vergleich zu unserer Studie scheint es ein festes Therapieschema am Universitätsklinikum von Sarajevo zu geben, dem alle Patient*innen unabhängig von der Indikation unterzogen werden, jedoch handelt es sich hier um eine kleine Kohorte mit einem monozentrischen Ansatz.

Paglialonga et al. zeigten einen Behandlungserfolg während der PF in 62,2 % der Fälle (37,3 % effektiv; 29,9 % teilweise effektiv) (31). Bei Anwendung der IA konnten 92,3 % der Patient*innen erfolgreich (53,8 % effektiv; 38,5 % teilweise effektiv) behandelt werden (31). Diese Ergebnisse bekräftigen die Ergebnisse unserer Studie.

Auch Palo et al. (Jahr 1982-2000) kamen zu dem Schluss, dass vor allem das HUS (18 von 51 Fällen) in 10 der 18 Fälle erfolgreich behandelt werden konnte (38). Auch die Krankheitsbilder der Vaskulitiden, die FSGS in NTX und Guillain-Barré Syndrome, Tyrosinämie und familiäre Hypercholesterinämie profitierten vom Verfahren (38). Im Falle von akutem Leberversagen durch eine virale Hepatitis konnten nur bei 4 von 12 Patient*innen der gesundheitliche Zustand verbessert werden. In 8 Fällen schlug die Behandlung nicht an (38).

In Erwachsenenstudien, die sich meist einem Erkrankungsbild mit einer höheren Fallzahl und einer Behandlungsmethode (IA oder PF) widmen, zeigt sich eine ähnliche Effektivität des Verfahrens, wie in den pädiatrischen Studien:

Dogan Onugoren et al. untersuchten in ihrer retrospektiven Studie den klinischen Nutzen von IA an 19 Erwachsenen mit Enzephalitis in 2 Zentren, welche im Zeitraum von Juni 2011 bis Mai 2015 behandelt wurden (78). Zusätzlich zur IA erhielten alle Patient*innen eine Kortikoid-Therapie (78). Es zeigte sich bei 14 von 21 Fällen eine rasche Besserung der Symptomatik (78). Im Falle der IA trat eine Komplikation im Sinne einer Infektion des Venenkatheters auf (78).

Pham et al. analysierten retrospektiv für den Zeitraum von 2001 bis 2011 insgesamt neun Patient*innen, die aufgrund einer Enzephalitis mit PF behandelt wurden (79). Dabei zeigte sich in den insgesamt 56 PF-Prozeduren ein sehr heterogenes Therapieschema (Kortikosteroiden, TPE, IVIG und/oder Rituximab) (79). Alle Patient*innen wiesen nach der Behandlung eine „leichte“ Verbesserung des Gesundheitszustandes auf, bis auf einen Fall bei dem eine „erhebliche“ Verbesserung festgestellt wurde (79).

Die beiden dargestellten Studien an Erwachsenen stützen die Ergebnisse unserer Studie und verdeutlichen, dass es sich bei der PF und der IA um effektive Verfahren handelt. Wie auch bei unserer Studie erhielten die Patient*innen der anderen Studien ebenfalls zusätzlich auch eine immunmodulatorische Begleittherapie, wodurch weitere Studien mit einer Vergleichsgruppe für die zukünftige Forschung angezeigt wären, um die tatsächliche Effektivität der TA klarer bewerten zu können.

Heine et al. untersuchten die Wirkung von PF und IA bei autoimmuner Enzephalitis an 21 erwachsenen Patient*innen der neurologischen Abteilung der Charité Universitätsmedizin Berlin im Zeitraum von 2013 bis 2015 (80). Die Patient*innen waren zwischen 16 und 76 Jahre alt (im Median 49 Jahre) (80). Behandlungsgrund waren in den meisten Fällen entweder ein Nichtansprechen auf hochdosiertes Cortison oder i.v. Immunglobuline (80). 11 Patient*innen wurden dabei der PF und 10 einer IA unterzogen, wobei anhand der Studie die Zuteilung allein per Zufall geschah (80). In 67 % der Fälle zeigte sich eine klinisch relevante Verbesserung (80). Bei drei Patient*innen schlug die Therapie nicht an. Bei keinem der Patient*innen verschlechterte sich der Gesundheitszustand verfahrensassoziiert (80). Bei der IA war das Verfahren in 60 % effektiv im Sinne einer Zustandsverbesserung und bei keinem der Patient*innen verschlechterte sich der Gesundheitszustand (80).

Ein kritischer Blick auf die TA erfolgte in der PEXIVAS-Studie: In einer multizentrischen (110 Zentren) randomisierten Kontrollstudie wurde international Daten von 704 Patient*innen ab 15 Jahren (Zeitraum 2009 bis 2018) erhoben, die wegen schwerer Antikörper-assoziiierter Vaskulitis entweder mit oder ohne PF behandelt wurden (77). Jede Untergruppe wurde dabei noch einmal in zwei unterschiedliche Glukokortikoid-Reduktionspläne unterteilt: Einem schnellen Reduktionsplan (Dosis nach 12 Wochen bei 7,5mg statt 15mg, dadurch Reduktion der Menge an 61 %) und einem Standard-Reduktionsplan (77). Es wurden weder im PF- noch im Glukokortikoidvergleich signifikante Unterschiede bezüglich des primären Endpunkts („Tod jeder Ursache“ oder „Terminale Niereninsuffizienz“) festgestellt, auch bei der sekundären Fragestellung (anhaltende Remission, Komplikationen) waren keine Unterschiede erkennbar (77). Die Gruppe mit dem schnellen Glukokortikoid-Reduktionsschema zeigte jedoch bei schweren Infektionen signifikante Vorteile (77).

Die Ergebnisse der PEXIVAS Studie geben einen gut begründeten Anlass, darüber nachzudenken, ob nicht doch eher die Immunsuppression als die PF die positive Wirkung auf den Krankheitsverlauf beeinflusst hat. Auch aus unserer Studie lässt sich keine eindeutige Aussage darüber treffen, welchen Einfluss die Medikation und welchen Einfluss die TA auf den Gesundheitszustand der Patient*innen hatte.

Aus den vorliegenden Erkenntnissen unserer Studie lässt sich sagen, dass die Effektivität des Verfahrens abhängig ist von der Erkrankung selbst, vom Krankheitsstadium sowie von den Komorbiditäten. Auch der Zeitpunkt, an dem sich die Behandelnden für die Anwendung der TA entschieden ist von Bedeutung: So kann es beispielsweise sein, dass die Patient*innen vorab anderen Therapieverfahren unterzogen wurden oder es sich bei der TA um den ersten Therapieversuch handelt. Auch erhielt eine Vielzahl der Patient*innen (67,2 %; n=123) unserer Studie eine immunsuppressive bzw. immunmodulierende Medikation während ihres Klinikaufenthaltes, was ebenfalls einen Einfluss auf den Therapieausgang haben kann.

Bei der Erhebung der Daten zur Wirksamkeitsbeurteilung wurde auf das Urteil der Behandelnden vertraut, da das Setting und die Heterogenität der Indikationen der Kohorte keinen festgelegten Kriterienkatalog für eine detaillierte Analyse der Wirksamkeit erlaubten. Sinnvoll wäre es, hierzu beispielsweise durch die Einführung eines Aphereseregisters je nach Krankheitsbild die entsprechenden Parameter zur Objektivierung des Behandlungserfolges festzulegen. Auch ist es empfehlenswert, in der weiteren Forschung standardisierte, prospektive Settings mit größeren Stichproben und Kontrollgruppen zu wählen, um genannte Zusammenhänge aufzuzeigen und ihre Signifikanz hinsichtlich der Behandlungsoptimierung zu bewerten.

