

**Aus der Abteilung Nephrologie und Rheumatologie
(Prof. Dr. med. G. A. Müller)
im Zentrum Innere Medizin
der Medizinischen Fakultät der Universität Göttingen**

**Analyse von Effizienz und Komplikationen des unselektiven
Plasmaaustausches**

INAUGURAL - DISSERTATION

zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizinischen Fakultät
der Georg-August-Universität zu Göttingen

vorgelegt von
Katharina Hannah Schröder

aus
Frankfurt am Main

Göttingen 2011

Dekan: Prof. Dr. med. C. Frömmel

I. Berichtstatter: Priv.-Doz. Dr. med. M. J. Koziolk

II. Berichtstatter: Priv.-Doz. Dr. med. Riggert

III. Berichtstatter: Prof. Dr. med., Dr. rer. nat. Crozier

Tag der mündlichen Prüfung: 22. Februar 2012

Teile dieser Arbeit wurden veröffentlicht in:

Bramlage CP, Schröder K, Bramlage P, Ahrens K, Zapf A, Müller GA, Koziolk MJ (2009): Predictors of Complications in therapeutic plasma exchange. J Clin Apher 24, 225-231

INHALTSVERZEICHNIS

1	EINLEITUNG	1
1.1	Geschichtliche Entwicklung und Technik des Plasmaaustausches	1
1.1.1	Einteilungen der Apherese	1
1.1.2	Unselektiver PE	3
1.1.3	Risiken der Behandlung	4
1.1.4	Indikationen für den PE	4
1.1.4.1	Internistische Indikationen	5
1.1.4.2	Neurologische Indikationen	7
1.1.5	Anwendungshäufigkeit des PE	10
1.2	Wissenschaftlicher Hintergrund	10
1.3	Fragestellung	10
2	PATIENTEN UND METHODEN	12
2.1	Patienten	12
2.2	Methoden	12
2.2.1	Plasmaaustausch	12
2.2.1.1	Gerätetyp und Funktionsweise	14
2.2.1.2	Durchführung des Plasmaaustausches	16
2.2.2	Datenerhebung	17
2.2.2.1	Patienten-spezifische Daten	17
2.2.2.2	Verfahrens-spezifische Daten	17
2.2.2.3	Surrogatparameter der Krankheitsaktivität	18
2.2.2.4	Nebenwirkungen/Komplikationen	18
2.2.2.5	Effizienz	19
2.2.3	Statistik	19
2.2.3.1	Verwendete Software	19
2.2.3.2	Statistische Auswertung und Testverfahren	19
3	ERGEBNISSE	21
3.1	Patientenkollektiv	21
3.2	Behandlungsindikationen und Häufigkeiten	22
3.3	Behandlungsverfahren	30
3.3.1	Art des verwendeten Substituts	31
3.3.2	Gefäßzugang	32
3.3.3	Antikoagulation	32
3.4	Behandlungs- und Patientenzahlen im Verlauf	33
3.4.1	Zuwachsraten der Fallzahlen (Behandlungen)	33
3.4.2	Behandlungsanzahl	35

3.4.3	Fallzahlen der Patienten	35
3.5	Komplikationen des PE	36
3.5.1	Aufteilung nach Art der Komplikationen.....	37
3.5.2	Zugang-assoziierte Komplikationen	38
3.5.3	Therapie-assoziierte Komplikationen	39
3.5.4	Antikoagulations-bedingte Komplikationen	40
3.5.5	Sonstige Komplikationen.....	40
3.6	Anzahl und Klassifikation der Komplikationen	40
3.7	Schwere Komplikationen	45
3.8	Komplikationen der wichtigsten Indikationen	46
3.9	Risikofaktoren für eine erhöhte Komplikationsrate	47
3.9.1	Grunderkrankung	48
3.9.2	Substitut	49
3.9.3	Antikoagulation.....	50
3.9.4	Gefäßzugang	51
3.9.5	Analyse der Risikofaktoren.....	51
3.10	Effizienz des PE	52
4	DISKUSSION.....	56
4.1	Wahl der Methoden.....	56
4.1.1	Patientenkollektiv	56
4.1.2	Klassifikationen	57
4.2	Diskussion der Ergebnisse.....	58
4.2.1	Indikationen	58
4.2.2	Komplikationen.....	59
4.2.3	Risikofaktoren.....	62
4.2.4	Effizienzanalyse	64
4.3	Schlussfolgerung	65
5	ZUSAMMENFASSUNG	67
6	LITERATURVERZEICHNIS.....	69
7	ANHANG.....	80
7.1	Abkürzungsverzeichnis	80
7.2	Abbildungsverzeichnis	82
7.3	Tabellenverzeichnis.....	84
7.4	Veröffentlichungen.....	85

1 Einleitung

1.1 Geschichtliche Entwicklung und Technik des Plasmaaustausches

Der therapeutische Plasmaaustausch (plasma exchange = PE) ist eine bekannte Methode zur Behandlung von vielen Krankheitsbildern in der Neurologie und der Inneren Medizin (Shumak und Rock 1984).

Zum ersten Mal wurde der Begriff Plasmaaustausch oder auch Plasmapherese von Abel et al. 1914 verwendet (Abel et al. 1914). Im weiteren Verlauf dieser Dissertation wird einheitlich der Begriff PE verwendet.

Im Jahre 1967 wurde der extrakorporale Austausch von Plasma bereits versucht (De Gennes et al. 1967). 1978 hat der PE nach den ersten Berichten über Therapieerfolge bei Patienten mit Goodpasture-Syndrom zunehmende Bedeutung erlangt (Johnson et al. 1978).

Die Apherese wird heutzutage definiert als ein Behandlungsverfahren, dessen Therapieeffekt auf der extrakorporalen Elimination und Modulation pathogener Proteine oder Zellen des Blutes beruht (Apheresestandard der Deutschen Arbeitsgemeinschaft für Klinische Nephrologie (DAGKN 2003)).

1.1.1 Einteilungen der Apherese

Es werden unterschiedliche Verfahren unter dem Begriff Apherese zusammengefasst. Ihnen ist gemeinsam, dass bestimmte Blutbestandteile gezielt eliminiert werden. Welche dies sind, ist vom jeweiligen Verfahren abhängig. Bei dem PE ist es Plasma, bei der Zytapherese sind es zelluläre Elemente und bei der Lipidapherese sind es Lipoproteine oder andere Einzelfractionen des Plasmas (Lehmann et al. 2004).

Bei der Einteilung lassen sich verschiedene Aphereseverfahren unterscheiden (siehe Abbildung 1). Es gibt selektive und unselektive Verfahren. Bei der LDL-Apherese (low-density lipoproteine = LDL) wird darüber hinaus noch einmal unterteilt in vollblut- und plasmabehandelnde Verfahren. Der PE gehört zu den unselektiven Verfahren. Zu den selektiven Verfahren gehören neben der LDL-Apherese die Immunadsorption, die Zytapherese sowie die Rheopherese, wobei bei der LDL-Apherese die fünf Verfahren, nämlich die Immunadsorption (IA), die Heparin-induzierte extrakorporale LDL-Präzipitation (H.E.L.P.), die direkte Adsorption von

Lipiden (DALI), die Dextranulfatadsorption (DSA) sowie die Membrandifferentialfiltration (MDF) im deutschsprachigen Raum bewährt sind (Koziolok et al. 2004). Dabei findet unter den spezifischen Verfahren der Apherese die Lipidapherese am häufigsten Anwendung (Koga 2001).

Bei der Rheopherese, einem selektiven Aphereseverfahren, das auf Membrandifferentialfiltration beruht, werden Plasmaproteine wie α -2-Makroglobulin oder Fibrinogen durch Separation und Filtration des Plasmas eliminiert. Dabei kommt es zu einer Verbesserung des Blutflusses und der Mikrozirkulation, indem die Blut- und Plasmaviskosität und die Erythrozytenaggregation vermindert werden (Klingel et al. 2000).

Die Zytapherese als weiteres selektives Aphereseverfahren, das vor allem zur Herstellung von Blutprodukten benutzt wird, dient zur Erlangung von Zellen aus dem Blut wie Leukozyten, Granulozyten oder Erythrozyten, und wird auch für onkologische Indikationen eingesetzt (Giles und Estey 2002, Porcu et al. 2002).

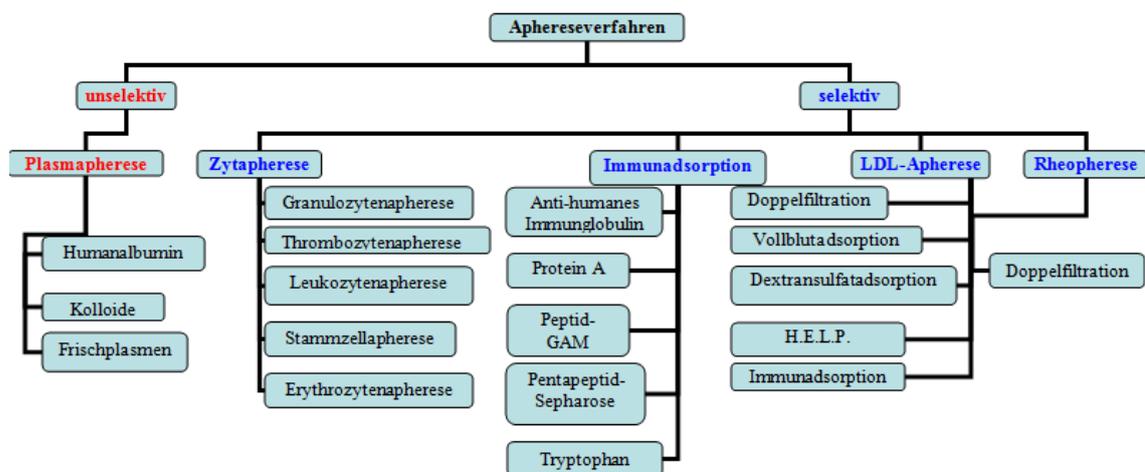


Abbildung 1: Übersicht über die Einteilung der Aphereseverfahren. Modifiziert nach Koziolok et al. 2004, S. 1.

Bei den selektiven Verfahren findet in einem Sekundärkreislauf eine extrakorporale Modifikation der Bluteiweiße statt. Die Zielpathogene werden durch verschiedene Vorgänge wie Adsorption oder Präzipitation entfernt (Lehmann et al. 2004). Ferner bestehen Vorteile des selektiven PE darin, dass kein Substitut benötigt wird und dass die Blutbestandteile fast gänzlich dem Patienten wieder reinfundiert werden. Die Spezifität der selektiven Verfahren ist größer als bei dem unselektiven PE (Koziolok et al. 2004).

Der PE gehört zu den unselektiven Aphereseverfahren. Er gilt als Technik zur Blutreinigung, die Substanzen mit hohem Molekulargewicht wie autologe Antikörper, Immunglobuline und Immunkomplexe vom Plasma abtrennt. Dabei werden pathologische Prozesse, die mit dem Vorhandensein dieser Substanzen zusammenhängen, umgekehrt. Der PE wird auch benutzt, um Proteine, die mengen- oder funktionsgemäß fehlen, zu ergänzen (Basic-Jukic et al. 2005).

1.1.2 Unselektiver PE

Der unselektive PE ist ein extrakorporales Verfahren zur Elimination und Modulation pathogener Proteine oder Zellen des Blutes (Bosch 2001).

Ziel des PE ist es, einen pathologischen Prozess, der durch Substanzen mit hohem Molekulargewicht (Autoantikörper, Immunglobuline, Endotoxine und Lipoproteine) ausgelöst wurde, aufzuhalten. Bei diesem extrakorporalen Blutreinigungsverfahren werden die Substanzen mit hohem Molekulargewicht vom Plasma abgetrennt. Dabei können auch akut toxische Substanzen entfernt werden (Basic-Jukic et al. 2005). Die Möglichkeit, freie Antikörper oder Immunkomplexe vom Plasma zu entfernen, hat dazu geführt, dass der PE und andere extrakorporale Verfahren wirkungsvolle Behandlungsmethoden darstellen, die bei vielen Autoimmunerkrankungen erfolgreich eingesetzt werden (Snyder et al. 1989). Dabei ist der PE als ergänzende Therapieoption von besonderem Nutzen, wenn andere Verfahren aufgrund von Kontraindikationen nicht eingesetzt werden können (Baeyer 2003).

Beim unselektiven PE wird das Plasma des Patienten separiert, verworfen und anschließend durch eine isoonkotische Austauschflüssigkeit wie Humanalbumin (HA), Elektrolytlösung oder Frischplasmen (fresh frozen plasma = FFP) substituiert (Koziolek et al. 2004).

Üblicherweise werden Humanalbumin bzw. Kristalloide als Substitut für das entfernte Patientenplasma verwendet. Ein Gemisch aus HA/Kristalloiden ist das am häufigsten gebrauchte Substitut für Erkrankungen, die mit PE behandelt werden können, jedoch richtet sich die Wahl des Substituts vor allem nach der jeweiligen Grunderkrankung des Patienten. Die Hydroxyethylstärke wird ebenfalls als Substitut für den PE als kostensparender Ersatz für das HA diskutiert (Brecher et al. 1997). Die Verwendung ist jedoch mit einer höheren Komplikationsrate vergesellschaftet.

Der PE ist für eine Vielzahl von Erkrankungen ein bekanntes Behandlungsverfahren. Eingesetzt wird er dabei für die Behandlung von vielen Krankheitsbildern, die einen neurologischen oder internistischen Ursprung haben (Shumak und Rock 1984). Unterschiede bei den Aphereseverfahren liegen vor allem in den unterschiedlichen therapeutischen Möglichkeiten, der Anwendbarkeit und der Handhabung sowie im Kostenaufwand und den potentiellen Risiken der Verfahren (Koziolek et al. 2004). Allen Therapieverfahren ist gemeinsam, dass sie auf einen ähnlichen Therapieeffekt abzielen, nämlich auf die Entfernung pathogener Proteine (Bosch 2001).

1.1.3 Risiken der Behandlung

Die Grundlage für die verschiedenen therapeutischen Ansätze liegt in den pathologischen Prozessen, die mit den zu behandelnden Erkrankungen einhergehen. Obwohl der PE ein ziemlich sicheres Behandlungsverfahren darstellt, wie in mehreren Studien dokumentiert ist, kann eine ganze Reihe unerwünschter Nebenwirkungen auftreten (Basic-Jukic et al. 2005, Wu et al. 1997, Koziolek et al. 2007, Mokrzycki und Kaplan 1994, Sutton et al. 1989).

Als Risiken gelten dabei das Auftreten allergischer Reaktionen, verschiedener Gerinnungsstörungen durch Faktorendepletion, eines Antikörpermangelsyndroms sowie einer damit zusammenhängenden potentiellen Infektionsgefahr (Koziolek et al. 2004).

Vor allem Blutungsgefahr und Hypotension stellen Risikofaktoren dar, aber auch das Auftreten von Parästhesien, Gerinnungsstörungen, Hämatomen sowie Brustschmerzen und Dyspnoe gehören unter anderem zu den möglichen Komplikationen des PE (Basic-Jukic et al. 2005).

1.1.4 Indikationen für den PE

Der PE wird besonders bei Erkrankungen eingesetzt, bei welchen autoreaktive Antikörper als Ursache für die Pathogenese eine Rolle spielen. Dazu zählen das Guillain-Barré-Syndrom (GBS), die Myasthenia gravis sowie die chronisch entzündliche Polyneuropathie (CIDP). Insgesamt findet der PE sowohl bei hämatologischen, immunologischen als auch bei neurologischen Krankheitsbildern Anwendung wie dem steroidrefraktären akuten Schub einer Multiplen Sklerose (MS), ANCA-positiven Vaskulitiden, dem systemischen Lupus erythematodes (SLE), dem

Goodpasture-Syndrom, dem Pemphigus vulgaris oder der Kryoglobulinämie (Clark et al. 1999, Smith et al. 2003, Weinshenker et al. 1999).

Ziel des PE ist es, bei Autoimmunerkrankungen pathogene Autoantikörper sowie Komplementfaktoren, Zytokine oder andere humorale Faktoren zu eliminieren. Auch die Zufuhr von fehlenden Plasmabestandteilen durch Gabe von Fremdplasmen wie bei dem hämolytisch urämischem Syndrom (HUS) bzw. auch der thrombotisch thrombozytopenischen Purpura (M. Moschkowitz = TTP) oder die Änderung der Rheologie wie beim Hyperviskositätssyndrom gehören zu den Aufgaben der PE-Therapie (Lehmann et al. 2004).

Der unselektive PE kann leicht durchgeführt werden. Weitere Vorteile des PE liegen in dem verhältnismäßig geringen extrakorporal zirkulierenden Volumen, der guten Filtration von Pathogenen sowie einem geringeren Kostenaufwand als bei den spezifischen Aphereseverfahren (Koziolek et al. 2004, Lehmann et al. 2004).

Infolge des unselektiven PE kann es jedoch zur Depletion von Gerinnungsfaktoren oder nicht pathogenen Immunglobulinen kommen. Weitere Nachteile des PE bestehen in der Möglichkeit der Verschiebung des onkotischen Druckes und im Auftreten von allergischen Reaktionen (Koziolek et al. 2004, Lehmann et al. 2004).

Die Gefahr des Auftretens von schweren Komplikationen ist eine der wesentlichen Hindernisse für Ärzte, den PE für die Behandlung ihrer Patienten mit den entsprechenden Indikationen einzusetzen. Jedoch hängt das Auftreten von Komplikationen von der zugrunde liegenden Erkrankung und von den verschiedenen Variablen der angewendeten Methode des PE ab, einschließlich des ausgetauschten Plasmavolumens, der Antikoagulation und der Art des Gefäßzuganges.

1.1.4.1 Internistische Indikationen

Für viele Erkrankungsbilder stellt der PE ein etabliertes Behandlungsverfahren dar. Zu den Indikationen gehören die TTP sowie andere Erkrankungen mit Nierenbeteiligung wie die Kryoglobulinämie, das Goodpasture-Syndrom oder das multiple Myelom (Rock et al. 1991, D'Amico et al. 1988, Zucchelli et al. 1988, Wyllie et al. 2006).

Besonders für die TTP, welche eine hohe Sterblichkeitsrate aufweist, stellt der PE eine gute Therapiemöglichkeit dar. Dabei ist der PE der Plasmainfusion sogar überlegen (Rock et al. 1991). Bei der TTP hat daher die Häufigkeit von Diagnose und PE-Behandlungen sehr stark zugenommen (Clark et al. 1999).

Das HUS wurde von Gasser et al. 1955 beschrieben (Gasser et al. 1955). HUS äußert sich vor allem in hämolytischer Anämie sowie Thrombozytopenie, wobei man zwei Formen, typisches D (+) HUS und atypisches D (-) HUS, unterscheidet. Das typische HUS ist durch vorausgehende Diarrhöen gekennzeichnet, die beim atypischen HUS ausbleiben (Liu et al. 2001).

Hervorgerufen wird das typische HUS durch Shiga-Toxin produzierende Escherichia-coli-Stämme, die zur Enterohämorrhagischen Escherichia-coli-Infektion (Enterohämorrhagisches Escherichia coli = EHEC) führen können. Vor allem Kinder erkranken nach gastrointestinalen Infekten mit E. coli am typischen HUS mit Nierenversagen (Bertholet-Thomas et al. 2011, Liu et al. 2001, Razzaq 2006, Stähl et al. 2011).