Im Rahmen dieser Dissertation konnte gezeigt werden, dass es relativ lange dauert, bis man zu einer validen Bewertung der Güte des TA-Behandlungsverfahrens für die komplexe Krankenhausroutine kommen kann. Das Beispiel der hier retrospektiv untersuchten Güte der TA-Behandlung könnte zum Anlass genommen werden, zu prüfen, ob man ggf. die Standards/Normen zur Methodenvalidierung weiterentwickeln und im medizinischen Bereich besser etablieren sollte, sodass ggf. der Prozess der Validierung (und Revalidierung bei Änderung der Behandlungsbedingungen (z. B. Änderung in der parallelen Medikation) von medizinischen Behandlungsmethoden (z. B. der TA) systematischer, straffer und effektiver gestaltet werden kann. Insbesondere unter dem Aspekt der gegenwärtigen technischen Entwicklung (EDV, IT, etc.) ist hier erhebliches Potential zu vermuten.

5.2.4 Veränderungen der laborchemischen Parameter

Bei der Auswertung der laborchemischen Parameter wurden die Werte der Patient*innen vor der ersten Behandlung sowie im Zeitraum von 7 Tagen nach Behandlung ermittelt. Dabei zeigte sich eine signifikante Änderung des Hb-Wertes ($p=0,007$), des Hkts ($p<0,001$) und der Erythrozyten ($p=0,002$).

Die signifikante Senkung der Erythrozyten, des Hb und des Hkt kann durch das vermehrte Hinzufügen von Plasma erklärt werden (bei PF: Verdünnungseffekt). Ebenso kann es durch die extrakorporale Behandlung zu einer mechanischen Zerstörung einiger Erythrozyten kommen, was zu einem niedrigeren Hkt- und Erythrozytenwert führt. Auch kommt es zu einem Blutverlust durch die zu- und abführenden Schlauchsysteme, in denen nach Beendigung der Sitzung noch Restblut verbleibt.

Die Gerinnungswerte Thrombozyten ($p=0,167$), PTT ($p = 0,675$), INR ($p = 0,069$) sowie Fibrinogen ($p = 0,250$) zeigten keine signifikanten Änderungen. Dies kann damit zusammenhängen, dass den Patient*innen entweder bei der PF Fremdplasma zugeführt wird oder, wie bei der IA, gar keine Gerinnungsfaktoren entzogen werden. Auch werden die Gerinnungswerte auf den durchführenden Stationen engmaschig kontrolliert, um Gerinnsel oder Blutungen zu verhindern und gegebenenfalls Gegenmaßnahmen (Substitution etc.) zu veranlassen.

Eine Auswertung des Fibrinogens vor und nach Behandlung je Verfahren (IA versus PF) auf signifikante Unterschiede stellte sich auf Grund der geringen Fallzahl (16 Werte für PF 6 Werte für IA) als nicht aussagekräftig dar.

Das Prinzip der PF und der IA beruht darauf, pathogen wirksame Antikörper aus dem Blut bzw. Plasma zu entfernen und dadurch Entzündungen bzw. Überreaktionen des Immunsystems zu vermindern. Aus diesem Grund wurden die IgG und die Entzündungsparameter (CRP, Leukozyten) erhoben. Hier zeigte sich bei den IgG ($n=10$) keine signifikante ($p=0,166$) Senkung nach dem Behandlungszyklus. Auch die Leukozyten-Werte ($n=85$) sowie die CRP ($n=46$) sanken im erhobenen Zeitraum nicht signifikant. Dieses beiden Ergebnisse waren so nicht erwartet worden und sie allein widersprechen zunächst einer ausreichenden Effektivität der TA bzgl. des o.g. Verfahrensprinzips.

Bei den nephrologischen Krankheitsbildern der Kohorte lässt sich durch die gemessene eGFR der Therapieerfolg der Behandlung mit TA und die damit verbundene Funktionsfähigkeit der Niere betrachten. Die Analyse der Daten ergab bei der Auswertung von 35 vorhandenen Vorher-Nachher-Werten keine signifikante ($p=0,238$) Änderung der eGFR. Auch die Betrachtung der Patient*innen, die mit einer eGFR von <90 in die Behandlung starteten, zeigte keine signifikante Veränderung. Die Änderung der eGFR ist hierbei sehr heterogen. Während es bei einem Teil der Patient*innen zu keiner Änderung der eGFR während der Behandlung kam, verbesserte sich die Nierenfunktion bei einigen deutlich (siehe Abbildung 7 und Abbildung 8).

Durch die Erfassung einer Vielzahl von den in der Dokumentation verfügbaren, laborchemischen Parametern konnte ein teilweise guter Überblick über den Zustand der Patient*innen vor Behandlungsbeginn gewonnen werden. Im Zuge der Datenauswertung ließ sich jedoch feststellen, dass für einige Laborparameter (z.B. Antikörper, Fibrinogen, eGFR) nur wenige Werte aus der Dokumentation erhoben werden konnten, vor allem für Werte nach Ende der TA.

Auch trägt die starke Heterogenität der Indikationen (n=41) der Kohorte dazu bei, da für bestimmte Krankheitsbilder nur einige Parameter von Relevanz sind (eGFR z.B. bei nephrologischen Erkrankungen). In diesem Kontext müssen vor allem die laborchemischen Parameter der Studie von Paglialonga et al. genannt werden. Um den Behandlungserfolg objektiv zu messen, erstellte die Forschungsgruppe vorab Kriterien zur Bewertung des Behandlungseffekts: HUS/TTP (Nierenfunktion, Thrombozytenzahl), FSGS (Albumin/Kreatinin-Quotient), Desensibilisierung von NTX-Empfängern (Erfolgreiche NTX oder Panel-Reaktiver Antikörper-Titer), neurologische Erkrankungen (Symptombefreiheit), Leberversagen (Erfolgreiche LTX oder Leberwerte), antikörpervermittelte Rejektion in NTX/ Granulomatose mit Polyangiitis/Anti-GBM (Antikörperreduktion, Nierenfunktion) und Membranoproliferative Glomerulonephritis (Nierenfunktion, Proteinurie) (31). Dieser Ansatz war auf Grund vieler fehlender Werte in unserer Studie nicht umsetzbar.

5.2.5 Verfahrensassozierte Komplikationen einschließlich unerwünschter Nebenwirkungen

Im Rahmen dieser Arbeit wurde bestätigt, dass es sich bei der TA hinsichtlich der Komplikationen einschließlich unerwünschter Nebenwirkungen um ein sicheres Verfahren handelt. Insgesamt ergab sich im Zuge der 1528 durchgeführten TA-Prozeduren eine Komplikationsrate von 9 % (n=137). Am häufigsten kam es zu leichten allergischen Reaktionen 1,9 % (n=29) gefolgt von unspezifischen Reaktionen 1,57 % (n=24) wie Übelkeit und Kopfschmerzen. Katheterdysfunktionen traten in 0,52 % (n=8) der Fälle auf.

Es wurden mehr PF-Prozeduren (n=1233) als IA-Behandlungen (n=295) durchgeführt. Eine bereits genannte Erklärung hierfür ist, dass es sich bei der PF um das ältere Verfahren handelt. Dabei war die Rate der Nebenwirkungen bei der PF mit 10,1 % (n=125) signifikant ($p < 0,001$) höher als mit 4,1 % (n=12) bei der IA. Dies könnte damit zusammenhängen, dass bei der PF dem*der Patient*in das Blutplasma entzogen und durch Fremdplasma isovolämisch wieder substituiert wird. Dadurch entsteht eine höhere Belastung durch Fremdproteine und ein erhöhtes Risiko für allergische Reaktionen. Bei der IA hingegen werden nur selektiv die zu eliminierenden Proteine entfernt und es erfolgt keine Substitution durch Fremdplasma.

Auch fanden sich Unterschiede zwischen den Komplikationsraten bei den unterschiedlichen Substitutionslösungen bei der PF. So ergab sich eine signifikant ($p=0,003$) höhere Komplikationsrate bei der Verwendung von FFP (14,2 %; $n=83$) als bei Substitution von HA 7,5 % ($n=23$). Bei FFP handelt es sich um „komplettes“ Fremdplasma mit vielen verschiedenen Fremdproteinen (Komplementfaktoren, Immunglobuline, etc.). Beim HA handelt es sich lediglich um Humanalbumin als Fremdprotein. Da dem Körper mit FFP mehr Fremdproteine zugeführt werden, besteht ein höheres Risiko für Abwehrreaktionen des Körpers.

Es sollte die Prämedikation berücksichtigt werden, welche möglicherweise einen Einfluss auf die Verträglichkeit der TA gehabt haben könnte. Dies legen auch die Ergebnisse der PEXIVAS-Studie nahe (77). Einige Patient*innen unserer Studie erhielten vor Behandlungsbeginn Steroide ($n=13$) und/oder Antihistaminika ($n=17$). Auch während der Behandlung wurden in 22,5 % ($n=30$) Medikamente (z.B. Steroide, etc.) auf Grund aufgetretener Komplikationen verabreicht. Anhand der erhobenen Daten unserer Studie und wegen der nicht ausreichend vorhandenen Vergleichsgruppen konnte der Einfluss der Medikamente auf die Verträglichkeit bei der TA jedoch nicht analysiert werden. In Zusammenschau mit den Ergebnissen der PEXIVAS-Studie wären weitere Studien zu dieser Thematik angezeigt.

Andere pädiatrischen Studien kamen zu ähnlich niedrigen Raten von Komplikationen einschließlich unerwünschter Nebenwirkungen. Bei der Studie von Kara et al. kam es in 8 % ($n=4$) der 50 Sitzungen zu Komplikationen (2x allergische Reaktionen, 1x Bauchschmerzen, 1x Katheterdysfunktion) (29).

Norda et al. ermittelten bei der Analyse des schwedischen Aphereseregisters für den Zeitraum von 1995-2001 in 4,3 % der 20.000 untersuchten TA-Sitzungen Komplikationen einschließlich unerwünschter Nebenwirkungen. Davon waren in 0,9 % schwere unerwünschte Ereignisse, die eine Medikation oder eine Unterbrechung der Behandlung erforderten (z.B. Hypotonie und Arrhythmie) (37).

Bei der Gegenüberstellung von IA und PF wurden von Norda et al. in 5,6 % der Fälle unerwünschte Nebenwirkungen bei der PF festgestellt und 1,5 % bei der IA (37). Die Forschungsgruppe kam zudem zur Schlussfolgerung, dass es zu solchen Ereignissen häufiger bei Patient*innen mit TTP/HUS und Guillain-Barré-Syndrom als bei Hypercholesterinämie, Hyperviskositätssyndrom oder septischem Schock/MODS käme (37). Am häufigsten kam es zu Parästhesie (26,7 %), Hypotonie (18,6 %) sowie Urtikaria (13 %) (37).

Paglialonga et al. (2015) kamen hinsichtlich der Komplikationen einschließlich unerwünschter Nebenwirkungen zu einer ähnlichen Rate von 6,9 % bei PF sowie 9,7 % bei IA bei ihrer pädiatrischen Kohorte (31).

Witt et al. untersuchen in ihrer Analyse der pädiatrischen Daten des World Apheresis Association-Registers (kurz: WAA) im Zeitraum von 2003 bis 2007 (27) rund 612 TA-Prozeduren bei 135 Kindern und Jugendlichen mit einem medianen Alter von 14 Jahren [1;21]. Dabei wurden sowohl Leukapherese, PF, Photopheresen als auch Lipidapheresen ausgewertet (27). Bei den Erkrankungsbildern handelte es sich vornehmlich um hämatologische, nephrologische und neurologische Erkrankungen. Komplikationen wurden in 3,6 % der Fälle (n=22) dokumentiert, die meisten davon milder Natur (27).

Die Auswertung der Studie von Erwachsenenkohorten zeigte ähnlich niedrige Raten an Komplikationen einschließlich unerwünschter Nebenwirkungen: Henriksson et al. untersuchten die Daten des Aphereseregisters der WAA von 7142 Patient*innen für den Zeitraum von 2004 bis 2014 (81). Es zeigte sich dabei, dass in den 50846 durchgeführten TA-Prozeduren die Komplikationsrate in der allerersten Sitzung höher (8,4 %) war als in den darauffolgenden Sitzungen (5,5 %) (81). Da in die Daten 24 verschiedene TA-Verfahren einfließen, wurde für die PF im Speziellen eine Komplikationsrate von 6,1 % und bei der IA eine Rate von 5 % ermittelt.

Zu ähnlichen Ergebnissen führten die Analyse des französischen Aphereseregisters: Im Zeitraum von 1985 bis 1998 wurde bei 126770 Prozeduren an 14183 erwachsenen Patient*innen ein Rückgang der Komplikationen von 11,9 % (Jahr 1985) auf rund 4,6 % registriert (82).

Auch bei der Auswertung des italienischen Aphereseregisters im Zeitraum vom 1994 bis 2004 kam es in 2,92 % von 15285 TA-Prozeduren (davon 8600 Sitzungen mit PF) an 1477 erwachsenen Patient*innen zu unerwünschten Reaktionen (83). Auch kam es in 0,003 % der Fälle zum letalen Ausgang bei der PF (83).

Bláha et al. untersuchten Daten aus zwei tschechischen medizinischen Zentren und kamen bei der Auswertung von 129 TA-Prozeduren (davon 53 PF und 16 IA) an 41 erwachsenen Patient*innen zu einer Rate an Komplikationen einschließlich unerwünschter Nebenwirkungen von 3,1 % in Zentrum I und 5,6 % im zweiten Zentrum (84).

Im Vergleich mit unserer Studie bieten die Analysen der Aphereseregister (33,37,82,83) zwar den Vorteil großer Stichproben, allerdings beinhalten sie neben pädiatrischen Daten vorwiegend Daten erwachsener Patient*innen und setzen sich nicht mit den konstitutions-spezifischen Unterschieden auseinander.

Die Studie von Paglialonga et al. hingegen ähnelt unserer Arbeit sowohl in ihrem Aufbau als auch in der Zielsetzung der Arbeit. Es handelt sich ebenso um eine rein pädiatrische Kohorte mit multizentrischer Betrachtung.