Beim typischen HUS durch Infektion mit Escherichia coli kann eine frühzeitige PE-Therapie die Prognose verbessern (Bertholet-Thomas et al. 2011). In einigen Fällen von atypischem HUS bei Kindern zeigte sich ebenfalls ein Nutzen der PE-Therapie (Ariceta et al. 2009).

Dem atypischen HUS liegt eine Dysregulation des Komplementsystems zugrunde. Die Pathophysiologie des HUS besteht in der Mehrzahl der Fälle in einem Mangel an Komplementfaktor H. Dieser Mangel entsteht entweder aufgrund von Mutationen oder aufgrund einer erworbenen Verminderung von Faktor H (Edey et al. 2008, Sánchez-Corral et al. 2004, Liu et al. 2001).

Die TTP, die 1924 erstmals durch Moschcowitz beschrieben wurde (Moschcowitz 1924), besteht in einer schweren Mikroangiopathie (Rock et al. 1991). Bei der Erkrankung der TTP bestehen hämolytische Anämie, verminderte renale und neurologische Funktionen sowie Thrombozytopenie und Fieber (Liu et al. 2001).

Einige Autoren fassen TTP und HUS auch als ein Krankheitsbild zusammen, weil Erstmanagement und diagnostische Beurteilung sich nicht unterscheiden und sich das klinische Spektrum beider Krankheitsbilder überschneidet (George 2000, Liu et al. 2001).

Als Diagnosekriterien für TTP-HUS gelten mikroangiopathische hämolytische Anämie sowie Thrombozytopenie. Für den Fall, dass die Patienten anfangs nicht anämisch sind, kann trotzdem im Verlauf ein starker Abfall der Hämatokritwerte zu beobachten sein (George 2000).

Es gibt angeborene und erworbene Formen der TTP. Diese können entweder auf dem Boden eines angeborenen Mangels an von-Willebrand-Faktor-spaltender Protease (von-Willebrand-Faktor = vWF) entstehen oder durch Antikörperbildung gegen vWF-spaltende Protease erworben werden. Diese vWF-spaltende Protease wird als ADAMTS 13 (ADAMTS 13=„a disintegrin and metalloprotease with thrombospondin-1-like domains 13“) bezeichnet (Moake 2002 b, Tsai 2006, Furlan und Lammler 2001). ADAMTS 13 ist eine Metalloprotease, deren Aktivität durch Antikörper oder Mutationen bei TTP vermindert ist (Moake 2002 a, Tsai 2006, Levy et al. 2001, Bianchi et al. 2002, George 2009).

Der PE stellt eine wesentliche Therapie für Patienten mit TTP dar. Der PE mit Substitution von FFP setzt bei TTP in der Elimination von Antikörpern an. Durch Substitution von Gerinnungsfaktoren wie ADAMTS 13 kann durch alleinige Plasmainfusion bei TTP ein Therapieerfolg eintreten. Dennoch sollte der PE der alleinigen FFP-Infusion vorgezogen werden, da er einen größeren Therapieerfolg verspricht (Rock et al. 1991). Der Erfolg der PE-Behandlungen besteht darin, dass ADAMTS-13-Inhibitoren durch die Apherese-Therapie entfernt werden und dass der ADAMTS-13-Mangel durch die gleichzeitige Fremdplasmasubstitution ausgeglichen wird (Moake 2002 a).

Auch weitere Studien zeigen, dass der PE mit FFPs eine fortschrittliche Therapie für die Behandlung von TTP darstellt (Rock et al. 1992, Marn et al. 2009).

Als zusätzliche Therapieoption zeigte der PE ein gutes Ansprechen bei ANCA-assoziiertes systemischer Vaskulitis und führte hierbei zu einer hohen Rate an renaler Regeneration (Jayne et al. 2007). Dies konnte prospektiv im Rahmen der MEPEX-Studie gezeigt werden (De Lind van Wijngaarden et al. 2007).

1.1.4.2 Neurologische Indikationen

Bei den neurologischen Erkrankungen findet der PE ebenfalls viele Einsatzgebiete. Angewendet wird er vor allem bei akuter, steroidrefraktärer, schubförmig verlaufender MS, Myasthenie in der myasthenen Krise, Polyneuropathie und CIDP, welche zu den chronisch verlaufenden autoimmun-vermittelten Neuritiden gehört (Lehmann und Hartung 2011, Toyka und Gold 2003). Der PE stellt bei CIDP eine gute adjuvante Therapieform dar. Verschiedene Studien weisen nach, dass der PE bei der CIDP einer rein symptomatischen Therapie überlegen ist. (Dyck et al. 1986, Hahn et al. 1996).

Eine andere Studie zeigt einen signifikanten Kurzzeitzutzen des PE bei Patienten mit der Erkrankung CIDP (Mehndiratta und Singh 2007). Zur Behandlung der CIDP werden Kortikosteroide, intravenöse Immunglobuline und der PE eingesetzt, wobei die Therapie nach bestimmten Kriterien (z.B. Begleiterkrankungen) bei jedem Patienten einzeln entschieden werden sollte (Koski 2002).

Als weitere Indikation für den PE gilt das GBS, welches zur Gruppe der Polyneuropathien gehört. Es äußert sich in der Klinik in akuter, neuromuskulärer Lähmung (Dua und Banerjee 2010, Toyka 1999, Hahn 1998). Beim GBS belegen verschiedene Studien ebenfalls eine positive Wirkung der PE-Therapie (The Guillain-Barré Syndrome Study Group 1985, French Cooperative Group on Plasma Exchange in Guillain-Barré Syndrome 1987).

Der akute, steroidrefraktäre Schub einer MS stellt auch eine Indikation für den PE dar (Schilling et al. 2006, Weinshenker 2001, Khatri 2000, Ciavarella et al. 1993). Die Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN) empfiehlt daher den PE bei funktionell beeinträchtigenden Schüben der MS, die nicht ausreichend auf hochdosierte Kortisonstoßtherapie ansprechen (Diener und Putzki 2008). Die Multiple Sklerose Therapie Konsensus Gruppe gibt den PE ebenfalls als individuelle Therapiemöglichkeit bei Patienten mit steroidrefraktären, schweren Schüben der MS an (Multiple Sclerosis Therapy Consensus Group (MSTCG), Wiendl et al. 2008). Die Wirkweise des PE beruht auf der Eliminierung von humoralen Faktoren, die zur antikörper- und komplementvermittelten Schädigung führen können (Lucchinetti et al. 2000).

Bei der chronisch progredienten MS ist die Wirksamkeit des PE im Gegensatz zur akuten, schubförmigen, steroidrefraktären MS unklar. Während in einer Studie kein Behandlungserfolg durch die PE-Therapie nachgewiesen werden konnte (The Canadian Cooperative Multiple Sclerosis Study Group 1991), belegt eine andere Studie, dass der PE auch bei chronisch progredienter MS eine wirkungsvolle Behandlungsoption darstellt (Khatri et al. 1985). Neben dem erfolgreichen Einsatz von PE bei Patienten mit schubförmig remittierender MS konnte auch ein Nutzen des PE bei Patienten mit steroidrefraktären Fällen einer sekundär progredienten MS gezeigt werden (Linker et al. 2007).

Die Myasthenia gravis gehört in die Gruppe der Autoimmunkrankheiten. Sie beruht auf einer Störung der Erregungsübertragung an der neuromuskulären Endplatte durch

Antikörperbildung gegen Acetylcholinrezeptoren (Qureshi und Suri 2000, Vincent und Drachman 2002, Drachman 1994). Patienten mit Myasthenie profitieren in schweren Fällen von dem PE (Antozzi et al. 1991). Dabei wirkt der PE über eine Verminderung von Komplementfaktoren und Antikörpern (Qureshi und Suri 2000).

Eine Liste möglicher Indikationen für den unselektiven PE ist in der folgenden Tabelle zusammengefasst (modifiziert nach Koziolk et al. 2004, S. 3).

<u>internistisch</u>	<u>neurologisch</u>
Goodpasture-Syndrom	Myasthenia gravis
Chylomikronämie-Syndrom	Guillain-Barré-Syndrom
SLE ¹ mit Lupusnephritis (RPGN ² Typ II)	Chronisch demyelinisierende Polyradikuloneuritis
RPGN ² ohne Immunphänomene	Paraproteinämische Polyneuropathie
HUS/TTP ³	Lambert-Eaton-Syndrom
Ideopathische FSGS ⁴	
Kryoglobulinämie	
HLA-Sensibilisierung bei NTx ⁵	
C4d-positive akute humorale NTx ⁵ -Abstossung	
Pemphigus	
Hyperviskositätssyndrom	
Antiphospholipidantikörpersyndrom	
Thrombotische Mikroangiopathie nach KM-Tx ⁶	
Paraproteinämie-assoziierte Syndrome	

Tabelle 1: Mögliche Indikationen für den unselektiven PE. Modifiziert nach Koziolk et al. 2004, S. 3.

-
- 1) SLE = Systemischer Lupus erythematoses
 - 2) RPGN = Rapid progressive Glomerulonephritis
 - 3) HUS/TTP = Hämolytisch urämisches Syndrom / Trombotisch thrombozytopenische Purpura
 - 4) FSGS = Fokal segmentale Glomerulosklerose
 - 5) HLA = Human Leukocyte Antigen; NTx = Nierentransplantation
 - 6) KM-Tx = Knochenmarktransplantation

1.1.5 Anwendungshäufigkeit des PE

Die Häufigkeiten der verschiedenen Indikationen variieren, jedoch ist allgemein ein Anstieg der Indikationen und PE-Behandlungen zu verzeichnen. Dabei zählen zu den häufigsten Indikationen im neurologischen Bereich das GBS, die MS oder die Myasthenie. Im internistischen Bereich nahm die Diagnose und Behandlung von HUS/TTP stark zu (Clark WF et al. 1999, Rizvi et al. 2000).

1.2 Wissenschaftlicher Hintergrund

Beim unselektiven PE wird das Plasma des Patienten gegen FFPs oder HA ersetzt. Prinzipiell ist jede Form von Erkrankung, bei der im Plasma zirkulierende Pathogene vorliegen, einer solchen Therapie zugänglich. Noch vor sechs Jahren wurden im Universitätsklinikum Göttingen in der Abteilung Nephrologie und Rheumatologie 29 Behandlungen pro Jahr durchgeführt. Fünf Jahre später ist es bereits zu einer Verzehnfachung der Behandlungen pro Jahr gekommen. Dieser Anstieg ist insbesondere auf die Erweiterung der Indikationsstellung zurückzuführen. Auf der Grundlage der in der klinischen Anwendung gemachten Erfahrung überwiegt der Eindruck, dass die Patienten in der Regel sehr gut auf die PE-Therapie ansprechen. Es liegen bisher jedoch keine Daten einer systematischen Auswertung dazu vor. Diese Untersuchung dient damit auch dem hausinternen Qualitätsmanagement.

1.3 Fragestellung

Die vorliegende Arbeit stützt sich auf ein Patientenkollektiv, das von Januar 2000 bis Dezember 2006 in der Abteilung Nephrologie und Rheumatologie PE-Behandlungen erhielt. Im Rahmen dieser Arbeit sollte die Effizienz und das Ansprechen der PE-Behandlungen näher untersucht werden. Hierzu sollten die Daten der Therapieprotokolle aus den Jahren 2000-2006 retrospektiv analysiert werden.

Zielsetzung dieser Studie war es, Indikationen, Verfahrensmodalitäten, Verlauf, Komplikationen und Effizienz des unselektiven PE retrospektiv zu erfassen sowie Daten zur Belegung des PE-Behandlungsanstiegs zu gewinnen.

Es galt, die verschiedenen Indikationen zum PE und mögliche Nebenwirkungen zu erfassen und die Durchführungsmodalitäten sowie Effektivität des PE auszuwerten. Betrachtet werden sollten dafür folgende Verfahrensmodalitäten: Gefäßzugang, Behandlungsintervalle, Gesamtzahl der Behandlungen, ausgetauschtes Plasmavolumen, Art des Substituts, die jeweiligen Plasmaflussraten sowie schließlich die Art und Menge der Antikoagulation.

In einigen Studien wurden die Indikationen zum PE bereits untersucht. Die Komplikationen, die unter der PE-Therapie auftreten können, wurden bisher selten analysiert (Rizvi et al. 2000, Basic-Jukic et al. 2005, Mokrzycki und Kaplan 1994).

Der Schwerpunkt dieser Arbeit liegt daher vor allem auf den möglichen Komplikationen, die nach Art, Zeitpunkt, Behandlung und Ausgang analysiert wurden, sowie der Effizienz des unselektiven PE.

Das Ziel dieser Studie lag hierbei darin, retrospektiv die Schwere und Häufigkeit von Komplikationen bezüglich der zugrunde liegenden Erkrankung und der einzelnen Variablen zu analysieren, die während des PE verzeichnet wurden.

Hierfür wurden die wichtigsten Komplikationen von 883 PE-Behandlungen ausgewertet und sowohl gemäß der Schwere der zugrunde liegenden Erkrankungen der Patienten als auch nach der Art und Menge der Antikoagulation, des ausgetauschten Plasmavolumens und den speziellen Variablen der PE-Behandlung selbst eingeteilt.

Die Erfassung der Therapieeffizienz beruhte im Wesentlichen auf dem klinischen Verlauf und der klinischen Verbesserung des jeweiligen Krankheitsbildes durch die PE-Therapie.

Angestrebt war, die Daten mit bisherigen Studien zur Effektivität und Komplikationen des unselektiven PE, insbesondere mit Studien von Basic-Jukic et al., Mokrzycki und Kaplan, Sutton et al., Samtleben et al. und Sprenger et al. zu vergleichen und sie im Kontext des bisherigen Datenmaterials zu interpretieren (Basic-Jukic et al. 2005, Mokrzycki und Kaplan 1994, Sutton et al. 1989, Samtleben et al. 1980, Sprenger et al. 1984).

2 Patienten und Methoden

2.1 Patienten

Das Patientenkollektiv, das der vorliegenden, retrospektiven Studie zugrunde liegt, bestand aus 130 Patienten, die im Zeitraum Januar 2000 bis Dezember 2006 in der Abteilung Nephrologie und Rheumatologie an der Georg-August-Universität Göttingen PE-Behandlungen erhalten haben.

Als Einschlusskriterien galten Volljährigkeit des Patienten oder Einwilligung des Erziehungsberechtigten sowie Aufklärung und unterschriebene Einverständniserklärung des Patienten. In der Studie wurden alle Patienten eingeschlossen, die im Zeitraum 2000-2006 in der Abteilung Nephrologie und Rheumatologie an der Georg-August-Universität Göttingen PE-Behandlungen erhalten haben und bei denen eine Dokumentation vorlag.

Aufbau, Methoden und Zielsetzung der Studie wurden von der Ethikkommission der Georg-August-Universität Göttingen geprüft und unter der Referenznummer 5/1/07 angenommen.

Es wurden 76 weibliche und 54 männliche Patienten/-innen in die Studie eingeschlossen. Bei 17 Patienten war keine Datenerhebung möglich, da keine ausreichende Dokumentation der Daten zur Auswertung vorlag. Die statistische Auswertung erfolgte somit bei 113 Patienten, die insgesamt 883 PE-Behandlungen erhielten.

2.2 Methoden

2.2.1 Plasmaaustausch

In dieser Promotion wurden die Komplikationen bei dem unselektiven PE untersucht. Der unselektive PE wurde in dieser Studie analog der vorhandenen Publikation (Koziolek et al. 2004) durchgeführt. Dabei wurde das Plasma des Patienten separiert, verworfen und durch ein Substitut aus FFPs oder HA/ Kristalloide ersetzt.

In der Regel wurde das entfernte Patientenplasma analog der Publikationen (Vermeulen et al. 1995, Basic-Jukic et al. 2005) durch eine Mischung aus HA bzw. Kristalloiden ersetzt.

Bei bestimmten Erkrankungen erfolgte der PE auch gegen FFPs. Dazu gehörten die Indikationen TTP und HUS.

Der PE wurde mit *Octo Nova*[®]-Geräten (Diamed, Köln, Deutschland) durchgeführt. Bei diesem extrakorporalen Behandlungsverfahren wurde über eine halbdurchlässige und zell-undurchlässige Membran das Blut vom Plasma des Patienten getrennt. Das Prinzip beruhte auf Filtration mit konvektivem Stofftransport. Ersetzt wurde das gewonnene Plasmafiltrat durch Plasmaaustauschflüssigkeit (Substitutat). Dieser Vorgang erfolgte zeitgleich isovolämisch und isoonkotisch. Das über einen venösen Gefäßzugang vom Patienten kontinuierlich entnommene Blut wurde über einen extrakorporalen Blutkreislauf dem Patienten wieder zurückgeführt. Dabei wurde es mithilfe einer Pumpe und eines Schlauchsystems durch einen Plasmaseparator geleitet. Als Ersatz für das entnommene Plasmafiltrat wurde Substitutat in Form einer bereitgestellten sterilen Austauschflüssigkeit in das extrakorporale System geleitet. Bei diesem Vorgang wurde auf eine volumengleiche Bilanzierung der Plasmafiltrat- und Substitutatvolumina geachtet. (*Octo Nova*[®], o.J.). Ein Überblick über den unselektiven PE gibt die folgende Abbildung 2.

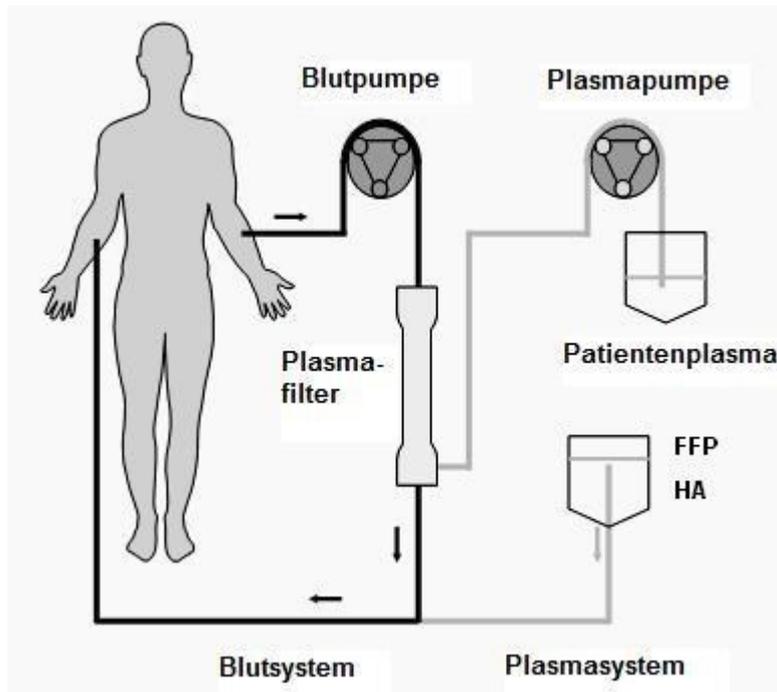


Abbildung 2: Schema des unselektiven PE. Dabei wird das Patientenplasma durch Frischplasmen bzw. Humanalbumin ersetzt (Schröder et al. 2008).