Anhand der Ergebnisse lässt sich unterstreichen, dass es sich bei der PF um ein sicheres Verfahren bezüglich der Komplikationen einschließlich unerwünschter Nebenwirkungen handelt. Die in der aktuellen Studienlage dargestellte gute klinische Sicherheit der TA bei Kindern und Jugendlichen (29,33,34,38,48,52) kann anhand der hier dargestellten Ergebnisse gestützt werden. Bei den Nebenwirkungen handelte es sich zumeist um leichtere Ereignisse, die anhand der Kategorisierung (leicht behandelbar, nur von kurzer Dauer) annahmegemäß keinen Einfluss auf die TA-Behandlung haben.

Weder in unserer Studie, noch in anderen Studien (26,28,33,36) gab es darüber hinaus Hinweise auf verfahrensassoziierten Komplikationen, die zum Tod oder zu negativen Folgeerscheinungen führten. Nur in der Studie von Misanovic et al. wird von drei Patient*innen mit einem letalen Behandlungsausgang berichtet (51), wobei die Studie nicht näher beschreibt, ob dies TA-verfahrensassoziiert oder auf Grund anderer Einflussfaktoren (Krankheitsstadium etc.) geschah.

Die in der wissenschaftlichen Debatte geäußerten Vorbehalte bezüglich der Komplikationen einschließlich unerwünschter Nebenwirkungen gegenüber einer TA-Anwendung bei pädiatrischen Patient*innen auf Grund ihrer körperlichen Konstitution (33,47,50) können anhand der Ergebnisse dieser Arbeit nicht bestätigt werden. Die Sicherheit des Verfahrens lässt sich wahrscheinlich auch erhöhen, wenn die TA in Zentren durchgeführt wird, die mit extrakorporalen Therapieverfahren bei Kindern und Jugendlichen vertraut sind. Daher wird im Apheresestandard der DGfN empfohlen, die TA in kindernephrologischen Zentren bei Kindern und Jugendlichen durchzuführen (85).

Um einen positiven Beitrag zur Verfahrensoptimierung zu leisten und das Verfahren damit noch sicherer und erfolgreicher machen, wären prospektive Datensammlungen mit höheren Fallzahlen sinnvoll. Dadurch wäre es möglich, Korrelationen zu untersuchen, um die Sicherheit der TA-Anwendung über deskriptive Beschreibungen hinaus zu bewerten.

Durch ein prospektives, besser standardisiertes Dokumentieren der Daten z. B. in ein TA-Register lassen sich später zudem auch Einflussfaktoren wie beispielsweise Medikamentengabe eruieren. Anhand solcher Studien könnten allgemeine Handlungsempfehlungen besser und fundierter abgeleitet werden, wodurch dann die Wahrnehmung der TA-Therapie als Behandlungsmöglichkeit weiter vorangetrieben werden könnte. Zugleich könnten auch andere Einflussfaktoren, die zu einem Auftreten von Komplikationen einschließlich unerwünschter Nebenwirkungen führen, detektiert und ausgewertet werden.

5.2.6 Standort spezifische Unterschiede und Gemeinsamkeiten

In der Literatur finden sich Hinweise dafür, dass eine starke Heterogenität in der Durchführung der TA bei Kindern und Jugendlichen vorliegt. Es ist von einem Mangel an Standardisierung die Rede (47,48). Durch den multizentrischen Ansatz dieser Studie ließ sich im Zuge der Datenerhebung an der Charité Universitätsmedizin Berlin, dem Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf und der Universitätsklinik Heidelberg feststellen, dass vor allem in der Art der Dokumentation deutliche Unterschiede bestehen.

Um einen möglichen Standortbias zu berücksichtigen, wurden die einzelnen Standorte separat hinsichtlich ihrer Komplikationsraten ausgewertet. An allen drei Standorten traten am häufigsten nicht-spezifische Reaktionen (Kopfschmerzen, Übelkeit) sowie leichte allergischen Reaktionen auf.

Im Vergleich der Komplikationsraten untereinander zeigte sich die höchste Komplikationsrate an der Charité Universitätsmedizin Berlin mit 0,16 Events pro TA-Sitzung. Im Vergleich zum Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf (0,07 Events/Sitzung) war diese signifikant höher ($p < 0,001$). Auch das Universitätsklinikum Heidelberg wies mit 0,02 Events pro Sitzung eine signifikant niedrigere Komplikationsrate ($< 0,001$) als die Charité Universitätsmedizin Berlin auf. Beim Vergleich des Uniklinikums Hamburg-Eppendorf mit dem Universitätsklinikum Heidelberg stellte sich letzteres als das Zentrum mit den wenigsten Komplikationen ($p = 0,002$) heraus.

Ob es sich hierbei tatsächlich um eine höhere Komplikationsrate oder um eine bessere Dokumentation der Komplikationen handelt, lässt sich nicht abschließend klären. In der Charité Universitätsmedizin Berlin wurden sämtliche Komplikationen auf den Behandlungsprotokollen notiert. In den Universitätskliniken Heidelberg und Hamburg fanden sich die Angaben zu Komplikationen in einigen Fällen nur in Pflegeberichten oder im Arztbrief. In vielen Fällen waren die Behandlungsprotokolle an allen drei Standorten nicht auffindbar, da sie weder eingescannt noch in den Akten vorlagen.

5.3 Zusammenfassung und Fazit

Die TA bietet bei einer Vielzahl von Erkrankungen eine bezüglich der Komplikationen sichere und effektive Therapieoption. In der Erwachsenenmedizin wird das Verfahren breit eingesetzt. Im pädiatrischen Kontext sorgen aktuell eine geringe Studienevidenz sowie Unklarheiten bezüglich der tatsächlichen Effektivität der TA und Vorbehalte auf Grund physiologischer Unterschiede zu Erwachsenen für Hindernisse bezüglich der Anwendung.

Ziel dieser Arbeit war es, die Indikationen, das Outcome sowie Komplikationen einschließlich unerwünschter Nebenwirkungen zu analysieren. Methodisch wurde die retrospektive, multizentrische Datenerhebung angewandt.

Die TA wird in der Pädiatrie bei zahlreichen Indikationen, fast immer im Rahmen einer multimodalen Therapie, eingesetzt. Bei rund 70 % der Patient*innen konnte eine Verbesserung des Gesundheitszustandes erzielt werden. Aufgrund der multimodalen Therapie lässt sich jedoch der Einfluss der TA auf den Behandlungserfolg nach wie vor nicht klar differenzieren

Die Komplikations- bzw. Nebenwirkungsrate der TA war insgesamt gering. Am besten wurde die IA vertragen und sollte von daher mit höherer Priorität als PF eingesetzt werden. Bei der PF war die Komplikationsrate bei Verwendung von HA am geringsten.

Mittels einer prospektiven Datenerfassung könnten umfassend Verlaufparameter erhoben werden, um dann ggf. die tatsächliche Effektivität der TA besser beurteilen zu können. Hieraus könnten dann besser begründete, valide Handlungsempfehlungen für den Einsatz der TA bei Kindern und Jugendlichen erarbeitet werden. In diesem Zusammenhang ist insbesondere auch die Idee des Aufbaus eines Registers für die TA-Behandlung zu sehen, welches weiter unterstützt werden sollte.

6 Literaturverzeichnis

1. Thomas C, Thomas L. Niereninsuffizienz - Bestimmung der glomerulären Funktion. Deutsches Ärzteblatt. 106(2019):849–54 doi: 10.3238/arztebl.2009.0849
2. Renders L, Wen M, Küchle C. Plasmapherese und Immunadsorption. Der Nephrologe. Juli 2014; 9(4):284–92.
3. Klingele M, Brodmann D, Herausgeber. Einführung in die Nephrologie und Nierenersatzverfahren. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg. 2017; S. 242 ff.
4. Geberth S, Nowack R. Gefäßzugang zur Hämodialyse (HD). In: Praxis der Dialyse. Berlin Heidelberg: Springer. 2014; S. 73–100.
5. Fassbender C, Grützmacher P, Heigl F, Hohenstein B, Julius U, Kielstein J, Klingel R, Roeseler E, Schettler V, Vogt A, Weiss N. Standard der therapeutischen Apherese der Deutschen Gesellschaft für Nephrologie in Zusammenarbeit mit dem Verband Deutscher Nierenzentren e. V.; 2018. S. 6
6. Mueller-Eckhardt C. Transfusionsmedizin: Grundlagen - Therapie - Methodik. Springer, Berlin, Heidelberg. 2013; S. 487 ff.
7. Kihm LP, Schwenger V. Plasmapherese und Immunadsorption auf der Intensivstation. Nephrologe. März 2011; 16(2):149–54.
8. Blum HE, Müller-Wieland D. Autoimmunität und Autoimmunerkrankungen. In: Klinische Pathophysiologie. Stuttgart [u.a.]: Georg Thieme Verlag. 2018; S. 635–7.
9. Blum HE, Müller-Wieland D. Immunglobuline - Effektormoleküle der B-Lymphozyten. In: Klinische Pathophysiologie. Stuttgart: Georg Thieme Verlag. 2018; S. 616 ff.
10. Stegmayr B, Ramlow W, Balogun RA. Beyond Dialysis: Current and Emerging Blood Purification Techniques. Seminars in Dialysis. 2012; 25(2):207–13.
11. Glöckner, W. M., Sieberth, H.G. Plasmapherese In: Blutreinigungsverfahren. Technik und Klinik. Stuttgart, New York: Georg Thieme Verlag. 1997; 496-505.
12. Wetzels E, Colombi A, Dittrich P, Gurland HJ, Kessel M, Klinkmann H. Plasmapherese. In Hämodialyse, Peritonealdialyse, Membranplasmapherese und verwandte Verfahren. Springer, Berlin, Heidelberg. 1986; S. 16
13. Sokolov AA, Solovyev AG. Russian Pioneers of Therapeutic Hemapheresis and Extracorporeal Hemocorrection: 100-Year Anniversary of the World's First Successful Plasmapheresis. Therapeutic Apheresis and Dialysis. 2014; 18(2):117–21.
14. List PH, Hörhammer L. Arzneiformen und Hilfsstoffe: Teil A: Arzneiformen. Springer; Berlin, Heidelberg. 1971; S. 408 ff.
15. Grifols-Lucas JA. Use of Plasmapheresis in Blood Donors. Br Med J. 19. April 1952; 1(4763):854.
16. Bukowski RM, King JW, Hewlett JS. Plasmapheresis in the Treatment of Thrombotic Thrombocytopenic Purpura. 1977; 413-417.
17. Bosch T. Therapeutic Apheresis - State of the Art in the Year 2005. Therapeutic Apheresis and Dialysis. 2005; 9(6):459–68.

18. Burgers AA. Der Vergleich von Immunadsorption und Plasmaseparation bezogen auf die Immunglobulinreduktion. [Internet]. [Düsseldorf]: Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf; 2018 [zitiert am 22. Mai 2020]. Verfügbar unter: https://docserv.uni-duesseldorf.de/servlets/DerivateServlet/Derivate-49732/Dissertation_Andrea_Angela_Burgers.pdf
19. Nowack R, Birck R, Weinreich T, Herausgeber. Plasmaseparation - Apheres Hämoperfusion. In: Dialyse und Nephrologie für Fachpersonal. Springer, Berlin, Heidelberg. 2009; S. 315–27
20. Bundesärztekammer, Herausgeber. Querschnitts-Leitlinien zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten: mit 19 Tabellen. Köln: Dt. Ärzte-Verl; 2014. S. 37
21. Taghizadeh H. Pocket Guide Anästhesie [Internet]. Springer, Berlin, Heidelberg. 2017; S. 75-96
22. Sarode R. Ablauf von Transfusionen - Hämatologie und Onkologie [Internet]. MSD Manual Profi-Ausgabe. [zitiert 4. Mai 2020]. Verfügbar unter: <https://www.msdmanuals.com/de-de/profi/h%C3%A4matologie-und-onkologie/transfusionsmedizin/ablauf-von-transfusionen>
23. Bundesärztekammer, Herausgeber. Querschnitts-Leitlinien zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten: mit 19 Tabellen. Köln: Deutscher Ärzteverlag. 2009; S. 52
24. Behr A, Agar DW, Jörissen J. Einführung in die technische Chemie. Heidelberg: Spektrum Akademischer Verlag. 2010: S. 278
25. Köhler W, Bucka C, Klingel R. A randomized and controlled study comparing immunoabsorption and plasma exchange in myasthenic crisis. *Journal of Clinical Apheresis*. 2011, 26(6):347–55.
26. Padmanabhan A, Connelly-Smith L, Aqui N, Balogun RA, Klingel R, Meyer E, Pham HP, Schneidermann J, Witt V, Wu Y, Zantek ND, Dunbar NM, Schwartz J. Guidelines on the Use of Therapeutic Apheresis in Clinical Practice - Evidence-Based Approach from the Writing Committee of the American Society for Apheresis. The Eighth Special Issue. *J Clin Apher*. Juni 2019; 34(3):171–354.
27. Cortina G, McRae R, Chiletto R, Butt W. Therapeutic Plasma Exchange in Critically Ill Children Requiring Intensive Care. *Pediatric Critical Care Medicine*. 19(2); e97-e104
28. Weiss PF, Klink AJ, Friedman DF, Feudtner C. Pediatric therapeutic plasma exchange indications and patterns of use in US children's hospitals. *J Clin Apher*. 2012; 27(6):287–94.
29. Kara A, Turgut S, Çağlı A, Şahin F, Oran E, Tunç B. Complications of therapeutic apheresis in children. *Transfusion and Apheresis Science*. Juni 2013; 48(3):375–6.
30. Kim HC. Therapeutic pediatric apheresis. *J Clin Apher*. 2000; 15(1–2):129–57.
31. Paglialonga F, Schmitt CP, Shroff R, Vondrak K, Aufricht C, Watson AR, Ariceta G, Fischbach M, Klaus G, Holta T, Bakaloglu SA, Zurowska A, Jankauskiene A, Walle JV, Schaefer B, Wright E, Conell R, Edefonti A. Indications, technique and outcome of therapeutic apheresis in European pediatric nephrology units. *Pediatr Nephrol*. Januar 2015; (1):103–11.
32. Bunchman T. Plasmapheresis and renal replacement therapy in children. *Current opinion in pediatrics*. Juli 2002; 14:310–4.
33. Witt V, Stegmayr B, Ptak J, Wikström B, Berlin G, Axelsson CG, Griskevicius A, Centoni PE, Liunbruno GM, Pietra Molfettini P, Judita Audzijoniene J, Mokvist K, Nilsson Sojka B, Norda R, Ramlow W, Blaha M, Evergren M, Tomaz J. World apheresis registry data from 2003 to 2007, the pediatric and adolescent side of the registry. *Transfus Apher Sci*. Dezember 2008; 39(3):255–60.