2.2.1.1 Gerätetyp und Funktionsweise

Im Universitätsklinikum Göttingen wurden die unselektiven PE-Behandlungen bei allen Behandlungen mit Octo Nova[®]-Geräten (Diamed, Köln, Deutschland) und dem Plasmaseparator Plasmaflo[®] OP-08W(L)[®] (Asahi, Tokio, Japan) durchgeführt.

Das Octo Nova[®]-Gerät ermöglicht die Steuerung und Überwachung extrakorporaler Kreisläufe zur Blutbehandlung. Hierbei ist das extrakorporale Blutkreislaufsystem vom gewählten Behandlungsverfahren abhängig. Beim PE besteht es aus einem Plasma Filtrat-/Substitut-System. Das Gerät ermöglicht es, die Toxine aus dem Blut mittels Filtration oder Adsorption im extrakorporalen Kreislauf zu entfernen und das extrakorporal behandelte Blut dem Patienten zurückzuführen.

Eine Spritzenpumpe zur Applikation von Heparin und eine Citratpumpe zur Verabreichung von Citratlösung (ACD-A-Lösung) als Antikoagulanzen sind im Gerät integriert. Dabei kann über die Citratpumpe die regionale Antikoagulation im extrakorporalen Kreislauf mit ACD-A-Lösung und über die Spritzenpumpe die systemische Antikoagulation mit Heparin (kontinuierlich und als Bolus) eingestellt werden.

Beim Verfahrensprinzip PE mit Octo Nova[®] können die folgenden geräteseitigen Parameter festgelegt werden: Citrat, Heparin, Austauschvolumen (Umsatz Total), Umsatz pro Minute und der maximale Transmembrandruck (im Plasmaseparator). Beim Citrat wird die Förderrate der Citratpumpe als Citrat-Blut-Verhältnis festgelegt, beim Heparin wird die Förderrate der Heparin-Spritzenpumpe in Milliliter pro Stunde (ml/h) eingestellt. Der totale Umsatz bzw. das Austauschvolumen bestimmen das Volumen in ml, welches während der gesamten Behandlung umgesetzt wird. Beim Umsatz pro Minute (in ml/min) wird die Menge Filtrat/Austauschflüssigkeit festgelegt, die dem extrakorporalen Kreislauf jede Minute entzogen/ zugeführt werden soll. Mit TMP-1 max. wird der obere Grenzwert für den Transmembrandruck (TMP) des Plasmaseparators im Millimeter Quecksilbersäule (mmHg) eingestellt. Der Eingabebereich kann hier 30 bis 100 Millimeter Quecksilbersäule betragen. (Octo Nova[®], o.J.).

In der vorliegenden Studie reichten die Blutflussraten bei den PE-Behandlungen von 50 bis 200 ml/min. und die Plasmaflussraten und Plasma-Austauschflüssigkeitsraten von 25 bis 35 ml/min. Das ausgetauschte Plasmavolumen betrug gewöhnlich 35 bis 40 ml/kg Körpergewicht pro PE-Behandlung. Als Substitut für das entnommene Plasmafiltrat wurden FFPs oder HA/Kristalloide verwendet. In den meisten Fällen (65,2% der Behandlungen) wurde 600 ml 20 % HA gemischt mit 2400 ml Sterofundin[®] als Substitut für das entnommene Plasmafiltrat benutzt. Das behandelte Plasmavolumen betrug in diesen Fällen 3000 ml. FFPs wurden in 30,8 % der Behandlungen verwendet. Bei den restlichen 4 % der Behandlungen, bei denen keine ausreichende Dokumentation der Behandlungsdaten vorlag, wurde anhand der dokumentierten Indikationen davon ausgegangen, dass die Patienten ebenfalls das HA/Kristalloidgemisch als Substitut bekommen haben, insgesamt also 69,2 % der Behandlungen mit HA durchgeführt wurden.

FFPs wurden hauptsächlich bei Patienten mit HUS oder TTP verwendet (28,3 % der Behandlungen). Das mittlere Packungsvolumen der gefrorenen FFPs betrug 240 ml (200-300 ml), die tatsächliche Füllmenge wurde jeweils auf dem Etikett ausgewiesen. Die Volumina variierten und mussten jeweils ein Volumen zwischen 200 und 300 ml aufweisen. Dabei entsprach 1 FFP ca. 220 ml. In den meisten Fällen wurden standardmäßig 12 FFPs gegeben, das ausgetauschte Plasmavolumen betrug also

meistens 2640 ml. Das HA wurde gemischt mit Sterofundin[®] als Substitutat eingesetzt. Dabei wurden überwiegend 2400 ml Sterofundin[®] und 600 ml HA verwendet (in 64,3% der Behandlungen). Das Gesamtvolumen betrug somit bei HA als Substitutat meist 3000 ml. Das Sterofundin[®], das als isotonische Kristalloidlösung eingesetzt wurde, enthielt dabei 1 mmol/l Magnesium, 2,5 mmol/l Calcium, 4 mmol/l Kalium, 45 mmol/l Laktat, 106 mmol/l Chlorid und 140 mmol/l Natrium.

Als Antikoagulanzen wurden unfraktioniertes Heparin, niedermolekulares Heparin (Fragmin bzw. Clexane multidose), Citratlösung (ACD-A-Lösung) und Argatroban bzw. Danaparoid verwendet. In einigen Fällen wurde auch gar keine Antikoagulation durchgeführt. In den Fällen, in denen unfraktioniertes Heparin verwendet wurde, lagen die Boluseinheit bei 0-3500 IE und die Dosis des unfraktionierten Heparins pro Stunde bei 0-1500 IE/Stunde. Bei den niedermolekularen Heparinen (Fragmin bzw. Clexane multidose) reichten die Boluseinheiten von 500-10000 IE und lag die Heparindosis des niedermolekularen Heparins pro Stunde bei 0 bis 1000 IE/Stunde. Bei Argatroban betrug die Boluseinheit 0-8 mg, die Einheit pro Stunde betrug 2-4 mg/Stunde. Danaparoid wurde als Bolus von 500-2250 IE verabreicht, als Einheit pro Stunde von 0-500 IE/Stunde. Die Citrat Boluseinheiten betragen 0-0,25 ml Citrat pro ml/Blut und die Citrat Einheiten pro Stunde 0,10-0,25 ml Citrat pro ml Blut. Anhand der klinischen Konstellation legte der Apheresearzt die jeweilige Antikoagulation fest.

Als Spüllösung wurde in vorliegender Studie hauptsächlich 1 Beutel (2000 ml) Kochsalzlösung 0,9 % + Heparin (ca. 4000 IE/l) verwendet, als Substitutionslösung sterile Plasmaaustauschflüssigkeit (FFP bzw. HA/Kristalloide).

2.2.1.2 Durchführung des Plasmaaustausches

Im Universitätsklinikum Göttingen gibt es zwei Stationen, auf denen Apherese-Therapien durchgeführt werden. Sowohl die Akutdialysestation (1022) als auch die „Apheresestation“ (1024), auf welcher Patienten im chronischen Stadium ihrer Erkrankung behandelt werden.

Die Wahl des Substituats richtete sich nach der Grunderkrankung des Patienten, aktueller Gerinnungssituation sowie nach der Verträglichkeit.

Beachtet werden mussten die Vorerkrankungen der Patienten/-innen, die Verträglichkeit der Behandlung und des Substituats sowie die jeweilige Verfügbarkeit des Therapieverfahrens. Von Bedeutung bei der Entscheidung für oder gegen die

Therapienotwendigkeit waren besonders die Dringlichkeit der Behandlung, vorherige Blutungskomplikationen sowie der Fibrinogenwert. Der Behandlungszyklus wurde individuell festgelegt.

2.2.2 Datenerhebung

Es wurden retrospektiv 883 PE-Behandlungen bei 113 Patienten im Zeitraum 2000 bis 2006 erfasst und anhand der Protokolle und der Aktenlage ausgewertet.

Alle Details der PE-Behandlungen, die genauen Geräteeinstellungen, insbesondere die Blutfluss- oder Plasmaflussraten, sowie die aufgetretenen Komplikationen wurden auf den PE-Therapieprotokollen dokumentiert.

2.2.2.1 Patienten-spezifische Daten

Zunächst wurden die epidemiologischen Daten wie Geschlecht und Alter der Patienten, Größe und Gewicht sowie der BMI der Patienten zu Beginn der PE-Behandlungen erfasst. Die statistische Auswertung erfolgte bzgl. der Indikation und der fachspezifischen Zuordnung der Erkrankungen der Patienten (internistische vs. neurologische) zur PE.

2.2.2.2 Verfahrens-spezifische Daten

Die statistische Auswertung erfolgte ebenso bzgl. des Gefäßzugangs (zentral- und peripher-venös), der Art des Substituts (FFPs, HA-/Kristalloidlösung) und der Art der Antikoagulation (unfraktioniertes Heparin, niedermolekulares Heparin, Citrat, Thrombininhibitoren). Als Verfahrensmodalitäten wurden dafür folgende Parameter berücksichtigt: Der Gefäßzugang (Shunt, Shaldon in die Vena jugularis interna, Shaldon in die Vena femoralis, Shaldon in die Vena subclavia, veno-venöser Zugang), die Behandlungsintervalle, die Gesamtzahl der Behandlungen, das ausgetauschte Plasmavolumen, die Art des Substituts (FFPs, HA-/Kristalloidlösung), die Art und Menge der Antikoagulation (unfraktioniertes Heparin, niedermolekulares Heparin, Citrat, Thrombininhibitoren) sowie die jeweiligen Plasmaflussraten (ml/min).

Bei der Art des Substituts (FFPs, HA-/Kristalloidlösung) wurde vor allem auf Unterschiede in der Komplikationsentwicklung und der Art der Komplikationen aufgrund des Substituts in der Auswertung geachtet.

Die Antikoagulation erfolgte mit niedermolekularem Heparin (Fragmin bzw. Clexane multidose) (IE), Citratlösung (pro ml Blut), Argatroban (mg/h) oder Danaparoid (IE) und unfraktioniertem Heparin (IE). Unterschieden wurde in eine Bolus Gabe und ein dauerhafte Gabe des jeweiligen Heparins pro Stunde. Die Dosis des unfraktionierten Heparins pro Stunde wurde unterteilt in 1) 0 IE/Stunde, 2) 1-399 IE/Stunde, 3) 400-799 IE/Stunde und 4) ≥ 800 IE/Stunde. Diese Einteilung erfolgte, um den Zusammenhang der Entwicklung von Komplikationen (insbesondere Blutungskomplikationen) mit der Dosis des unfraktionierten Heparins pro Stunde zu untersuchen.

2.2.2.3 Surrogatparameter der Krankheitsaktivität

Als Surrogatparameter der Krankheitsaktivität wurden die Gerinnungsparameter während der Behandlung, Thromboplastinzeit (TPZ) Quick (%), partielle Thromboplastinzeit pTT (sec.) und Fibrinogen (mg/dl) sowie die Entzündungsparameter Blutsenkungsgeschwindigkeit, BSG (1. Stunde, 2. Stunde) und C-reaktives-Protein CrP (mg/l) erfasst. Zusätzlich wurden bei thrombotischen Mikroangiopathien die Fragmentozyten sowie das Kreatinin (mg/dl) und die Kreatinin Clearance (ml/min) als Surrogatparameter der Krankheitsaktivität verwendet.

2.2.2.4 Nebenwirkungen/Komplikationen

Anschließend wurden das Auftreten und der Schweregrad der verschiedenen Komplikationen, die bei den PE-Behandlungen festzustellen waren, erfasst. Dafür wurden die Komplikationen nach Auftreten, Art, Zeitpunkt, Behandlung und Ausgang untersucht und ausgewertet.

Die Daten der PE-Behandlungen und Komplikationen, die aus den Patientenakten gewonnen wurden, schlossen die im Folgenden aufgeführten Komplikationen ein. Diese wurden dokumentiert und gemäß ihres Auftretens nach a) Komplikationen während des Verfahrens (therapie-assoziierte Komplikationen) einschließlich Hypotension und Tachykardie, allergischen Reaktionen, Übelkeit, Angina Pectoris und Dyspnoe, b) zugang-assoziierten Komplikationen wie arterieller Blutflussalarm, Shaldonkatheterinfektion/Sepsis, Hämatom oder Problemen bei der Anlage des Zugangs/Shaldons und c) antikoagulations-bedingte Komplikationen, vor allem hoher Filtrationsdruck, Blutungen und Thrombose, eingeteilt.

Darüber hinaus wurden die Komplikationen in leichte, mittelschwere und schwere Komplikationen unterschieden. „Leichte“ Komplikationen schlossen solche von vorübergehender Art mit geringer (Übelkeit, Dys-/Parästhsien) oder keiner klinischen Bedeutung (technische Komplikationen) ein. Komplikationen, die medizinisches Einschreiten erforderten, aber nicht zur Beendigung der Behandlung führten, wurden als mittelschwere Komplikationen eingestuft. Klinisch instabile Patienten mit lebensbedrohlichen Ereignissen, die eine Beendigung der Therapie erforderten, wurden als Patienten mit schweren Komplikationen eingestuft.

Zur genauen Einteilung der Komplikationen in die unterschiedlichen Schweregrade siehe Tabelle 7 unter Ergebnisse.

2.2.2.5 Effizienz

Zum Schluss wurde die Effizienz der PE-Behandlungen erfasst und nach Verbesserung des Erkrankungsverlaufes, keiner Veränderung oder Verschlechterung des Erkrankungsbildes unterteilt.

Bei der Erfassung der Verbesserung des Erkrankungsbildes wurde zwischen einer langfristigen Verbesserung, d. h. einer klinischer Verbesserung des Patienten nach einem PE-Zyklus, einer kurzfristigen klinischen Verbesserung und einer Verbesserung der dokumentierten Laborwerte, die als Surrogatparameter verwendet wurden, unterschieden.

2.2.3 Statistik

2.2.3.1 Verwendete Software

Zur statistischen Auswertung, Berechnung und grafischen Darstellungen der Daten wurden die Computerprogramme SAS 9.1 Software (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA), STATISTICA[®] für Windows (Softwaresystem für Datenanalyse) Version 8.0. und Microsoft[®] Office Excel 2003 und verwendet.

2.2.3.2 Statistische Auswertung und Testverfahren

Die statistische Auswertung wurde mit freundlicher Unterstützung der Abteilung medizinische Statistik der Georg-August-Universität Göttingen durchgeführt. Die Ergebnisse wurden angegeben in Mittelwert \pm Standardabweichung.

Zur Darstellung der Daten wurden Häufigkeitstabellen und Grafiken verwendet.

Zur Analyse wurde ein gemischtes lineares Modell mit Messwiederholungen, ein Regressionsmodell mit Berücksichtigung von Messwiederholungen und gemischten Effekten verwendet.

Dabei sind die Patienten die zufälligen Effekte und die Einflussgrößen die festen Effekte. Da die Zielgrößen hier nicht metrisch und damit auch nicht normalverteilt sind, wurde im Falle einer zweistufigen Zielgröße (ja/nein, mit/ohne) ein logistisches Modell verwendet, und im Falle einer mehrstufigen Zielgröße (Komplikationen) ein kumulatives Logit-Modell.

Hierbei wurden der Schätzer und der p-Wert angegeben. Ist der p-Wert kleiner 0,05, wird der Einfluss als signifikant bezeichnet. Der Schätzer lässt sich im Allgemeinen folgendermaßen interpretieren: Ist der Schätzer größer Null, erhöht sich das Risiko bzw. die Wahrscheinlichkeit für ein Ereignis der untersuchten Kategorie bzgl. der Referenzkategorie, ist der Schätzer kleiner Null, verringert sich das Risiko bzw. die Wahrscheinlichkeit.

Zum Adjustieren multipler Endpunkte wurde die Bonferroni-Holmes-Methode benutzt. Bei multiplen Endpunkten mussten die p-Werte adjustiert werden, damit insgesamt der α -Level von 5 % eingehalten wurde (Bonferroni-Holmes-Methode). Ein P-Wert von $< 0,05$ wurde als statistisch signifikant bezeichnet.

3 Ergebnisse

3.1 Patientenkollektiv

Insgesamt wurden 130 Patienten, 54 Männer und 76 Frauen, die 883 PE-Behandlungen erhielten, in dieser Studie untersucht. Bei 17 Patienten war keine Datenerhebung möglich, da keine ausreichende Dokumentation der Daten vorlag. Die statistische Auswertung erfolgte somit bei 113 Patienten.

Die Daten wurden dabei in Mittelwert (\pm Standardabweichung; Minimum und Maximum) angegeben. Das durchschnittliche Alter der Patienten zu Beginn der PE-Behandlungen betrug 51,67 (\pm 16,46; 18 – 81) Jahre. Die relevanten demographischen Daten sind in Tabelle 2 zusammengefasst.

	<u>Patientenkollektiv</u>
Patientenanzahl (W/M)	130 (76/54)
Behandlungen	883
Erhebungszeitraum	2000-2006
Alter (\pm SD; Min - Max)	51,67 (\pm 16,46; 18 – 81) Jahre
BMI (\pm SD)	zu Beginn der PE 25,88 (\pm 4,87) kg/m ² am Ende der PE 25,73 (\pm 4,86) kg/m ²
Studiendesign	Retrospektive monozentrische Studie

Patientendaten: Mittelwert (\pm Standardabweichung; Minimum und Maximum). Zu Anzahl der Patienten: Bei 17 Patienten war keine Datenerhebung möglich. W=weiblich, M=männlich, BMI: Body-Mass-Index.

Tabelle 2: Patientenkollektiv

3.2 Behandlungsindikationen und Häufigkeiten

Die unterschiedlichen Einsatzgebiete des PE zeigt die Tabelle 3. Dabei wurden die Patienten in vorliegender Studie zunächst ihren verschiedenen Indikationsgruppen zugeordnet. Von den 113 Patienten, bei denen die statistische Auswertung erfolgte, hatten 69 eine neurologische und 44 eine internistische Indikation für den PE. Zur genauen Information über die Patienten siehe Tabelle 4.

Unter den internistischen Indikationen der Patienten waren HUS und TTP, rheumatische Erkrankungen, das Goodpasture-Syndrom, das Hyperviskositätssyndrom, die Kryoglobulinämie sowie sonstige internistische Erkrankungen vertreten. Als sonstige internistische Indikationen wurden die Indikationen autoimmunhämolytische Anämie und die Hyperthyreose mit thyreotoxischer Krise erfasst.

Im neurologischen Bereich waren neuro-inflammatorische Erkrankungen unter den Grunderkrankungen der Patienten führend, v. a. die Multiple Sklerose, aber auch die Myasthenie und Polyneuropathie trat unter den neurologischen Indikationen auf. In vorliegender Studie ist mit Multipler Sklerose die akute, steroidrefraktäre, schubförmig verlaufende Multiple Sklerose gemeint, die im weiteren Verlauf als MS abgekürzt wird. Unter Polyneuropathie wurden in dieser Dissertation v. a. das Guillain-Barré-Syndrom (GBS), Polyneuropathie bei monoklonaler Gammopathie unklarer Signifikanz (MGUS), ätiologisch ungeklärte sensomotorische Polyneuropathie und MAG-assoziierte Polyneuropathie (MAG= Myelin-assoziiertes Glykoprotein) zusammengefasst. Im Folgenden werden diese Indikationen zusammenfassend als Polyneuropathie bezeichnet. Zu den sonstigen neurologischen Indikationen zählten die Myeloradikuloneuritis bei systemischer Kollagenose, die Mononeuritis multiplex bei Vaskulitis unklarer Genese, die chronisch entzündliche ZNS-Erkrankung bei progredienter Leukenzephalopathie und die rezidivierende Myelitis mit spastischer Parese der Beine.