34. Stefanutti C, Lanti A, Di Giacomo S, Mareri M, De Lorenzo F, Landolfo A, Isacchi G. Therapeutic apheresis in low weight patients: technical feasibility, tolerance, compliance, and risks. *Transfus Apher Sci.* August 2004; 31(1):3–10.
35. Wong ECC, Balogun RA. Therapeutic apheresis in pediatrics: Technique adjustments, indications and nonindications, a plasma exchange focus. *Journal of Clinical Apheresis.* 2012; 27(3): 132–7.
36. Balogun RA, Ogunniyi A, Sanford K, Okafor C, Lobo PI, Siami G, Barcia J, Kaplan AA. Therapeutic apheresis in special populations. *Journal of Clinical Apheresis.* 2010; 25(5):265–74.
37. Norda R, Stegmayr BG. Therapeutic apheresis in Sweden: update of epidemiology and adverse events. *Transfusion and Apheresis Science.* 2003; 29(2):159–66.
38. Palo TD, Giordano M, Bellantuono R, Colella V, Troise D, Palumbo F, Caringella DA. Therapeutic Apheresis in Children: Experience in a Pediatric Dialysis Center. *The International Journal of Artificial Organs.* 2000; 23(12):834-839
39. Gesellschaft für Neuropädiatrie e.V. (GNP). Gesellschaft für Neuropädiatrie: Diagnose und Therapie des Guillain-Barré Syndroms im Kindes- und Jugendalter [Internet]. 2019 [zitiert 1. Dezember 2020]. Verfügbar unter: <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/022-008.html>
40. Holle J, Lange-Sperandio B, Mache C, Oh J, Pape L, Schaefer F, Vester U, Weber LT, Müller D. Hämolytisch-urämisches Syndrom im Kindes- und Jugendalter. *Monatsschrift Kinderheilkunde.* 2017; 165(11):1005-1018.
41. Michael M, Elliott EJ, Craig JC, Ridley G, Hodson EM. Interventions for Hemolytic Uremic Syndrome and Thrombotic Thrombocytopenic Purpura: A Systematic Review of Randomized Controlled Trials. *American Journal of Kidney Diseases.* Februar 2019; 53(2):259–72.
42. Kaplan BS, L. Ruebner R, M. Spinale J, Copelovitch L. Current treatment of atypical hemolytic uremic syndrome. *Intractable & Rare Diseases Research;* 2014; 3(2):34–45.
43. Zheng XL, Vesely SK, Cataland SR, Coppo P, Geldziler B, Iorio A, Matsumoto M, Mustafa RA, Pai M, Rock G, Russel L, Tarawneh R, Valdes J, Payvandi F. ISTH guidelines for treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura. *Journal of Thrombosis and Haemostasis.* 2020; 18(10):2496–502.
44. Huber TB, Grünewald JF. Nephrotisches Syndrom. *Nephrologe.* 1. März 2016; 11(2):106–15.
45. Straatmann C, Kallash M, Killackey M, Iorember F, Aviles D, Bamgbola O, Carson T, Florman S, Vehaskari MV. Success with plasmapheresis treatment for recurrent focal segmental glomerulosclerosis in pediatric renal transplant recipients. *Pediatr Transplant.* Februar 2014; 18(1):29–34.
46. Park HS, Hong Y, Sun IO, Chung BH, Kim HW, Choi BS, u. a.. Effects of pretransplant plasmapheresis and rituximab on recurrence of focal segmental glomerulosclerosis in adult renal transplant recipients. *Korean J Intern Med.* Juli 2014; 29(4):482–8.
47. Goldstein SL. Therapeutic Apheresis in Children: Special Considerations. *Seminars in Dialysis.* 2012; 25(2):165–70.
48. Silvestro GD, Tison T, Vicarioto M, Bagatella P, Stefanutti C, Marson P. The Italian registry of pediatric therapeutic apheresis: A report on activity during 2005. *Journal of Clinical Apheresis: : The Official Journal of the American Society for Apheresis* 2009; 24(1):1–5.
49. Delaney M, Capocelli KE, Eder AF, Schneiderman J, Schwartz J, Sloan SR, Wong ECC, Kim HC. An international survey of pediatric apheresis practice. *J Clin Apher.* April 2014; 29(2):120–6.

50. Michon B, Moghrabi A, Winikoff R, Barrette S, Bernstein ML, Champagne J, David M, Duval M, Hume HA, Robitaille N, Bélisle A, Champagne MA. Complications of apheresis in children. *Transfusion*. Oktober 2007; 47(10):1837–42.
51. Misanovic V, Pokrajac D, Zubcevic S, Hadzimuratovic A, Rahmanovic S, Dizdar S, Jonuzi A, Begic E. Plasmapheresis in Pediatric Intensive Care Unit. *Med Arch*. Oktober 2016; 70(5):332–5.
52. Girard J, Tremisi PJ, Kassir A, Moullin T, Rigal D, Souillet G. Apheresis tolerance and acceptability in the child weighing 30 kg or less, with the exception of infants. *Transfus Clin Biol*. 1996; 3(5):297–304.
53. Stegmayr BG, Ivanovich P, Korach JM, Rock G, Norda R, Ramlow W. World apheresis registry. *Journal of Clinical Apheresis*. 2005; 20(2):126–7.
54. Stegmayr B, Korach J-M, Norda R, Rock G, Fadel F. Is there a need for a national or a global apheresis registry? *Transfusion and Apheresis Science*. 1. Oktober 2003; 29(2):179–85.
55. Huang SM, Lertora JLL, Markey SP, Jr AJA. *Principles of Clinical Pharmacology*. Academic Press; 2012; S. 417ff.
56. Neuhauser, H, Schienkiewitz, A, Rosario, AS, Dortschy, R, Kurth, BM. Referenzperzentile für anthropometrische Maßzahlen und Blutdruck aus der Studie zur Gesundheit von Kindern und Jugendlichen in Deutschland (KiGGS). 2013; S. 100 ff.
57. Gräfe D. *Ped(z) Kinderarztrechner*. [Internet]. Leipzig; 2016 [zitiert am 2. Mai 2020]. Verfügbar unter: <https://www.pedz.de/de/rechner.html>
58. Moß A, Kunze D, Wabitsch M. Evidenzbasierte Leitlinie der Arbeitsgemeinschaft Adipositas im Kindes- und Jugendalter zur Therapie der Adipositas im Kindes- und Jugendalter. *Bundesgesundheitsbl*. 30. April 2011; 54(5):584.
59. Kromeyer-Hauschild K, Wabitsch M, Kunze D, Geller F, Geiß HC, Hesse V, von Hippel A, Jaeger U, Johnsen D, Korte W, Menner K, Müller G, Müller JM, Niemann-Pilatus A, Remer T, Schaefer F, Wittchen HU, Zabransky S, Zellner K, Ziegler A, Hebebrand J. Perzentile für den Body-mass-Index für das Kindes- und Jugendalter unter Heranziehung verschiedener deutscher Stichproben. *Monatsschrift Kinderheilkunde*. August 2001; 149(8):807–18.
60. Wabitsch, M, Kunze, D. Konsensbasierte (S2) Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Prävention von Übergewicht und Adipositas im Kindes- und Jugendalter. Version 21 (2014): 2014.
61. Hager A, Wühl E, Bönner G, Hulpke-Wette M, Lär S, Weil J. S2k Leitlinie Pädiatrische Kardiologie, Pädiatrische Nephrologie und Pädiatrie: Arterielle Hypertonie. Deutsche Gesellschaft Für Pädiatrische Kardiologie - DGPK. 2013.
62. Lurbe E, Cifkova R, Cruickshank JK, Dillon MJ, Ferreira I, Invitti C, Kuznetsova T, Laurent S, Mancia G, Morales-Olivas F, Rascher W, Redon J, Schaefer F, Seeman T, Stergiou G, Wühl E, Zanchetti A, European Society of Hypertension. Management of high blood pressure in children and adolescents: recommendations of the European Society of Hypertension. *Journal of Hypertension*. September 2009; 27(9):1719–42.
63. Grubb A, Horio M, Hansson L-O, Björk J, Nyman U, Flodin M, Larsson A, Bökenkamp A, Yasuda Y, Blufand H, Lindström V, Zegers, I, Althaus H, Blirup-Jensen S, Itoh Y, Sjöstrom P, Nordin G, Christensson A, Klima H, Sunde K, Hjort-Christensen P, Armbrunster D, Ferrero C. Generation of a New Cystatin C–Based Estimating Equation for Glomerular Filtration Rate by Use of 7 Assays Standardized to the International Calibrator. *Clinical Chemistry*. 1. Juli 2014; 60(7):974–86.