Internistisch	Neurologisch
HUS / TTP ¹	Multiple Sklerose
Rheumatische Erkrankungen	CIDP/CIAP ⁴
Kryoglobulinämie	Myasthenie
Goodpasture/Anti-GBM-N./RPGN ² ANCA-assoz. Vaskul. ³	Polyneuropathien
Hyperviskositätssyndrom	Sonstige
Sonstige	

Tabelle 3: Indikationen für den PE in vorliegender Studie

- 1) HUS = Hämolytisch urämisches Syndrom
TTP = thrombotisch thrombozytopenische Purpura
- 2) Anti-GBM-N./RPGN = Anti-glomeruläre Basalmembran-Nephritis/rapid progressive Glomerulonephritis
- 3) ANCA-assoz. Vaskul. = Anti-Neutrophile cytoplasmatische Antikörper-assoziierte Vaskulitiden
- 4) CIDP/CIAP = chronisch inflammatorisch demyelinisierende-/axonale Polyneuropathie

Die Behandlungsanzahlen waren bei den Patienten mit den verschiedenen Indikationen sehr unterschiedlich. Dabei erhielten Patienten mit HUS/TTP die Mehrzahl an Behandlungen (n=289). Die zweitgrößte Anzahl an PE-Behandlungen hatten Patienten mit MS (n=155). Ferner war die Behandlungsanzahl bei Myasthenia gravis (n=133) sowie bei chronisch inflammatorisch demyelinisierender/ axonaler Polyneuropathie (CIDP/CIAP) (n=92) und rheumatologischen Erkrankungen (n=65) hoch. Bestimmte Krankheitsbilder mit nur wenigen PE-Behandlungen wurden als „andere“ zusammengefasst. Dazu gehörten verschiedene internistische sowie neurologische Erkrankungen. Im Einzelnen handelte es sich um eine Hyperthyreose mit thyreotoxischer Krise (n=2), eine autoimmunhämolytische Anämie (n=5), eine chronisch entzündliche ZNS-Erkrankung bei progredienter Leukenzephalopathie (n=1), Mononeuritis multiplex bei undifferenzierter Vaskulitis (n=1), rezidivierende Myelitis mit spastischer Parese der Beine (n=1) und eine undifferenzierte Kollagenose mit

Myeloradikuloneuritis (n=1). Genauere Angaben zu den Grunderkrankungen und Indikationen sowie zur Anzahl der Behandlungen sind in Tabelle 4 zusammengefasst. Bei den internistischen Patienten lag im Vergleich zu den neurologischen Patienten die Anzahl der einzelnen PE-Behandlungen höher (455 internistisch vs. 428 neurologisch). Bei den neurologischen Patienten war jedoch die Fallzahl höher (57 internistisch vs. 86 neurologisch). Dieser Unterschied wurde auch bei den häufigsten internistischen und neurologischen Subgruppen deutlich. Somit war auch bei der internistischen Indikation HUS/TTP (n=289) im Vergleich zu der neurologischen Indikation der MS (n=155) die Behandlungsanzahl höher. Die Fallzahl hingegen war bei der neurologischen Indikation der MS (n=37) im Vergleich zu der Fallzahl bei HUS/TTP (n=29) höher. Dennoch benötigten die einzelnen neurologischen Patienten im Durchschnitt weniger PE-Behandlungen. Insgesamt lag dabei die Anzahl der PE-Behandlungen pro Patient mit einer neurologischer Grunderkrankung bei $6,2 \pm 3,3$ und bei Patienten mit einer internistischen Grunderkrankung bei $9,6 \pm 8,1$ (Mittelwert (\pm Standardabweichung)) (Tabelle 4).

<u>Diagnose</u>	<u>Fallzahl</u>³	<u>Behandlungsanzahl</u>	<u>Behandlungsanzahl pro Patient</u>
Total	143	883	7,50 ± 5,86
Internistische Erkrankungen	57	455	9,55 ± 8,02
HUS/TTP	29	289	11,36 ± 8,94
Rheumatol. Erkrankungen ¹	11	65	9,00 ± 7,54
Hyperviskositätssyndrom	4	11	3,67 ± 2,36
Kryoglobulinämie	3	19	9,5 ± 7,5
Goodpasture-Syndrom	3	41	16,00 ± 2,83
Anderer ²	7	30	4,14 ± 1,36
Neurologische Erkrankungen	86	428	6,20 ± 3,31
Multiple Sklerose	37	155	4,8 ± 1,28
Myasthenia gravis	22	133	8,93 ± 5,40
CIDP/CIAP ⁴	17	92	7,08 ± 3,17
Polyneuropathie	6	35	5,00 ± 0,53
Anderer ⁵	4	13	5,00 ± 0,00

Tabelle 4: Indikationen für den PE: Behandlungen geordnet nach Fallzahl der Patienten, Anzahl der Behandlungen und Anzahl der Behandlungen pro Patient. Modifiziert nach Bramlage et al. 2009, S. 227.

- 1) Einschließlich Patienten mit ANCA positiver Vaskulitis
- 2) Andere internistische Erkrankungen (Hyperthyreose mit thyreotoxischer Krise, autoimmunhämolytische Anämie)
- 3) 143 Fälle entsprechen 113 Patienten
- 4) CIDP/CIAP: Chronisch inflammatorisch demyelinisierende Polyneuropathie/ Chronisch inflammatorisch axonale Polyneuropathie
- 5) Andere neurologische Erkrankungen (chronisch entzündliche ZNS-Erkrankung bei progredienter Leukenzephalopathie, Mononeuritis multiplex bei undifferenzierter Vaskulitis, rezidivierende Myelitis mit spastischer Parese der Beine, systemische Kollagenose mit Myeloradikuloneuritis)

Die jeweiligen Indikationen wurden dabei jeweils nach ihrem Auftreten in Prozent dargestellt. Unter den internistischen Indikationen waren am häufigsten HUS und TTP (52,27 %) vertreten. Rheumatische Erkrankungen waren mit 15,90 % am zweithäufigsten unter den internistischen Indikationen, gefolgt von sonstigen internistischen Erkrankungen (wie die autoimmunhämolytische Anämie oder Hyperthyreose mit thyreotoxischer Krise) (13,64 %) sowie dem Goodpasture-Syndrom (6,82 %), dem Hyperviskositätssyndrom (6,82 %) und schließlich der Kryoglobulinämie (4,55 %). Die nachfolgende Abbildung zeigt die Häufigkeitsverteilung unter den internistischen Indikationen. Im Folgenden sind internistische Indikationen blau und neurologische Indikationen grau dargestellt.

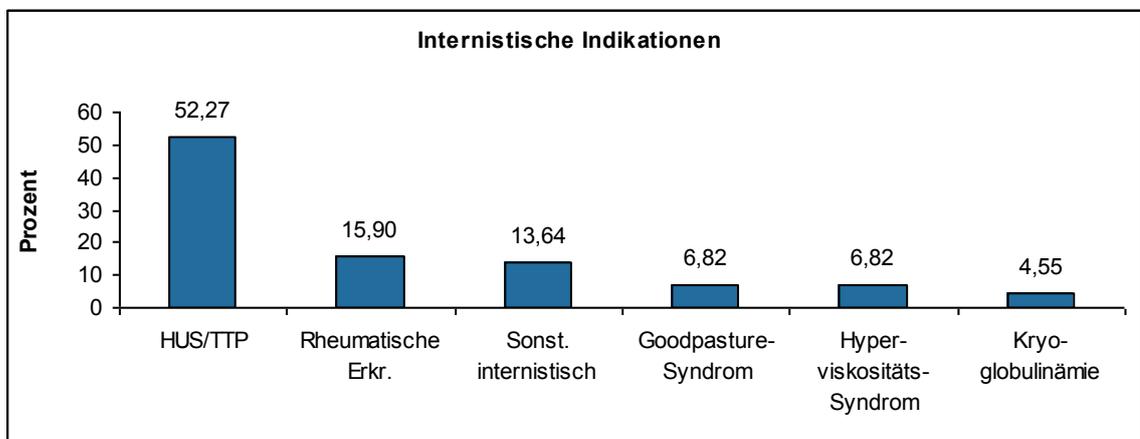


Abbildung 3: Internistische Indikationen

Im neurologischen Bereich waren die neuro-inflammatorischen Erkrankungen am häufigsten (63,77 %), darunter v. a. die MS (44,93 %) und die CIDP/CIAP (18,84 %). Auch die Myasthenie und Polyneuropathie traten unter den neurologischen Indikationen auf. Die Myasthenie machte mit 21,74 % den zweitgrößten Anteil unter den neurologischen Indikationen für den PE aus, die sonstige Polyneuropathie war mit 11,59 % seltener. Sonstige neurologische Grunderkrankungen waren unter den neurologischen Indikationen mit 2,9 % nur selten vertreten. Dazu zählten die Myeloradikuloneuritis bei systemischer Kollagenose, die Mononeuritis multiplex bei undifferenzierter Vaskulitis, die chronisch entzündliche ZNS-Erkrankung bei progredienter Leukenzephalopathie und die rezidivierende Myelitis mit spastischer Parese der Beine.

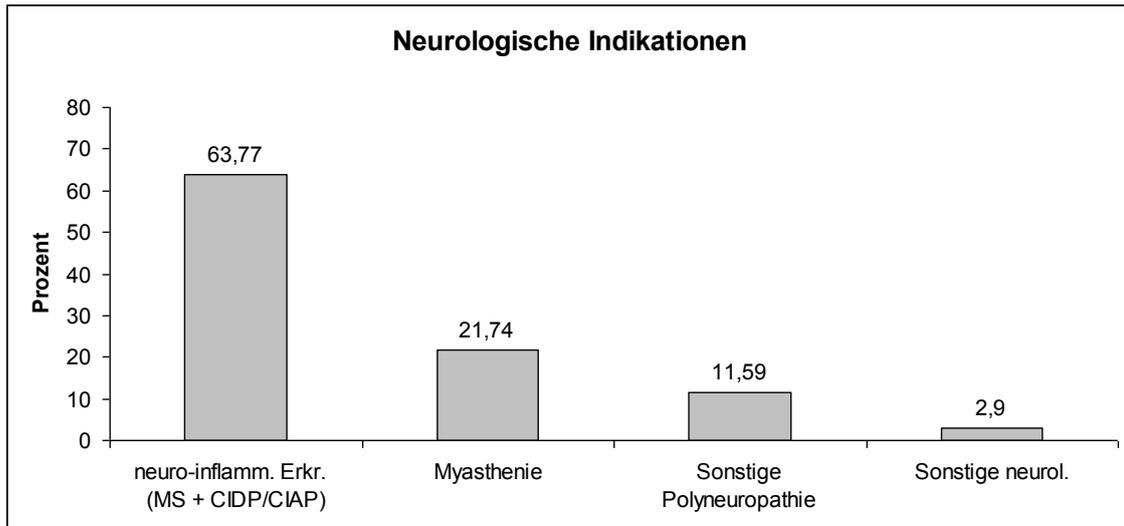


Abbildung 4: Neurologische Indikationen

Bei einer Aufgliederung der neuro- inflammatorischen Erkrankungen zeigte sich, dass die MS mit 44,93 % eindeutig den größten Anteil ausmachte. Die Myasthenie lag in der Häufigkeitsverteilung an zweiter Stelle noch vor den chronisch inflammatorisch demyelinisierenden und axonalen Polyneuropathien. Die CIDP/CIAP waren mit 18,84 % zu einem geringeren Anteil unter den neuro-inflammatorischen Erkrankungen vertreten. Sonstige neurologische Grunderkrankungen traten unter den neurologischen Indikationen mit 2,9 % am wenigsten auf.

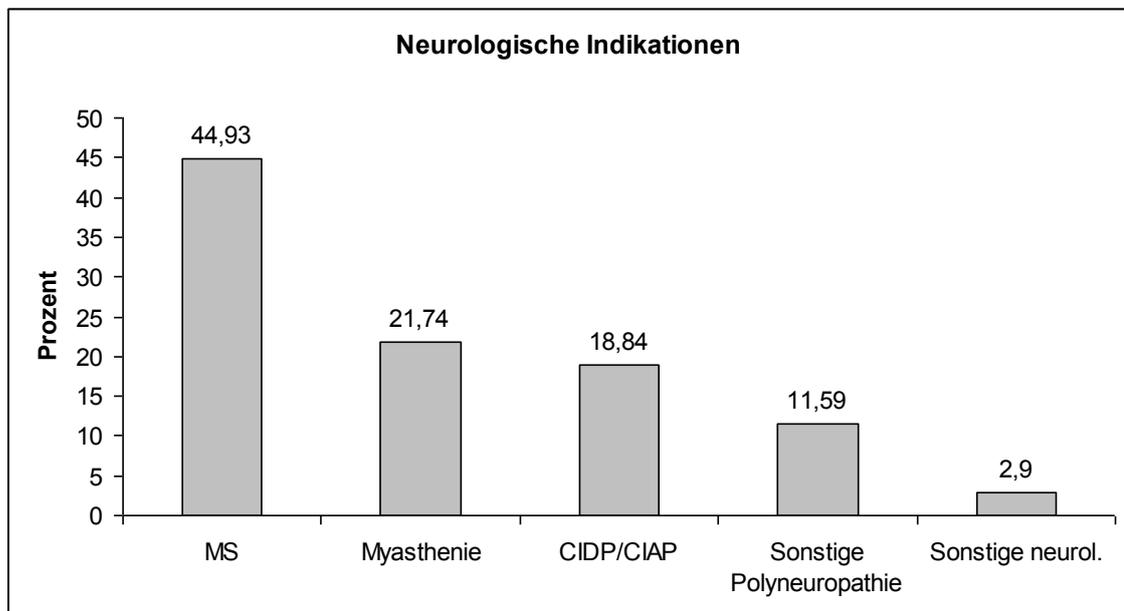


Abbildung 5: Neurologische Indikationen aufgegliedert (neurologische Indikationen mit neuro-inflammatorischen Erkrankungen, aufgegliedert in MS und CIDP/CIAP)

Sonderfall unter den internistischen Indikationen

Ein Sonderfall bei den thrombotischen Mikroangiopathien war das Krankheitsbild des HUS im chronischen Stadium. Die Behandlungsanzahl wich bei einem Patienten in der vorliegenden Studie mit dieser Indikation deutlich von der durchschnittlichen Behandlungsanzahl der anderen Patienten ab. Somit wird dieser Fall als chronischer Verlauf eines HUS noch einmal getrennt aufgeführt. Wie man in der folgenden Grafik sieht, hat dieser Patient allein im Jahr 2006 99 PE-Behandlungen erhalten.

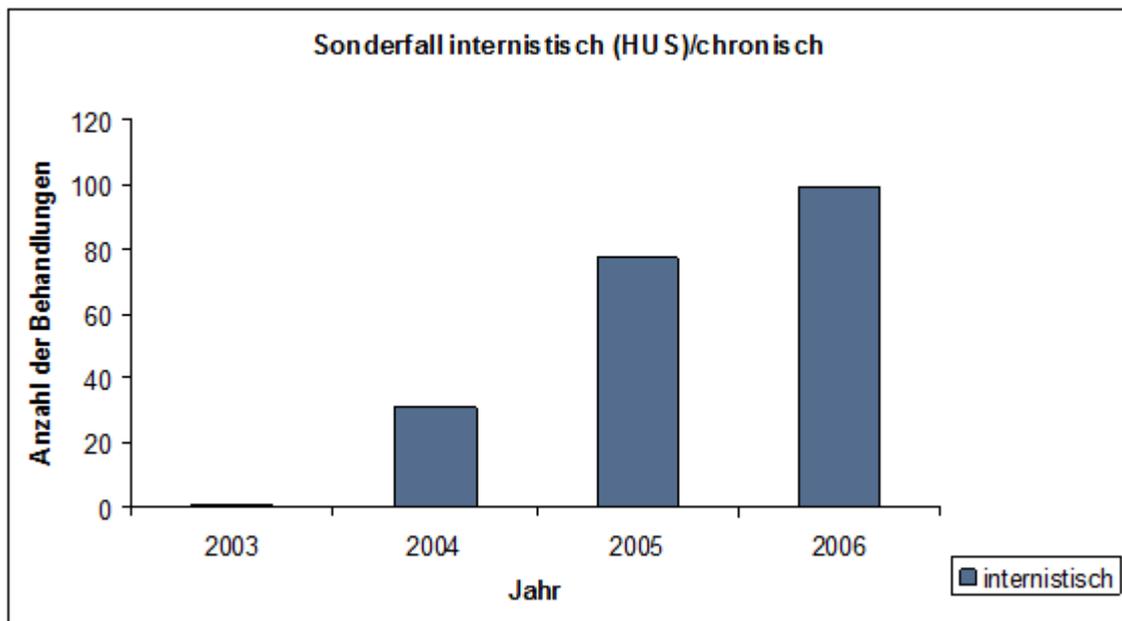


Abbildung 6: Sonderfall HUS im chronischen Stadium

Bei diesem Sonderfall unter den internistischen Indikationen handelte es sich um das Krankheitsbild des HUS im chronischen Stadium. Die Datenerhebung erfasste ausschließlich Patienten mit einem akuten Krankheitsbild. Dieser Patient mit PE-Behandlungen im chronischen Stadium seiner Erkrankung aufgrund eines chronischen, atypischen D(-) HUS (Koziolek et al. 2008) wurde aus der Studie ausgeschlossen. Durch die große Anzahl von Behandlungen (n=208, 23,6 % aller Behandlungen n=883) dieses Patienten von 2000 bis 2006 hätte der Einschluss zu einer Verzerrung der Gesamtstudie geführt.

Bei Einschluss dieses Patienten in diese Studie hätte sich nämlich folgende Verzerrung der Ergebnisse ergeben: Die Behandlungsanzahl der akuten und chronischen Fälle hätte im Jahr 2000 bei 10 gelegen, im Jahr 2006 hätte sie insgesamt 305 betragen. Bei den

Behandlungen mit internistischer Indikation hätte sie im Jahr 2000 insgesamt bei 7, im Jahr 2006 bei 177 Behandlungen gelegen (vgl. Abbildung 7).