64. Speer CP, Gahr M, Dötsch J. Pädiatrie. Springer, Berlin, Heidelberg. 2019; S. 639–640
65. K/DOQI. Clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification and stratification. National Kidney Foundation, New York. 2002.
66. Illing S, Claßen M, Benz M. Klinikleitfaden Pädiatrie. Elsevier, Urban et Fischer. 2014; S. 304 ff.
67. Hogg RJ, Furth S, Lemley KV, Portman R, Schwartz GJ, Coresh J, Balk E, Lau J, Levin A, Kausz AT, Eknoyan G, Levey AS, National Kidney Foundation's, Kidney Disease Outcomes Quality Initiative. Clinical Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease in Children and Adolescents: Evaluation, Classification, and Stratification. *Pediatrics*. 1. Juni 2003; 111(6):1416–21.
68. Kerbl R, Kurz R, Roos R, Wessel L. Checkliste Pädiatrie. Stuttgart: Thieme. 2011; S. 943
69. Gavranić BB, Bašić-Jukić N, Kes P. Therapeutic Plasma Exchange - Does Age Matter? A Single-Center Study. *Artificial Organs*. 2016; 40(8):786–92.
70. Magen D, Oliven A, Shechter Y, Elhasid R, Bar-Joseph G, Zelikovic I. Plasmapheresis in a very young infant with atypical hemolytic uremic syndrome. *Pediatric Nephrology*. 1. Januar 2001; 16(1):87–90.
71. Cortina G, McRae R, Chiletto R, Butt W. Therapeutic Plasma Exchange in Critically Ill Children Requiring Intensive Care. *Pediatr Crit Care Med*. 2018; 19(2):97–104.
72. Norda R, Berséus O, Stegmayr B. Adverse events and problems in therapeutic hemapheresis. A report from the Swedish registry. *Transfusion and Apheresis Science*. 1. August 2001; 25(1):33–41.
73. Gediz F, Payzin BK, Ecemis S, Güler N, Yilmaz AF, Topcugil F, Berdeli A. Efficacy and safety of eculizumab in adult patients with atypical hemolytic uremic syndrome: A single center experience from Turkey. *Transfus Apher Sci*. Dezember 2016; 55(3):357–62.
74. Legendre CM, Licht C, Muus P, Greenbaum LA, Babu S, Bedrosian C, Bingham C, Cohen DJ, Delmas Y, Douglas K, Eitner D, Feldkamp T, Fouque D, Furman RR, Gaber O, Herthelius M, Hourmant M, Kaprman D, Lebranchu Y, Mariat C, Menne J, Moulin B, Nürnberger J, Ogawa M, Remuzzi G, Richard T, Sberro-Soussan R, Severino B, Sheerin NS, Trivelli A, Zimmerhackl LB, Goodship R, Loirat C. Terminal Complement Inhibitor Eculizumab in Atypical Hemolytic–Uremic Syndrome. *New England Journal of Medicine*. 6. Juni 2013; 368(23):2169–81.
75. Loos S, Oh J, Kemper MJ. Eculizumab in STEC-HUS: need for a proper randomized controlled trial. *Pediatr Nephrol*. 1. August 2018; 33(8):1277–81.
76. Percheron L, Gramada R, Tellier S, Salomon R, Harambat J, Llanas B, Fila M, Allain-Launay E, Lapeyraque AL, Leroy V, Adra AL, Bérard E, Bourdat-Michael G, Chehade H, Eckart P, Merieau E, Piètrement C, Sellier-Leclerc AL, Frémeaux-Bacci V, Dimeglio C, Garnier A. Eculizumab treatment in severe pediatric STEC-HUS: a multicenter retrospective study. *Pediatr Nephrol*. 1. August 2018; 33(8):1385–94.
77. Walsh PR, Johnson S. Eculizumab in the treatment of Shiga toxin haemolytic uraemic syndrome. *Pediatr Nephrol*. 1. September 2019; 34(9):485–92.
78. Dogan Onugoren M, Golombeck KS, Bien C, Abu-Tair M, Brand M, Bulla-Hellwig M, Lohmann H, Münstermann D, Pavenstädt H, Thölking G, Valentin R, Wiendl H, Melzer N, Bien CG. Immunoadsorption therapy in autoimmune encephalitides. *Neurology - Neuroimmunology Neuroinflammation*. April 2016; 3(2):207.

79. Pham HP, Daniel-Johnson JA, Stotler BA, Stephens H, Schwartz J. Therapeutic plasma exchange for the treatment of anti-NMDA receptor encephalitis. *Journal of Clinical Apheresis*. 2011; 26(6):320–5.
80. Heine J, Ly L-T, Lieker I, Slowinski T, Finke C, Prüss H, Harms L. Immunoabsorption or plasma exchange in the treatment of autoimmune encephalitis: a pilot study. *J Neurol*. Dezember 2016; 263(12):2395–402.
81. Henriksson MM, Newman E, Witt V, Derfler K, Leitner G, Eloit S, Dhondt A, Deeren D, Rock G, Ptak J, Blaha M, Lanska M, Gasova Z, Hrdlickova R, Ramlow W, Prophet H, Liembruno G, Mori E, Griskevicius A, Audzijoniene J, Vrieling H, Rambout S, Aahndahl A, Sikole A, Tomaz J, Lalic K, Stineholm V, Brink B, Berlin G, Dykes J, Toss D, Axelsson CG, Stegmayr B, Nilsson T, Norda R, Knutson F, Ramsauer B, Wahlström A. Adverse events in apheresis: An update of the WAA registry data. *Transfusion and Apheresis Science*. 1. Februar 2016; 54(1):2–15.
82. Korach JM, Guillevin L, Petitpas D, Berger P, Chillet P. Apheresis Registry in France: Indications, Techniques, and Complications. *Therapeutic Apheresis*. 2000; 4(3):207–10.
83. Passalacqua S, Staffolani E, Busnach G, Roccatello D, Pasquali S, Cappelli P, Liuzzo G. The Italian Registry for Therapeutic Apheresis. A report from the Apheresis Study Group of the Italian Society of Nephrology. *Journal of Clinical Apheresis*. 2005; 20(2):101–6.
84. Bláha M, Pták J, Čáp J, Ceeová V, Mašín V, Filip S, u. a. WAA apheresis registry in the Czech Republic: Two centers experience. *Transfusion and Apheresis Science*. 1. August 2009; 41(1):27–31.
85. Schettler V, de Groot K, Fassbender C, Grüntzmacher P. Standard der Therapeutischen Apherese der Deutschen Gesellschaft für Nephrologie e.V. in Zusammenarbeit mit der Gesellschaft für pädiatrische Nephrologie e.V.. 29. März 2019

7 Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Anne Schaaf, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Therapeutische Apherese bei Kindern und Jugendlichen - Eine multizentrische, retrospektive Analyse –; Therapeutic apheresis in children and adolescents.- A multicenter retrospective analysis -“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren/innen beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) werden von mir verantwortet.