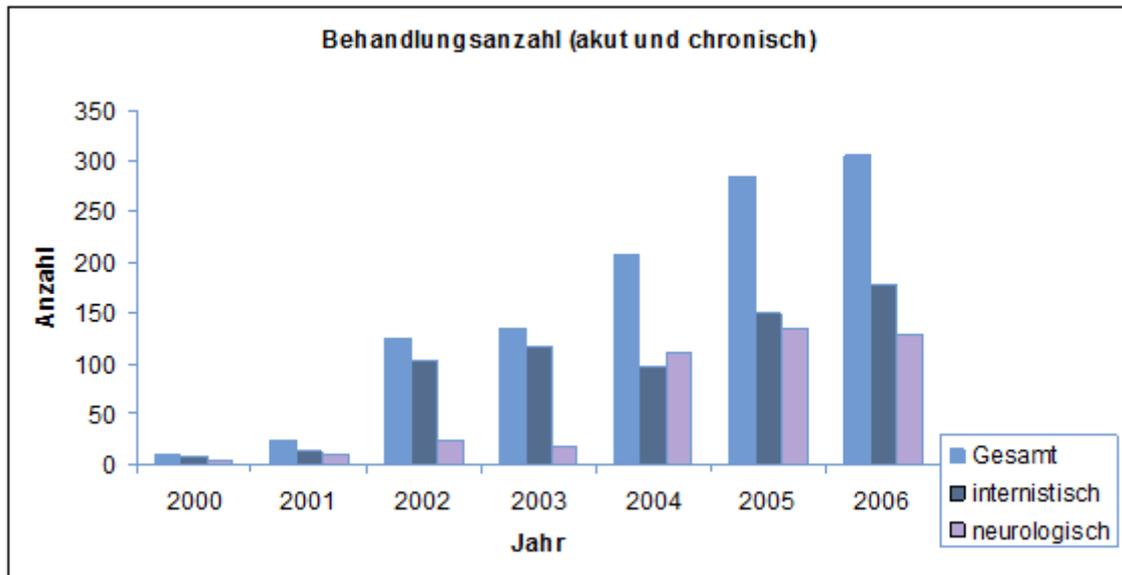


Abbildung 7: Behandlungsanzahlen zusammengefasst (akut und chronisch)

Dieser Patient im chronischen Stadium seiner Erkrankung wurde daher einer gesonderten Betrachtung unterzogen. Bei dem Patienten konnte eine Mutation in den Genen CFHR1 und CFHR3 festgestellt werden. Bedingt durch die Mutationen konnte es zu einem chronischen Verlauf eines atypischen HUS kommen. Im akuten Stadium des HUS wurden in diesem Fall 77 Behandlungen durchgeführt, vor allem in den Jahren 2004 und 2005. In den Jahren 2005 und 2006 erfolgten 131 Behandlungen im chronischen Stadium des HUS. Im akuten Stadium erfolgte der PE dann täglich, wurde anschließend auf jeden 2. Tag reduziert, bis schließlich auch ein Auslassversuch möglich war. Da das Pausieren der PE-Behandlungen bisher aber stets zu Rezidiven der Grunderkrankung geführt hatte, wurden im Verlauf in wöchentlichen Abständen zunächst weiterhin PE-Behandlungen durchgeführt. Im chronischen Stadium des HUS erfolgten die PE-Behandlungen anfangs nur einmal pro Woche, anschließend lag die Therapiefrequenz, orientiert an der laborchemischen Aktivität, zwischen dreimal pro Woche bis einmal 14-tägig. Darunter konnte für lange Zeit eine Stabilisierung des Befundes erreicht werden.

Der Gefäßzugang bei den Behandlungen war stets veno-venös. Als Substitut für die PE-Behandlungen wurden FFPs verwendet. Die Antikoagulation erfolgte mittels

unfraktioniertem Heparin. Die Dosierung reichte von keinem Bolus bis zu 1500 IE Bolus und von keiner IE/Stunde bis zu 1000 IE/Stunde. Bei den meisten Behandlungen wurden jedoch 500 IE als Bolus und 500 IE Heparin pro Stunde als Antikoagulation gegeben. Die Plasmaflussrate reichte von 20 bis 40 ml/min, betrug aber in den meisten Fällen im akuten Stadium 30 ml/min und im chronischen Stadium 25 ml/min. Die PE-Behandlungen wurden immer gut toleriert, Komplikationen traten keine auf. Die Effizienz bei diesen Behandlungen und dieser Indikation war sehr gut. Es konnte zu einer Stabilisierung des Befundes unter der Therapie kommen. Die langfristige Prognose bleibt jedoch unklar. Ein ausführlicher Fallbericht zu diesem Patienten wurde 2008 veröffentlicht in *Kidney International* (Koziolek et al. 2008).

3.3 Behandlungsverfahren

Als Behandlungsverfahren wurden beim unselektiven PE OctoNova[®]-Geräte (Diamed, Köln, Deutschland) eingesetzt. Als Verfahrensmodalitäten wurden sowohl die Art des Substitutes (FFPs, HA/Kristalloide), der Gefäßzugang als auch die Art und Menge der Antikoagulation berücksichtigt. Eine grobe Übersicht über die Behandlungen gibt Tabelle 5. Eine detaillierte Übersicht, aufgeteilt nach Art des Substituts, des Gefäßzugangs sowie der verwendeten Antikoagulation wird im Folgenden erläutert.

	<u>Behandlungszahl</u>
Art des Substituts:	
• FFP	272
• Humanalbumin/Kristalloide	611
Gefäßzugang:	
• Arteriovenöser-Shunt	24
• Shaldonkatheter	859
Antikoagulation:	
• Unfraktioniertes Heparin	715
• Niedermolekulares-Heparin	11
• Citrat	110
• Argatroban/Danaparoid	33

Bei den restlichen Behandlungen war keine Dokumentation erhältlich. Zur Art des Substituts: In den Fällen, bei denen keine Dokumentation zur Art des Substituts vorlag, wurde anhand der dokumentierten Indikationen davon ausgegangen, dass Humanalbumin/Kristalloide verwendet wurden. Somit wurde von insgesamt 611 Behandlungen mit Humanalbumin/Kristalloid als Substitut ausgegangen.

Tabelle 5: Verfahren

3.3.1 Art des verwendeten Substituts

Als Substitute für das entnommene Plasmafiltrat wurden FFPs oder HA/Kristalloide verwendet. Dabei wurden HA/Kristalloide im Vergleich zu FFPs deutlich häufiger als Substitut für das entnommene Plasmafiltrat benutzt (n=611, 69,20 %).

Bei Patienten mit den Indikationen HUS oder TTP wurden FFPs (n=272, 30,80 %) verwendet. Ferner erfolgte der PE mit FFPs als Substitut auch bei Patienten mit einem erhöhten Blutungsrisiko. Hierbei wurden einzelne Patienten mit bestimmten Erkrankungen wegen ihres erhöhten Blutungsrisikos auch mit FFPs als Austauschflüssigkeit therapiert. Dazu gehörten Kryoglobulinämie (n=1), autoimmunhämolytische Anämie (n=1), rheumatische Erkrankungen (n=6), Myasthenia gravis (n=8), Hyperviskositätssyndrom (n=5), Hyperthyreose mit thyreotoxischer Krise (n=1) sowie die CIDP (n=2).

3.3.2 Gefäßzugang

Als Art des Gefäßzugangs bei den PE-Behandlungen wurden sowohl zentral- als auch peripher-venöse Zugänge verwendet. Es überwog die Verwendung zentral-venöser Zugänge. Am häufigsten war der Gebrauch von doppellumigen zentral-venösen Kathetern (Shaldonkathetern) (n=859 von 883, 97,28 %). Dabei handelte es sich in der Regel um den Zugangsweg über die Vena jugularis interna, aber auch die Vena femoralis oder Vena subclavia wurden als Zugänge verwendet.

Der arteriovenöse Shunt (n=24, 2,72 %) wurde wesentlich seltener als Zugang benutzt. Die periphere Venenpunktion erfolgte dabei mit 17 Gauge Nadeln. Die Kubitalvenenpunktion war nicht ausreichend dokumentiert.

3.3.3 Antikoagulation

Zur Antikoagulation wurden unfraktioniertes Heparin, niedermolekulares Heparin, Citrat sowie Thrombininhibitoren verwendet. Dabei machte die Antikoagulation mit unfraktioniertem Heparin (UFH) (n=715, 80,97 %) den größten Anteil aus.

Darüber hinaus wurden 110 Behandlungen (12,46 %) mit Citrat durchgeführt, 33 (3,74 %) mit Argatroban oder Danaparoid und 11 (1,26 %) mit niedermolekularem Heparin. Bei Patienten mit Heparin-induzierter Thrombozytopenie (HIT) wurden Argatroban oder Danaparoid als Antikoagulans eingesetzt.

In 14 (1,57 %) Fällen wurde der PE aufgrund bestehender Blutungsereignisse ohne Antikoagulation durchgeführt.

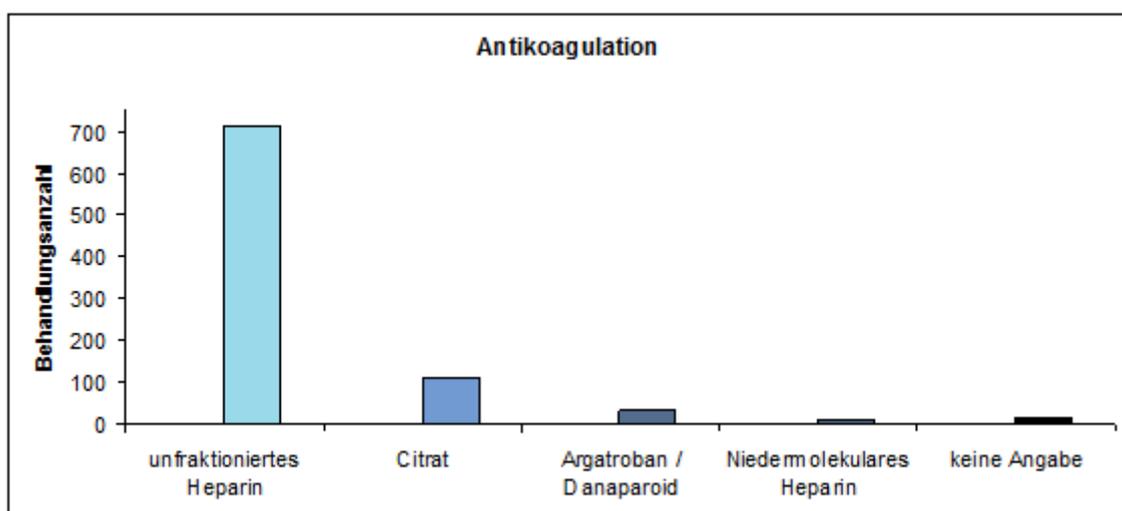


Abbildung 8: Antikoagulation: Unfraktioniertes Heparin: n=715, Citrat: n=110, Argatroban/ Danaparoid: n=33, niedermolekulares Heparin: n=11, keine Angabe: n=14.

3.4 Behandlungs- und Patientenzahlen im Verlauf

3.4.1 Zuwachsraten der Fallzahlen (Behandlungen)

Betrachtet wurden die Zuwachsraten der Fallzahlen und Behandlungen der Patienten aufgeteilt nach den einzelnen Krankheitsbildern. Sowohl im internistischen wie auch neurologischen Bereich kam es in den Jahren 2000 bis 2006 zu einem stetigen Anstieg der Fallzahlen.

Beim Vergleich aller Indikationen fällt auf, dass die Fallzahl bei der Indikation MS am stärksten zugenommen hat. Neben der Zunahme der Indikation MS im neurologischen Bereich zeigte sich im internistischen Bereich bei der Indikation HUS/TTP ein deutlicher Anstieg. Zusätzlich haben die rheumatischen Erkrankungen im internistischen Bereich sowie die chronisch inflammatorischen Erkrankungen (CIDP/CIAP) im neurologischen Bereich zugenommen.

Die Behandlungsanzahl von MS ist von 31 im Jahr 2004 auf 72 im Jahr 2006 angestiegen. Auch die Behandlungen bei chronisch neuro-inflammatorischen Erkrankungen haben von 30 Behandlungen im Jahr 2004 auf 35 im Jahr 2006 zugenommen.

Im internistischen Bereich ist die Behandlungsanzahl vor allem bei HUS/TTP und bei den rheumatischen Erkrankungen in den Jahren 2000 bis 2006 angestiegen. Im Jahr 2006 entfielen von insgesamt 78 internistischen Behandlungen 36 auf die Indikation HUS/TTP und 37 auf rheumatische Indikationen. Die Ergebnisse sind in Tabelle 6 zusammengefasst.

<i>Indikation</i>	<i>2000</i>	<i>2001</i>	<i>2002</i>	<i>2003</i>	<i>2004</i>	<i>2005</i>	<i>2006</i>
Internistisch:							
HUS/TTP	0 (0)	0 (0)	6 (80)	9 (83)	4 (45)	6 (45)	4 (36)
Rheumatische Erkrankungen	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (5)	3 (12)	2 (11)	5 (37)
Kryoglobulinämie	0 (0)	1 (2)	1 (10)	1 (7)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Goodpasture- Syndrom	0 (0)	0 (0)	1 (12)	1 (14)	0 (0)	1 (15)	0 (0)
Hyperviskositäts- Syndrom	2 (7)	1 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (2)
Sonstige internistisch	0 (0)	2 (10)	0 (0)	1 (6)	2 (9)	1 (2)	1 (3)
Internistisch gesamt	2 (7)	4 (14)	8(102)	13(115)	9 (66)	10(73)	11(78)
Neurologisch:							
MS	0 (0)	0 (0)	1 (0)	0 (0)	9 (31)	13(52)	14(72)
CIDP/CIAP	0 (0)	0 (0)	1 (5)	1 (1)	4 (30)	4 (21)	7 (35)
Myasthenie	1 (3)	1 (4)	1 (9)	3 (17)	6 (41)	9 (51)	1 (8)
Polyneuropathie	0 (0)	1 (6)	1 (10)	0 (0)	2 (9)	1 (5)	1 (5)
Sonstige neurologisch	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (5)	3 (8)
Neurologisch gesamt	1 (3)	2 (10)	4 (24)	4 (18)	21 (111)	28 (134)	26 (128)
Internistisch und neurologisch gesamt	3 (10)	6 (24)	12 (126)	17 (133)	30 (177)	38 (207)	37 (206)

Tabelle 6: Anzahl der behandelten Patienten und Behandlungszahlen in Klammern im Verlauf der Jahre 2000-2006, geteilt nach Fachgebieten.

3.4.2 Behandlungsanzahl

Die Bedeutung des PE hat in den letzten Jahren stark zugenommen.

Wurden im Jahr 2000 nur 10 PE-Behandlungen durchgeführt, waren es im Jahr 2006 schon 206. Im internistischen Bereich betrug die Behandlungsanzahl im Jahr 2000 nur 7, im Jahr 2006 78. Im neurologischen Bereich lag die Behandlungsanzahl 2000 bei 3, im Jahr 2006 sogar bei 128. Insgesamt sind die Behandlungszahlen über die Jahre 2000 bis 2006 stetig angestiegen, wie folgende Grafik zeigt.

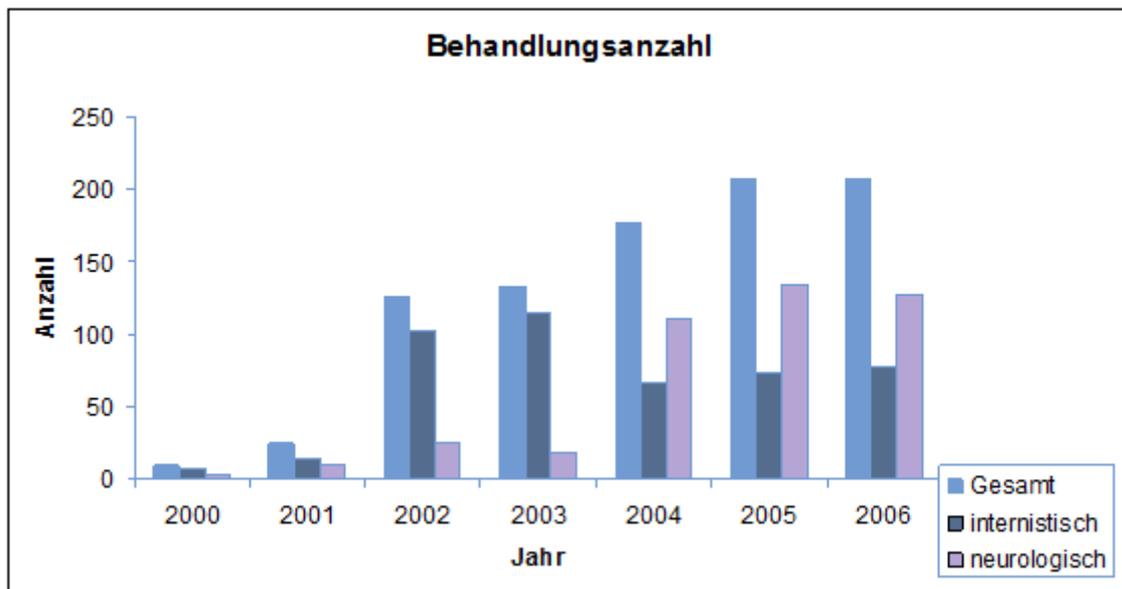


Abbildung 9: Behandlungsanzahl

3.4.3 Fallzahlen der Patienten

Auch die Fallzahlen der Patienten stiegen in den Jahren 2000 bis 2006 stetig an. Sowohl die Anzahl der Patienten mit internistischen Indikationen als auch die mit neurologischen Indikationen hat in den letzten Jahren stark zugenommen. Die Fallzahl der Patienten betrug im Jahr 2000 nur 3 im Jahr 2006 hingegen 37. Dabei fällt besonders der Anstieg der Patientenfallzahlen im neurologischen Bereich auf. Ab 2004 haben die neurologischen Fallzahlen deutlich zugenommen. Im Jahr 2004 waren es 21, im Jahr 2006 26 Fälle. Die folgende Grafik macht den stetigen Anstieg der Fallzahlen deutlich.

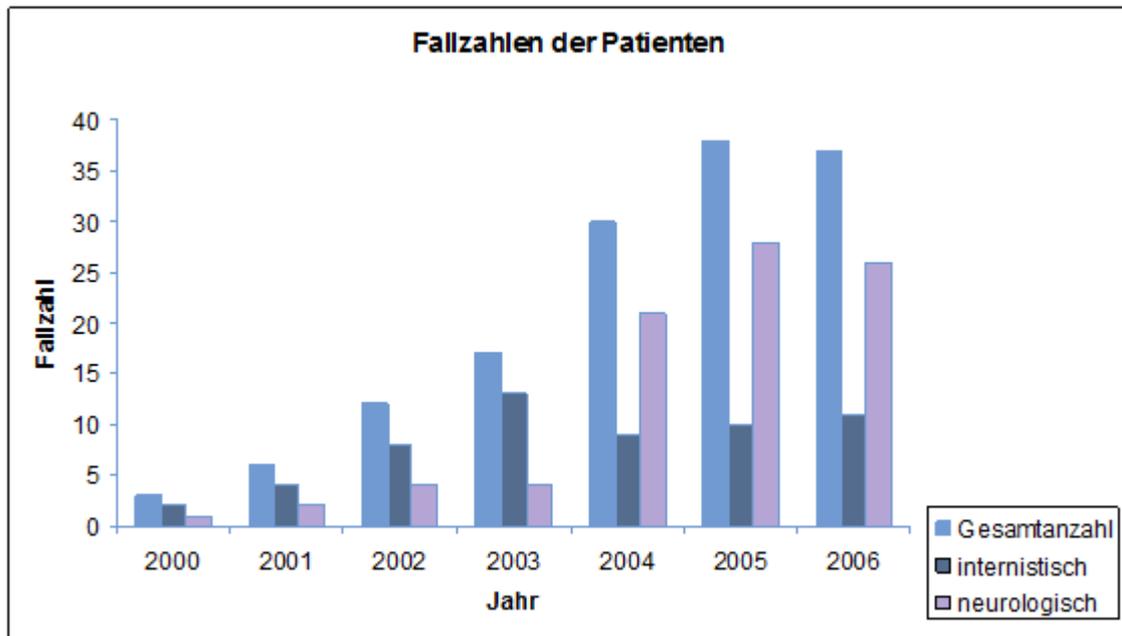


Abbildung 10: Fallzahlen der Patienten

3.5 Komplikationen des PE

Der Anteil der komplikationsfreien Behandlungen lag bei 74,4 %. Komplikationen traten insgesamt mit einer Rate von 25,6 % auf. Schwere Komplikationen wie Tachykardie, Hypotension und schwere allergische Reaktionen sowie Sepsis waren jedoch sehr selten (0,79 %).

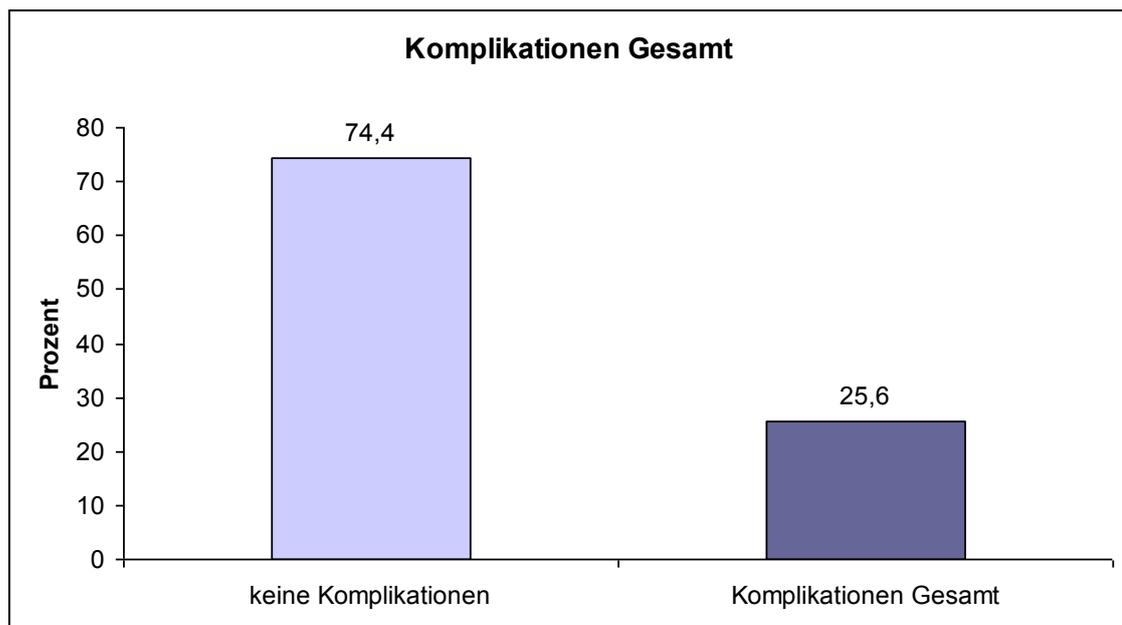


Abbildung 11: Komplikationen gesamt

3.5.1 Aufteilung nach Art der Komplikationen

Die Gesamtkomplikationen wurden einzeln aufgegliedert in zugang-assoziierte, therapie-assoziierte (Komplikationen während des Verfahrens), antikoagulationsbedingte und sonstige Komplikationen wie Dys- oder Parästhesien.

Darunter machten die zugang-assoziierten mit 14 % den größten Anteil aus. Therapie-assoziierte Komplikationen traten in 6 % der Behandlungen auf, antikoagulationsbedingte in 4,1 % und sonstige Komplikationen in 1,5 % der Fälle.

Im Folgenden werden die einzelnen Komplikationen nun immer als Anteil der Gesamtkomplikationsrate von 25,59 % angegeben.

Die Verteilung der einzelnen Komplikationen an der Gesamtkomplikationsrate von 25,59 % zeigte, dass die zugang-assoziierten Komplikationen den größten Anteil mit 54,87 % ausmachten, die therapie-assoziierten den zweitgrößten mit 23,45 %, auf die antikoagulationsbedingten entfiel ein Anteil von 15,93 % und auf sonstige Komplikationen wie Dys- oder Parästhesien ein Anteil von 5,75 %.

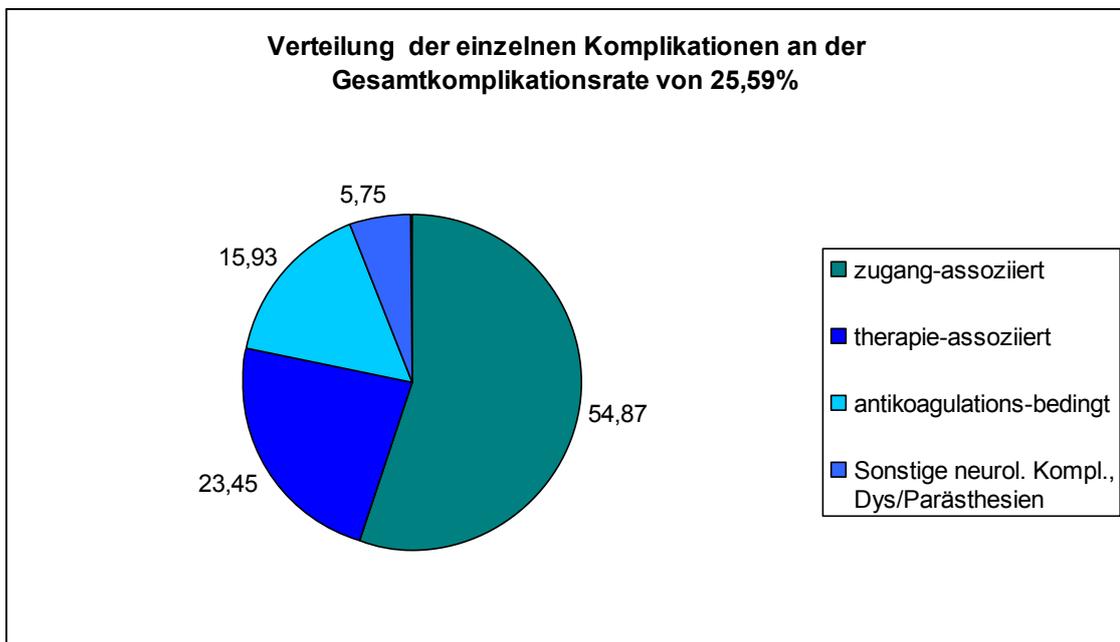


Abbildung 12: Verteilung der einzelnen Komplikationen. Die komplikationsorientierte Farbwahl wird in den folgenden Abbildungen beibehalten.

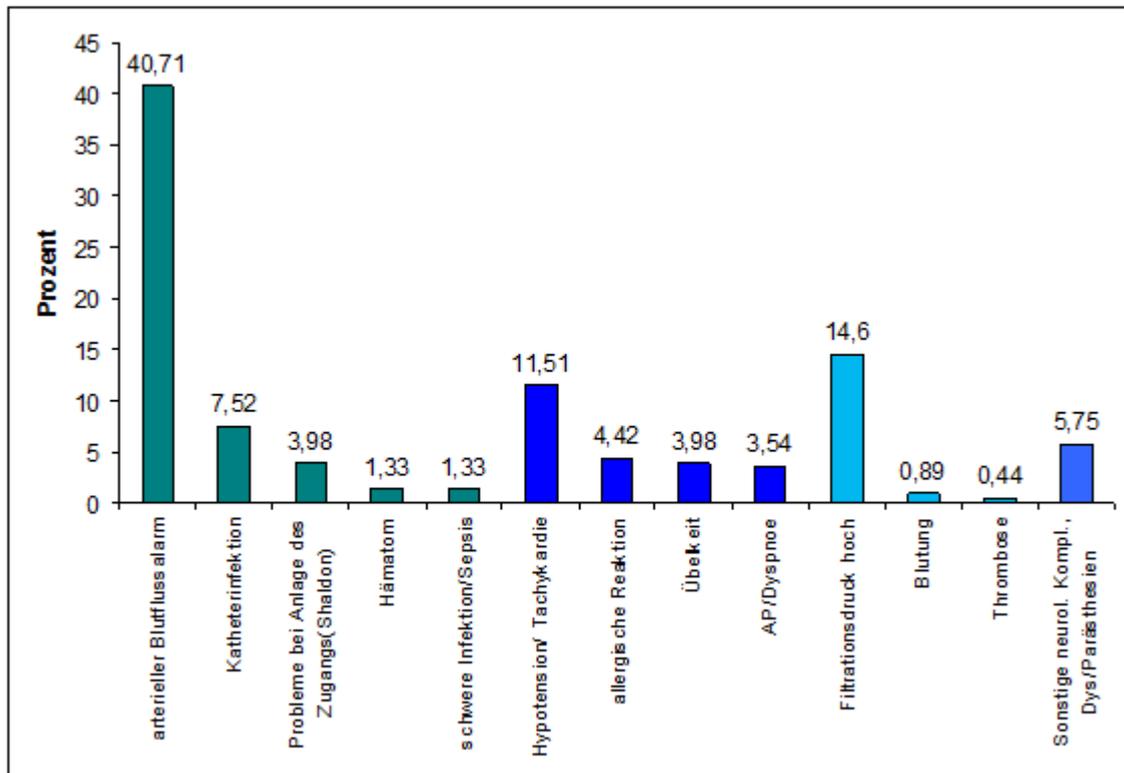


Abbildung 13: Gesamtübersicht über alle Komplikationen. Verteilung der Komplikationen, Anteil an der Gesamtkomplikationsrate, Komplikationsrate insgesamt 25,59 %

3.5.2 Zugang-assozierte Komplikationen

Unter den zugang-assozierten Komplikationen überwog der Anteil von arteriellem Blutflussalarm mit 40,71 %. Katheterinfektionen (7,52 %) und Probleme bei der Anlage des Zugangs (Shaldonkatheters) (3,98 %) waren seltener. Sehr selten kam es zu Hämatomen (1,33 %) oder Katheter-assoziiertes Sepsis (1,33 %).

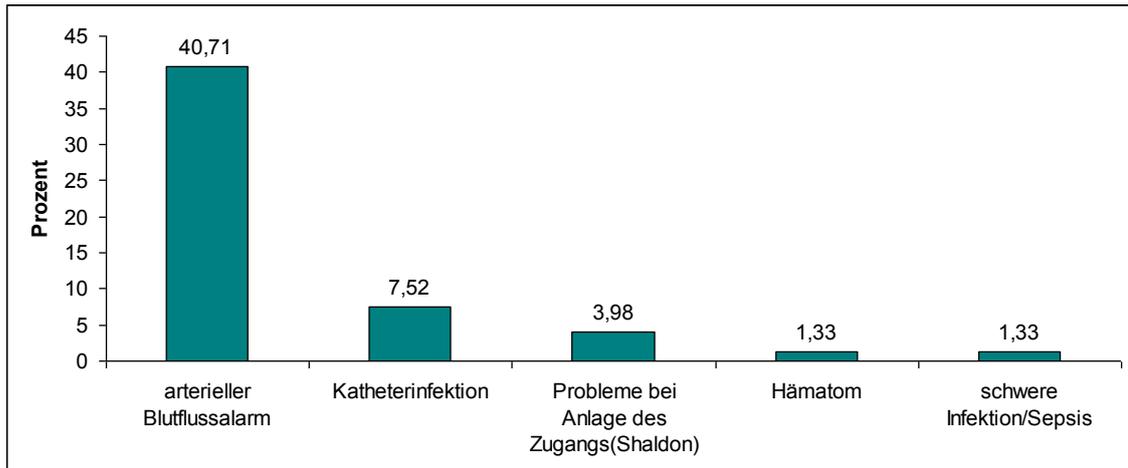


Abbildung 14: Komplikationen (zugang-assoziiert). Verteilung der Komplikationen, Anteil an der Gesamtkomplikationsrate, Komplikationsrate insgesamt 25,59 %

3.5.3 Therapie-assoziierte Komplikationen

Therapie-assoziierte Komplikationen wie Hypotension und Tachykardie traten in 11,51 % der Fälle auf, allergische Reaktionen traten in 4,42 % der Behandlungen auf, pektanginöse Beschwerden waren mit 3,54 % der Fälle selten.

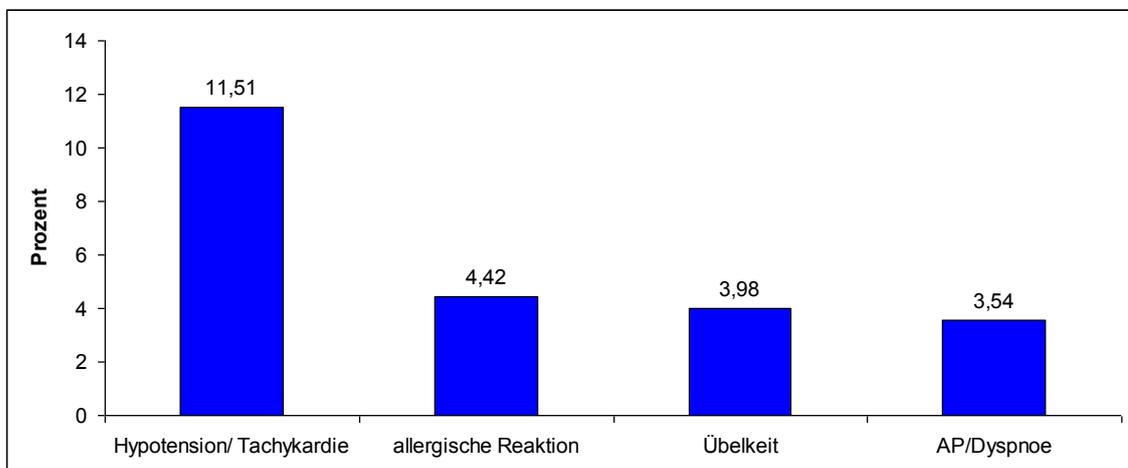


Abbildung 15: Komplikationen (therapie-assoziiert). Verteilung der Komplikationen, Anteil an der Gesamtkomplikationsrate, Komplikationsrate insgesamt 25,59 %; AP = Angina pectoris

3.5.4 Antikoagulations-bedingte Komplikationen

Unter den antikoagulations-bedingten Komplikationen entfiel der größte Anteil auf hohen Filtrationsdruck mit 14,6 %. Blutung (0,89 %) und Thrombose (0,44 %) waren nur zu einem geringen Anteil unter den antikoagulations-bedingten Komplikationen vertreten.

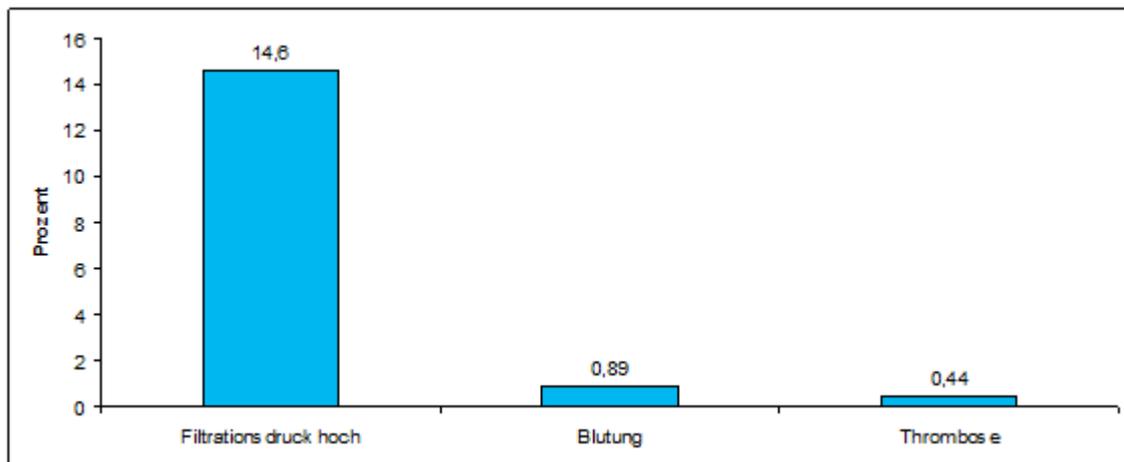


Abbildung 16: Komplikationen (antikoagulations-bedingt). Verteilung der Komplikationen, Anteil an der Gesamtkomplikationsrate, Komplikationsrate insgesamt 25,59 %

3.5.5 Sonstige Komplikationen

Sonstige Komplikationen, die einen Anteil von 5,75 % an der Gesamtkomplikationsrate ausmachten, setzten sich hauptsächlich zusammen aus sonstigen neurologischen unerwünschten Nebenwirkungen wie Dys- bzw. Parästhesien (an den Extremitäten) (2,21 %). Unruhe (0,88 %), Kopfschmerzen (0,44 %) und sonstige Missempfindungen (Parästhesien im Gesicht) (2,21 %), möglicherweise aufgrund einer Citrat-assoziierten Hyokalziämie, traten ebenfalls unter den sonstigen Komplikationen auf.

3.6 Anzahl und Klassifikation der Komplikationen

Insgesamt wurden 226 (25,6 %) Komplikationen bei der Analyse von 883 PE-Behandlungsprotokollen erfasst (Tabelle 7).

Die einzelnen Komplikationen wurden in leichte, mittelschwere und schwere eingeteilt. Zu den „leichten“ Komplikationen gehörten solche von vorübergehender Art, die nicht von klinischer Bedeutung waren, wie technische Komplikationen oder nur geringe klinische Bedeutung hatten wie Übelkeit, Dys-/Parästhesien oder Kopfschmerzen.

Als mittelschwere Komplikationen wurden in vorliegender Studie solche eingeteilt, die medizinisches Einschreiten erforderten, bei denen aber keine Beendigung der Behandlung nötig war. Patienten mit schweren Komplikationen waren in dieser Studie solche, die klinisch instabil waren mit lebensbedrohlichen Ereignissen, die eine Beendigung der Therapiesitzung erforderten.

Es zeigte sich, dass der Anteil der schweren Komplikationen sehr gering war (0,79 %). Die Mehrzahl der Komplikationen waren leichter Art (n=147, 16,7 %). Dazu zählten 125 Ereignisse (14,2 %), bei denen es entweder zu arteriellem Blutflussalarm oder hohem Filtrationsdruck kam. Diese wurden als technische Komplikationen zusammengefasst. Ferner wurden 22 (2,49 %) Ereignisse als leicht klassifiziert.

Bei 72 PE Behandlungen (8,2%) traten mittelschwere Komplikationen auf. Hierzu zählten sowohl vorübergehende Tachykardie und Hypotension (n=26, 2,94 %) als auch Infektionen des zentralen Shaldonkatheters (n=17, 1,93 %) sowie Probleme bei der Anlage des Zugangs (Shaldon) (n=9, 1,02%). Ferner galten als mittelschwere Komplikationen Angina pectoris und Dyspnoe (n=8, 0,91 %), leichte allergische Reaktionen (n=6, 0,68 %), Hämatomentwicklung an der Einstichstelle des Gefäßzuganges (n=3, 0,34 %) sowie Blutungen (n=2, 0,23 %) oder durch den Shaldonkatheter hervorgerufene Thrombose (Thrombose in der rechten Vena jugularis im Bereich des dort liegenden Shaldonkatheters) (n=1, 0,11 %). Die genaue Einteilung ist nachfolgend in Tabelle 7 gezeigt.