[Für den Fall, dass Sie die Forschung für Ihre Promotion ganz oder teilweise in Gruppenarbeit durchgeführt haben:] Ich versichere ferner, dass ich die in Zusammenarbeit mit anderen Personen generierten Daten, Datenauswertungen und Schlussfolgerungen korrekt gekennzeichnet und meinen eigenen Beitrag sowie die Beiträge anderer Personen korrekt kenntlich gemacht habe (siehe Anteilserklärung). Texte oder Textteile, die gemeinsam mit anderen erstellt oder verwendet wurden, habe ich korrekt kenntlich gemacht.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Erstbetreuer/in, angegeben sind. Für sämtliche im Rahmen der Dissertation entstandenen Publikationen wurden die Richtlinien des ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors; www.icmje.org) zur Autorenschaft eingehalten. Ich erkläre ferner, dass ich mich zur Einhaltung der Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis verpflichte.

Weiterhin versichere ich, dass ich diese Dissertation weder in gleicher noch in ähnlicher Form bereits an einer anderen Fakultät eingereicht habe.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§§156, 161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum

Unterschrift

8 Anteilserklärung

Anne Schaaf hatte folgenden Anteil an den folgenden Publikationen:

Publikation 1: Schaaf A, Taylan C, Weber LT, Schmitt CP, Loos S, Müller D, Thumfart J. Therapeutische Apherese bei Kindern und Jugendlichen. Eine retrospektive multizentrische Analyse. Posterbeitrag. 12. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Nephrologie. 2020.

Beitrag im Einzelnen: Erstellung des Posters incl. Text und Tabellen aus Inhalt dieser vorliegenden Dissertation für die 12. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Nephrologie 2020.

Publikation 2: Schaaf A, Taylan C, Weber LT, Schmitt CP, Loos S, Müller D, Thumfart J. Therapeutische Apherese bei Kindern und Jugendlichen. Eine retrospektive multizentrische Analyse. Monatsschr Kinderheilkunde. September 2020 · 168 (1):S1–S97; <https://doi.org/10.1007/s00112-020-01006-7>

Beitrag im Einzelnen: Erstellung des Abstracts aus Inhalt dieser vorliegenden Dissertation für den Kongress für Kinder- und Jugendmedizin 2020.

Unterschrift, Datum und Stempel des/der erstbetreuenden Hochschullehrers/in

Unterschrift des Doktoranden/der Doktorandin

9 Lebenslauf

Aus datenschutzrechtlichen Gründen ist der Lebenslauf in der elektronischen Version meiner Dissertation nicht enthalten.

10 Danksagung

Dieser Stelle möchte ich allen beteiligten Personen meinen großen Dank aussprechen, die mich bei der Anfertigung dieser Dissertation unterstützt haben. Mein besonderer Dank gilt Dr. Thumfart für die ausgezeichnete Betreuung und hervorragende Unterstützung bei der Umsetzung der Arbeit. Sie war für mich immer ansprechbar, jede Frage und jedes Anliegen wurde kompetent und prompt beantwortet. Ihre wertvollen Anregungen und Hinweise haben beim gesamten Entstehungsprozess eine wichtige Rolle gespielt. Außerdem möchte ich Prof. Müller für die Möglichkeit zur Bearbeitung des Promotionsthemas meinen herzlichen Dank aussprechen.

Darüber hinaus gilt mein Dank den betreuenden Kollegen Prof. Schmitt (Universitätsklinikum Heidelberg) und Dr. Loos und Prof. Oh (Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf), für deren Betreuung vor Ort, die Unterstützung während des Erhebungsprozesses und die Bereitstellung Ihrer Daten.

Ein besonderer Dank geht an meine Eltern, Antje und Peter Lüth, die mich stets bedingungslos fördern, liebevoll an meiner Seite stehen und ohne deren Unterstützung die Anfertigung dieser Dissertation nicht in der gleichen Form möglich gewesen wäre. Danken möchte ich auch meinem Mann, Michael Schaaf, für dessen mehrfache Durchsicht der Dissertation, seinen moralischen Beistand über den gesamten Entstehungsprozess und dessen bedingungslose Unterstützung in allen Lebenslagen. Meinem Sohn Paul Schaaf bin ich dankbar, dass er mir immer wieder Leichtigkeit und Klarheit für die für mich wichtigen Dinge im Leben schenkt.

Tief verbunden und dankbar bin ich auch meinen Freunden für deren jedwede Unterstützung, für liebevolles Zuhören und kraftspendende Ablenkung.

11 Statistikbescheinigung



CharitéCentrum für Human- und Gesundheitswissenschaften

Charité | Campus Charité Mitte | 10117 Berlin

Institut für Biometrie und klinische Epidemiologie (iBiKE)

Direktor: Prof. Dr. Geraldine Rauch

Postanschrift:
Charitéplatz 1 | 10117 Berlin
Besucheranschrift:
Reinhardtstr. 58 | 10117 Berlin

Tel. +49 (0)30 450 562171
geraldine.rauch@charite.de
<https://biometrie.charite.de/>



Name, Vorname: Schaaf, Anne
Emailadresse: anne.schaaf@charite.de
Matrikelnummer: 222347
PromotionsbetreuerIn: Prof. Dr. Dominik Müller
**Promotionsinstitution/ Klinik: CC17 Klinik für Pädiatrie m.S.
Nephrologie**

Bescheinigung

Hiermit bescheinige ich, dass Frau Anne Schaaf innerhalb der Service Unit Biometrie des Instituts für Biometrie und klinische Epidemiologie (iBiKE) bei mir eine statistische Beratung zu einem Promotionsvorhaben wahrgenommen hat. Folgende Beratungstermine wurden wahrgenommen:

- Termin 1: 15.04.2019
- Termin 2: 23.09.2019

Folgende wesentliche Ratschläge hinsichtlich einer sinnvolle Auswertung und Interpretation der Daten wurden während der Beratung erteilt:

- Bildung von Subgruppen
- t-test für verbundene Stichproben oder der Wilcoxon-Rangsummentest zum Vergleich von Messwerten vor und nach Behandlung

Diese Bescheinigung garantiert nicht die richtige Umsetzung der in der Beratung gemachten Vorschläge, die korrekte Durchführung der empfohlenen statistischen Verfahren und die richtige Darstellung und Interpretation der Ergebnisse. Die Verantwortung hierfür obliegt allein dem Promovierenden. Das Institut für Biometrie und klinische Epidemiologie übernimmt hierfür keine Haftung.

Datum: 10.12.2020

Name des Beraters/ der Beraterin: Maja Krajewska

Unterschrift BeraterIn, Institutsstempel