<u>Art der Komplikationen</u>	<u>Schweregrade der Komplikationen</u>	<u>Gesamtzahl der Kompl. (% aller Behandl.)</u>	<u>Internistische Patienten (% aller Behandl.)</u>	<u>Neurologische Patienten (% aller Behandl.)</u>
Gesamt		226 (25,60)	83 (9,40)	143 (16,19)
Arterieller Blutflussalarm	leicht	92 (10,42)	30 (3,40)	62 (7,02)
Hoher Filtrationsdruck	leicht	33 (3,74)	17 (1,93)	16 (1,81)
Tachykardie bzw. Hypotension	mittel	26 (2,94)	5 (0,57)	21 (2,38)
Infektion des Shaldonkatheters	mittel	17 (1,93)	8 (0,91)	9 (1,02)
Allerg. Reaktionen, gesamt		10 (1,13)	6 (0,68)	4 (0,45)
Leichte allergische Reaktionen	mittel	6 (0,68)	4 (0,45)	2 (0,23)
Schwere allerg. Reaktionen ¹	schwer	3 (0,34)	1 (0,11)	2 (0,23)
Anaphylaktische Reaktion	schwer	1 (0,11)	1 (0,11)	0 (0)
Übelkeit und Erbrechen	leicht	9 (1,02)	3 (0,34)	6 (0,68)
Zugangsprobleme	mittel	9 (1,02)	0 (0)	9 (1,02)
AP/ Dyspnoe	mittel	8 (0,91)	2 (0,23)	6 (0,68)
Hämatome (an der Einstichstelle)	mittel	3 (0,34)	2 (0,23)	1 (0,11)
Schwere Infektion/ Sepsis	schwer	3 (0,34)	2 (0,23)	1 (0,11)
Blutungen (andererorts)	mittel	2 (0,23)	2 (0,23)	0 (0)
Thrombose, (durch Katheter)	mittel	1 (0,11)	0 (0)	1 (0,11)
Andere ²	leicht	13 (1,47)	6 (0,68)	7 (0,79)

Tabelle 7: Komplikationsarten, die während der PE-Behandlungen auftraten, geordnet nach Schweregrad und Häufigkeiten: leichte Komplikationen: n=147 (16,65 %), mittelschwere Komplikationen: n=72 (8,15 %), schwere Komplikationen: n=7 (0,79 %). Modifiziert nach Bramlage et al. 2009, S. 228.

- 1) Allergische Reaktion mit zusätzlicher Tachykardie und Hypotension
- 2) Andere = Unruhe, Kopfschmerzen und Dysparästhesien

Leichte Komplikationen traten bei 147 Behandlungen auf. Zu mittelschweren Komplikationen kam es bei 72 Behandlungen, schwere Komplikationen traten nur bei 7 Behandlungen auf.

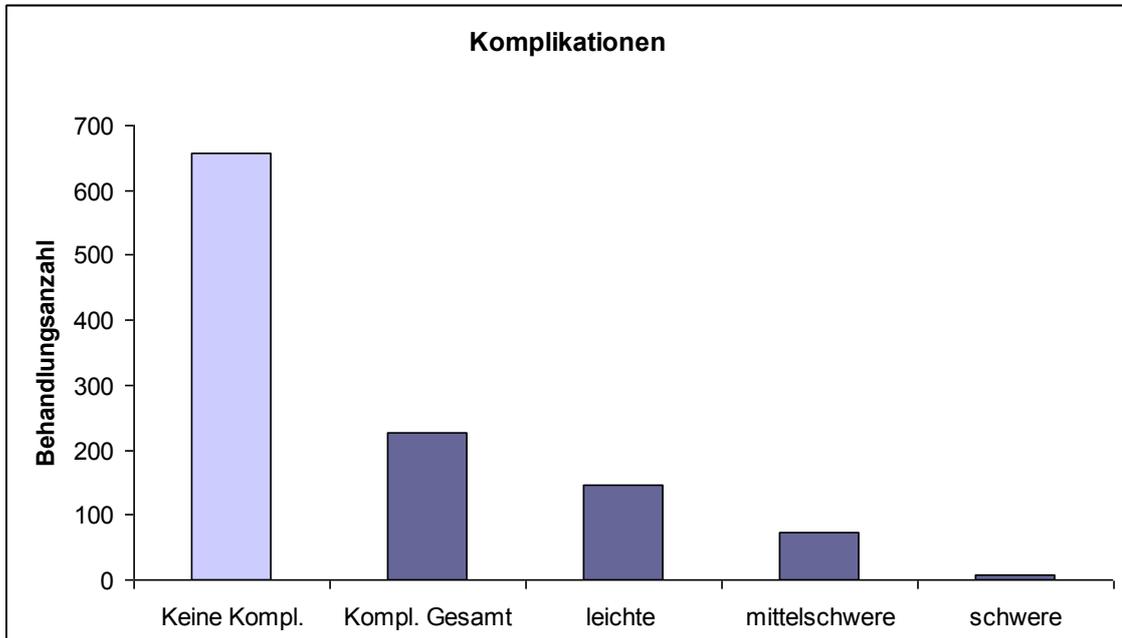


Abbildung 17: Klassifikation der Komplikationen (leicht/mittelschwer/schwer).

In 74,41 % der Behandlungen waren keine Komplikationen festzustellen. Der Anteil der schweren Komplikationen war mit 0,79 % sehr gering. Leichte Komplikationen traten in 16,65 % auf, mittelschwere in 8,15 %.

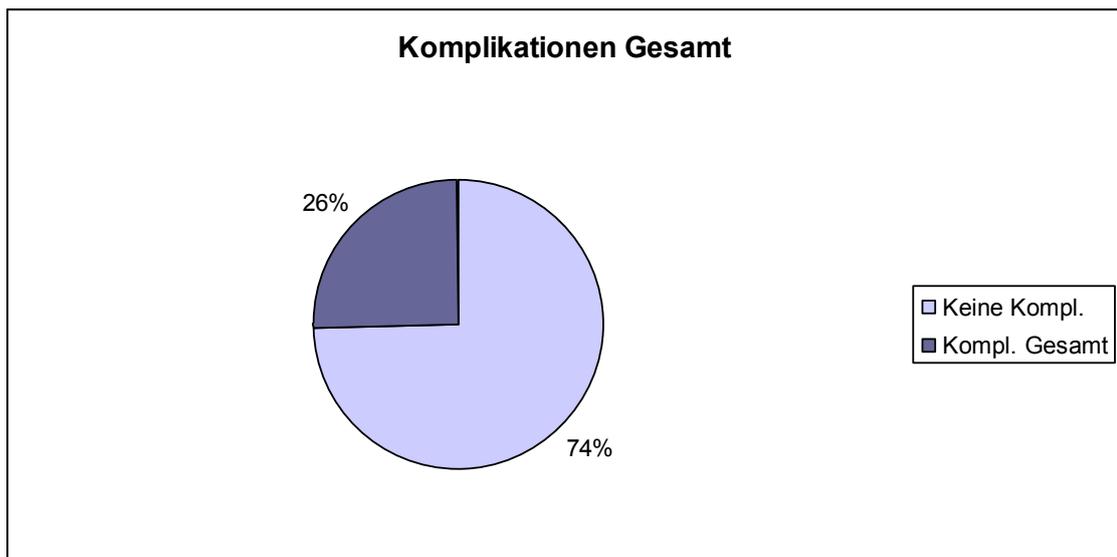


Abbildung 18: Komplikationen Gesamt in Prozent

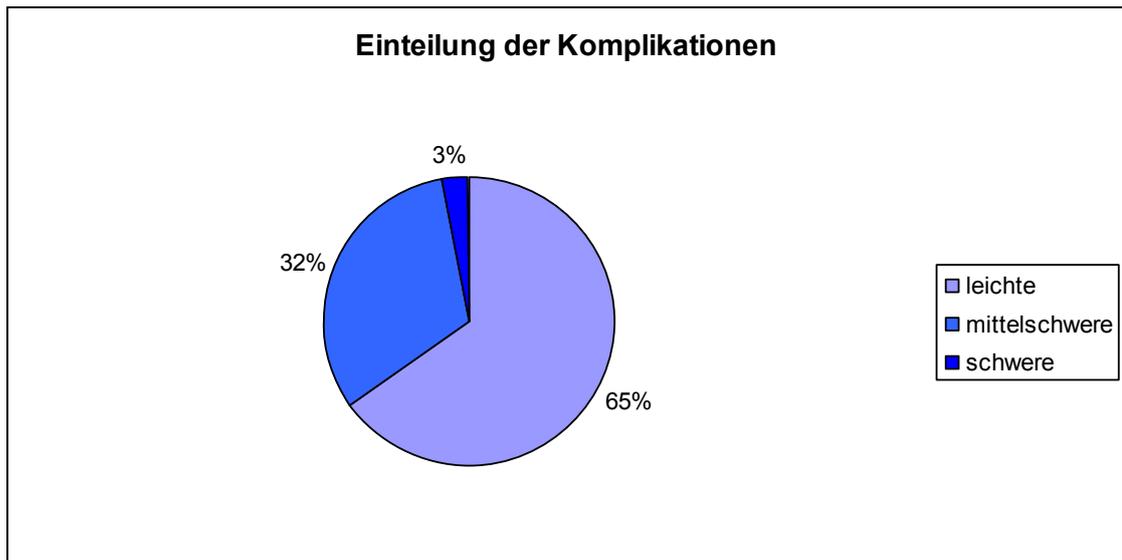


Abbildung 19: Klassifikation der Komplikationen in Prozent

Des Weiteren wurden die jeweiligen Anteile der Komplikationen an der Gesamtkomplikationsrate von 25,59 % untersucht. Die leichten Komplikationen machten mit 65,06 % den größten Anteil aus. Dazu zählten vor allem die technischen Komplikationen. Schwere Komplikationen waren mit einem Anteil von 3,09 % selten. Hierbei wurden solche mit vitaler Bedrohung, schwere allergische Reaktionen mit Hypotension und Tachykardie, der anaphylaktische Schock sowie schwere Infektionen und Sepsis zusammengefasst.

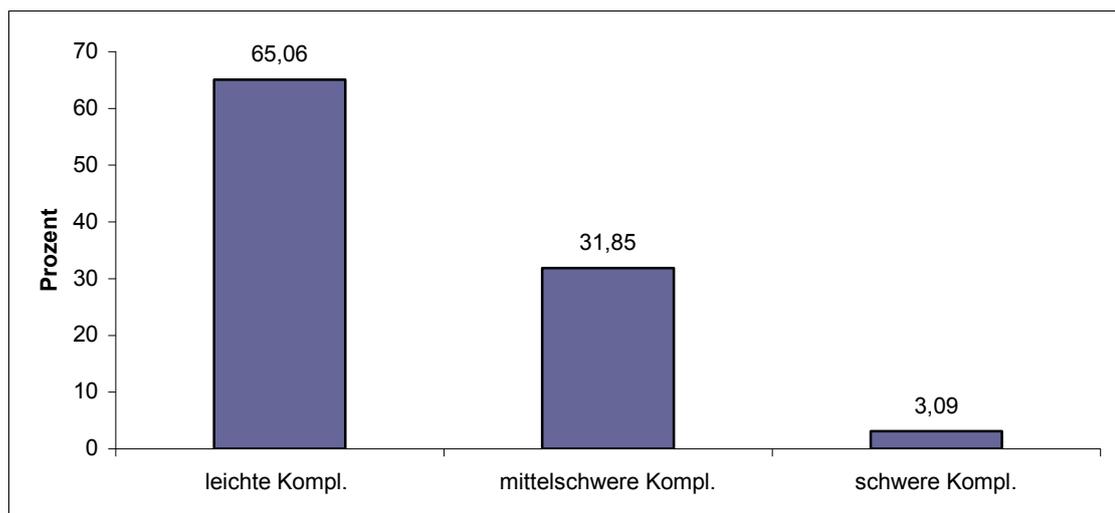


Abbildung 20: Anteil der leichten/mittelschweren/schweren Komplikationen an der Gesamtkomplikationsrate von 25,59 %

3.7 Schwere Komplikationen

Lebensbedrohliche Komplikationen traten lediglich bei 0,79 % (n=7) der PE-Behandlungen auf. Darunter kam es in 3 Fälle (0,34 %) zu schweren allergischen Reaktionen (allergische Reaktionen mit Hypotension/Tachykardie) und in einem Fall zu einem allergischen Schock (0,11%). Ferner kam es in 3 Fällen (0,34 %) zu schwerer Infektion/Sepsis. Die Ursache dafür lag bei einer Katheter-assoziierten Sepsis (Tabelle 7 und 8).

In der Regel treten allergische Reaktionen selten beim Gebrauch von HA als Substitut auf. Dennoch zeigten zwei Patienten typische Symptome einer allergischen Reaktion. Diese sind in der Tabelle 8 näher erläutert. Dabei zeigte Patient 3 Symptome wie Hypotension, Tachykardie, periorale Parästhesien und Kaltschweißigkeit. Patient 4 litt an Hypotension, Tachykardie sowie Schüttelfrost. Die Symptome ließen jedoch nach Beendigung der PE-Therapie sowie Gabe von Prednisolon, Clemastin und Cimetidin nach. Im Falle des anaphylaktischen Schockes handelte es sich um eine Patientin mit der Indikation Kryoglobulinämie mit ausgeprägter Vaskulitis. Der anaphylaktische Schock ging in diesem Fall mit Asystolie einher. Die Patientin litt jedoch an mehreren schweren Begleiterkrankungen wie akutem Nierenversagen, Sepsis, Pilzpneumonie und chronisch aktiver Hepatitis C mit Zeichen einer portalen Hypertension, arteriellem Hypertonus sowie Z.n. Aorteninterponat bei Bauchaortenaneurysma und starb erst ungefähr vier Wochen nach dem Ereignis. Aus diesem Grund muss die PE-Behandlung nicht zwangsläufig Ursache für den letalen Ausgang bei dieser Patientin gewesen sein. Eine genaue Übersicht über die Patienten mit schweren, lebensbedrohlichen Komplikationen während der PE-Behandlungen ist nachfolgend in Tabelle 8 dargestellt.

<u>Patient</u>	<u>Geschlecht</u> ¹	<u>Alter</u>	<u>Art der Komplikation</u>	<u>Grunderkrankung</u>	<u>Substitut</u>	<u>Ausgang</u>
1	w	75	Anaphylaktischer Schock	Kryoglobulinämie mit Vaskulitis	FFPs ³	verstorben
2	m	63	Schwere allergische Reaktion	SLE mit Vaskulitis und APS ²	FFPs ³	Genesung
3	m	53	Schwere allergische Reaktion	Guillain Barré Syndrom	HA ⁴	Genesung
4	w	40	Schwere allergische Reaktion	Multiple Sklerose	HA ⁴	Genesung
5	m	63	Shaldonkathetersepsis	SLE mit Vaskulitis und APS ²	HA ⁴	Genesung
6	m	63	Shaldonkathetersepsis	SLE mit Vaskulitis und APS ²	HA ⁴	Genesung
7	w	68	Shaldonkathetersepsis	Myasthenia gravis	HA ⁴	Genesung

Tabelle 8: Patienten mit schweren, lebensbedrohlichen Komplikationen während der PE (SLE= systemischer Lupus Erythematodes, FFPs= Frischplasmen, HA= Humanalbumin). Modifiziert nach Bramlage et al. 2009, S. 228.

- 1) w = weiblich, m = männlich
- 2) APS = Antiphospholipid-Antikörper-Syndrom
- 3) FFPs = Frischplasmen
- 4) HA = Humanalbumin mit Sterofundin[®]

3.8 Komplikationen der wichtigsten Indikationen

In dieser Studie wurde außerdem das Auftreten von Komplikationen in Bezug auf die wichtigsten internistischen und neurologischen Indikationen untersucht. Dazu wurden die vier häufigsten Subgruppen, nämlich HUS/TTP, rheumatische Erkrankungen, MS und Myasthenie genauer analysiert. Anschließend wurden die Komplikationen in Bezug zur Anzahl der Behandlungen gesetzt.

Bei allen vier Subgruppen waren die zugang-assoziierten Komplikationen (n=89) führend. Am häufigsten waren die zugang-assoziierten Komplikationen bei MS (n=30) (Katheterinfektion (2), arterieller Blutflussalarm (25), Probleme bei der Anlage des

Zugangs (3)), gefolgt von Myasthenie (n=29) (Hämatom (1), Katheterinfektion (4), Sepsis (1), arterieller Blutflussalarm (20), Probleme bei der Anlage des Zugangs (3)) und HUS/TTP (n=20) (Hämatom (1), Katheterinfektion (2), arterieller Blutflussalarm (17)) sowie zuletzt bei den rheumatischen Erkrankungen (n=10) (Katheterinfektion (3), Sepsis (2), arterieller Blutflussalarm (5)).

Bei MS traten folgende Komplikationen am häufigsten auf: arterielle Blutflussalarm (n=25), hoher Filtrationsdruck (n=10), Hypotension und Tachykardie (n=9) sowie therapie-assoziierte (n=14) und antikoagulations-bedingte (n=11) Komplikationen.

Die meisten Komplikationen, die bei der MS auftraten, waren somit technischer Natur ohne Beschwerdeentwicklung bei den Patienten und leicht zu beheben.

Wir untersuchten zum Schluss auch die Komplikationen im Gesamtkollektiv in Bezug auf ihren Ausgang. Sämtliche katheterassoziierte Infektionen mit lokaler Rötung und ohne septisches Krankheitsbild konnten durch eine angepasste antibiotische Therapie erfolgreich behandelt werden. Schwere Komplikationen bei Sepsis mit Intensiv- und zeitweiliger Beatmungspflichtigkeit im Verlauf (0,34 %) waren selten (vgl. Tabelle 7 und 8).

3.9 Risikofaktoren für eine erhöhte Komplikationsrate

Es gab bestimmte prädisponierende Faktoren, die zu einer erhöhten Komplikationsrate führten. Dazu gehörten vor allem die Grunderkrankung der Patienten, das Substitut (FFPs vs. HA/Kristalloide) und die Antikoagulation. Die Verwendung zentralvenöser Zugänge führte ebenso zu einer erhöhten Komplikationsrate. Diese prädisponierenden Faktoren werden im Folgenden einzeln erläutert.

Höheres Risiko von	Für Patienten mit	Im Vergleich zu Patienten mit	p-Wert	Schätzer
Jeglichen Komplikationen	Neurologischen Erkrankungen	Internistischen Erkrankungen	0,0133	0,6942
Zugangsassozierten Komplikationen	Neurologischen Erkrankungen	Internistischen Erkrankungen	0,0312	0,7244
Hypotension und Tachykardie	Neurologischen Erkrankungen	Internistischen Erkrankungen	0,0088	1,4281
PE-assozierten Komplikationen ¹	Neurologischen Erkrankungen	Internistischen Erkrankungen	0,0235	0,8431
Jeglichen Komplikationen	Neuroinflamm. Erkrankungen	Allen anderen Erkrankungen	0,0204	0,6345
PE-assozierten Komplikationen	Neuroinflamm. Erkrankungen	Allen anderen Erkrankungen	0,0212	0,7696
Jeglichen Komplikationen	FFPs	HA	0,0162	0,635
Jeglichen Komplikationen	HUS/TTP	Allen anderen Erkrankungen	0,0280	0,7792

Tabelle 9: Signifikante Unterschiede in der Komplikationsrate. Modifiziert nach Bramlage et al. 2009, S. 228.

- 1) Einschließlich der Komplikation "Tachykardie sowie Hypotension"

3.9.1 Grunderkrankung

Verglichen mit den Patienten, die an internistischen Grunderkrankungen litten, zeigten Patienten mit neurologischer Grunderkrankung ein signifikant höheres Risiko, Komplikationen jeder Art zu entwickeln ($p=0,0133$) (Tabelle 9).

Der Grund für dieses höhere Risiko besteht in der signifikant gesteigerten Anzahl von Komplikationen, die mit den PE-Behandlungen selbst in Zusammenhang stehen ($p=0,0235$). Darunter sind besonders die Hypotension und Tachykardie ($p=0,0088$) zu nennen, aber auch Komplikationen, die mit dem Gefäßzugang assoziiert sind ($p=0,0312$).

Darüber hinaus zeigten, im Vergleich zu allen anderen Erkrankungen, Patienten mit neuro-inflammatorischen Erkrankungen ein signifikant höheres Risiko, Komplikationen

jeder Art zu entwickeln ($p=0,0204$). Der Grund hierfür lag hauptsächlich in den verfahrens-assoziierten Komplikationen (Komplikationen während des Verfahrens) (PE) ($p=0,0212$) (Tabelle 9).

Ferner wiesen Patienten mit HUS oder TTP ein signifikant erhöhtes Risiko auf, Komplikationen jeder Art zu entwickeln verglichen mit allen anderen Erkrankungen ($p=0,0280$). Dies ist in Tabelle 9 dargestellt.

7 Patienten zeigten schwere, lebensbedrohliche Komplikationen. Betrachtet man die Grunderkrankungen der Patienten näher, hatte die Patientin, die einige Zeit nach der PE- Behandlung starb, eine Kryoglobulinämie mit ausgeprägter Vaskulitis und in drei Fällen bestand ein systemischer Lupus erythematodes (Tabelle 8). Dabei erhielten alle diese Patienten eine begleitende Therapie mit Immunsuppressiva.

Es wurden die unerwünschten Ereignisse der PE-Behandlungen mit der Indikation HUS/TTP ($n=289$) genauer untersucht. Bei PE-Behandlungen von Patienten mit HUS/TTP traten unterschiedliche Komplikationen auf. Dazu zählten Hämatome an der Einstichstelle des Gefäßzuganges (Shaldonkatheters): $n=1$ (0,1 %), Angina pectoris und/oder Dyspnoe: $n=1$ (0,1 %), lokale Infektionen der zentral venösen Katheter: $n=2$ (0,2 %), Übelkeit und/oder Erbrechen: $n=2$ (0,2 %), leichte allergische Reaktionen: $n=3$ (0,3 %), Hypotension und/oder Tachykardie: $n=3$ (0,3 %), Parästhesien, Unruhe oder Kopfschmerzen: $n=5$ (0,6 %), hoher Filtrationsdruck: $n=7$ (0,8) sowie arterieller Blutflussalarm: $n=17$ (1,9 %). Komplikationen wie schwere Infektion/Sepsis, Thrombose, Probleme bei der Anlage des Zugangs/Shaldons oder Blutungen zeigten keine der Patienten mit HUS/TTP ($n=0$).

3.9.2 Substitut

Ein weiterer prädisponierender Faktor für eine erhöhte Komplikationsrate war die Verwendung von FFPs als Substitut.

Dabei stand der Gebrauch von FFP als Substitut signifikant in Zusammenhang mit einem erhöhten Risiko, Komplikationen jeder Art zu entwickeln (Tabelle 9). Es stellte sich beim Einsatz von FFPs gegen HA eine signifikant erhöhte Komplikationsrate heraus (Schätzer: 0,635, $p=0,0162$).

Die Ursache für das höhere Komplikationsrisiko bei der Verwendung von FFPs als Substitut könnte darin liegen, dass FFPs hauptsächlich bei Patienten mit den

Indikationen HUS oder TTP verwendet wurde. Bei anderen Grunderkrankungen wurden FFPs seltener als Substitut angewendet.

Es zeigte sich, dass allergische Reaktionen bei 7 von 32 Patienten Patienten, die FFPs als Substitut erhielten, auftraten.

Ferner zeigte sich, dass die Verwendung von FFPs als Substitut häufiger zum Auftreten von allergischen Reaktionen (0,66 % vs. 0,38 %) und Dys-/Parästhesien (0,76 % vs. 0,47 %) führte als die Verwendung von HA/ Kristalloidlösung als Substitut. Das häufigere Auftreten von Dys-/Parästhesien bei FFPs als Substitut könnte auf einer Citratunverträglichkeit bei den Patienten beruhen, da in den FFPs Citrat enthalten ist.

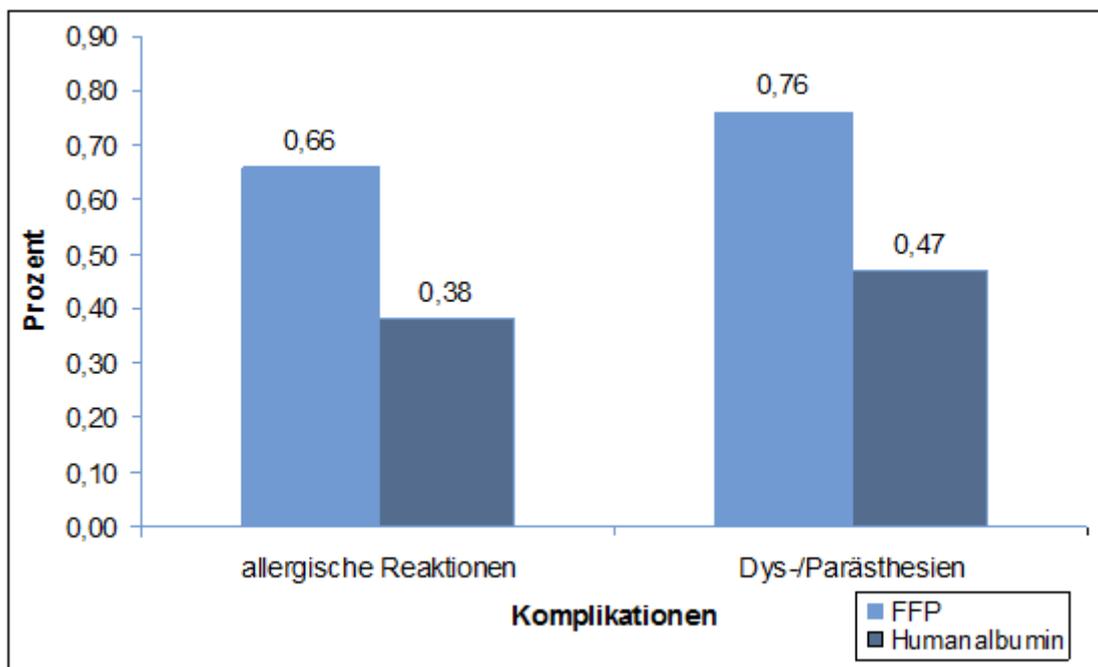


Abbildung 21: Komplikationen bei Verwendung von FFPs/HA

3.9.3 Antikoagulation

Bei der Prüfung der Risikofaktoren für Komplikationen während der PE-Behandlungen lag ein Schwerpunkt auf der kontinuierlichen Heparinabgabe bei Patienten mit internistischen Erkrankungen.

Hierbei stellten wir fest, dass jede Einheit kontinuierlichen Heparins (Heparin pro Stunde) das Risiko, Komplikationen zu entwickeln, um 0,26 % ($p=0,0009$) senkte.

Die Ursache für das vermehrte Auftreten von Komplikationen bei Patienten mit einer niedrigen Heparindosis lag im gesteigerten Risiko gefäß-assoziiierter Komplikationen,

besonders im Auftreten von arteriellem Blutflussalarm als Zeichen einer unzureichenden extrakorporalen Blutverdünnung.

42,86 % der Patienten ohne kontinuierliche Heparin-gabe hatten Komplikationen aufgrund des Gefäßzugangs (arterieller Blutflussalarm: 35,71 %). Im Vergleich hatten nur 7,35 % der Patienten Komplikationen, die eine Heparindosis über 800 IE pro Stunde (arterieller Blutflussalarm: 5,88 %) erhielten.

In Bezug auf den erhöhten Filtrationsdruck in Abhängigkeit von dem Gebrauch der Heparindosis konnte kein signifikanter Unterschied festgestellt werden.

Blutungskomplikationen fehlten bei den Gruppen mit niedrigem Heparin (bis 399 IE/Stunde) und traten bei Patienten mit einer höheren Heparindosis pro Stunde (400-799 IE/Stunde: 0,60%; > 800IE/Stunde: 1,47 %) selten auf. Bei Patienten mit neurologischen Erkrankungen war die Höhe der Heparindosis pro Stunde nicht entscheidend (Schätzer: - 0,0002, p=0,5993). Die Art der Antikoagulation, zum Beispiel Heparin vs. Argatroban (Schätzer: 0,1669, p=0,4491), war von geringer Bedeutung für die Komplikationsentwicklung.

Es wurde kein entscheidender Einfluss auf die Anzahl der Komplikationen hinsichtlich der Heparinbolus-Injektion gesehen, welche vor der PE-Behandlungen erfolgte (Schätzer: 0,0004, p=0,4705).

3.9.4 Gefäßzugang

Es zeigte sich, dass die Patienten mit zentral-venösem Zugang häufiger Blutungen und Infektionen entwickelten als Patienten, die eine PE-Behandlung mit peripher-venösem Zugang erhielten. Die Verteilung der Komplikationen zwischen den Behandlungen mit peripher-venösem Zugang (Shunt) und denen mit zentral-venösem Zugang (Shaldon) war jedoch nicht signifikant unterschiedlich (Schätzer: 0,0426, p=0,8391).

3.9.5 Analyse der Risikofaktoren

Zusammenfassend ist festzustellen, dass bei Patienten mit neurologischer Grunderkrankung mehr Komplikationen auftraten als bei denen mit internistischer. Dies liegt vor allem daran, dass bei den neurologischen Erkrankungen mehr zugangs-assoziierte Komplikationen (technische Komplikationen) auftraten. Vor allem der arterielle Blutflussalarm (zugang-assoziiert) trat bei den neurologischen Erkrankungen

mehr als doppelt so häufig auf als bei internistischen Erkrankungen. Hypotonie und Tachykardie traten bei den neurologischen Patienten häufiger auf als bei der Bezugsgruppe der internistisch Erkrankten.

Darüber hinaus hatten Patienten mit neuro-inflammatorischen Erkrankungen ein signifikant höheres Risiko, Komplikationen jeder Art zu entwickeln im Vergleich zu allen anderen Erkrankungen.

Patienten mit den Grunderkrankungen HUS und TTP hatten eine signifikante, um ca. 80 Prozent (78 %) höhere Wahrscheinlichkeit für Komplikationen als Patienten mit anderen Erkrankungen.

Die Verwendung von FFPs als Substitut führte zu einer signifikant höheren Wahrscheinlichkeit, Komplikationen zu entwickeln als die Verwendung von HA als Substitut.

Risikofaktoren bei der Durchführung des PE lagen also vor allem in der Substitution von FFPs, aber auch in der Art der Grunderkrankung. Darüber hinaus stellte auch die Verwendung zentral-venöser Zugänge ein gewisses Komplikationsrisiko dar, während die Art der Antikoagulation nur eine geringe Rolle für die Entwicklung von Komplikationen spielte.

3.10 Effizienz des PE

Die PE-Behandlungen wurden als effizient gewertet, wenn sich nach den PE-Behandlungen eine klinische Verbesserung der Patienten zeigte. Diese wurde anhand der Verbesserung des Allgemeinzustandes der Patienten und bei den neurologischen Patienten anhand einer Visusbesserung, einer Verbesserung der Gehfähigkeit, einer Kraftgradverbesserung sowie einer Verbesserung der Motorik bzw. Sensomotorik bewertet.

Die Effizienz des PE war insgesamt sehr gut. Im Gesamtkollektiv lag sie bei 69,47 % der Fälle. Klinisch verschlechtert haben sich nur 5,34 %.

Bei 84,5 % der Patienten mit neurologischen Indikationen und bei 66 % mit internistischen Indikationen kam es zu einer Verbesserung des Erkrankungsbildes unter PE-Behandlung. Dies zeigt, dass sowohl im neurologischen Bereich als auch im internistischen Bereich eine sehr hohe Effizienz mit den PE-Behandlungen erzielt wurde.

Die Daten dieser Studie zeigen eine hohe Sicherheit und Effizienz des unselektiven PE. In der folgenden Abbildung ist die Effizienz im Gesamtkollektiv dargestellt.

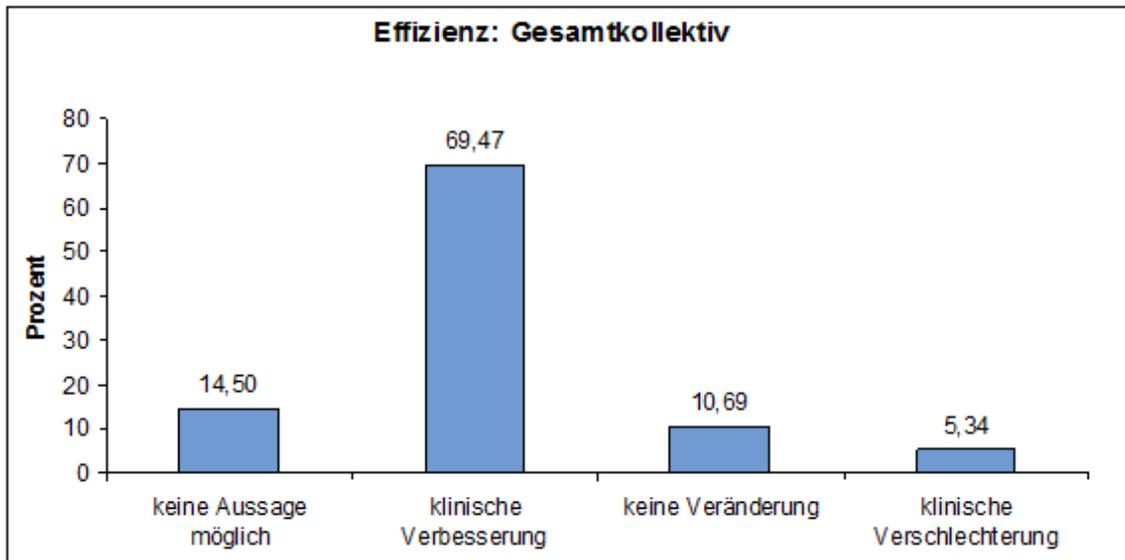


Abbildung 22: Effizienz der PE-Behandlungen im Gesamtkollektiv

Betrachtet man die Effizienz der PE-Behandlungen getrennt nach internistischer und neurologischer Indikation, so ist im internistischen Bereich bei 65,96 % der Patienten eine klinische Verbesserung eingetreten. Im neurologischen Bereich war dies sogar bei 84,51 % der Patienten der Fall. Es zeigte sich, dass die neurologischen Patienten eine signifikante, um 19 % höhere Wahrscheinlichkeit für eine klinische Verbesserung hatten als die internistischen Patienten (Schätzer: -0,1871, $p=0,0367$). Die folgende Abbildung macht die Unterschiede in der Effizienz bei neurologischer und internistischer Indikation deutlich.

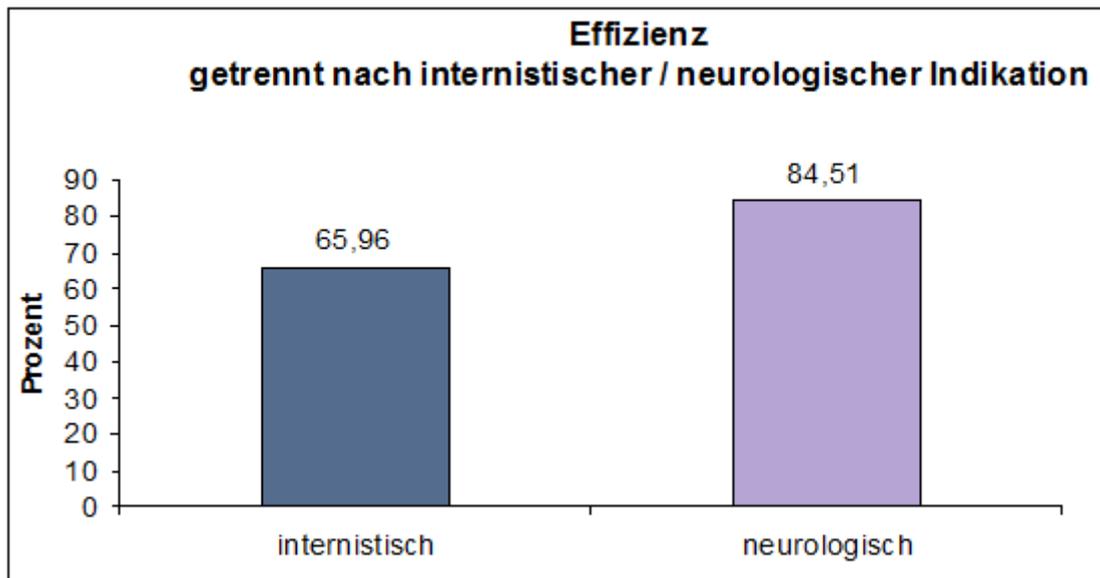


Abbildung 23: Effizienz getrennt nach internistischer/neurologischer Indikation

Die Patienten mit HUS/TTP unterschieden sich hinsichtlich der klinischen Verbesserung von den übrigen Patienten nicht signifikant (Schätzer: 0,3548, $p=0,5957$). Bei beiden Patientengruppen (internistisch und neurologisch) war eine Verbesserung der Vitalkapazität (26 Patienten) und des Allgemeinzustandes (100 Patienten) gut dokumentiert. Bei der neurologischen Indikation MS war in 10 von 37 Fällen eine deutliche Visusbesserung dokumentiert. Außerdem wurde bei den Patienten mit neurologischer Indikation in 17 Fällen eine Verbesserung der Gehfähigkeit, in 11 Fällen eine Kraftgradverbesserung sowie in 17 Fällen eine Verbesserung der Motorik bzw. Sensomotorik festgestellt. Weiterhin wurde in 5 Fällen eine Verbesserung von Schluckstörungen, in 5 Fällen eine Mobilitätssteigerung, in 20 Fällen eine Besserung von Paresen und Parästhesien bzw. Hypästhesien sowie in 6 Fällen eine Rückbildung von Sprachstörungen beobachtet. Bei den Myastheniepatienten konnte die klinische Verbesserung teilweise anhand des „Myasthenie-Scores“ festgestellt werden (modifiziert nach Besinger und Toyka) (Besinger et al. 1983).

Bei einigen MS-Patienten war die Verbesserung anhand des „EDSS-Scores“ („EDSS“= „Expanded Disability Status Score“) festzumachen. Diese Einteilung wird zur Verlaufsbeurteilung bei Patienten mit MS benutzt. Nach den Kriterien Motorik, Koordination, Hirnstammfunktion, Sensibilität, Darm- und Blasenfunktion, visuelle

Funktion, mentale Funktion sowie andere Funktionen (z. B. Fatigue) wird der jeweilige Grad für den „EDSS-Score“ bestimmt (Kurtzke 1983, Stegmayr et al. 2008).

Da keine ausreichende Dokumentation der „Myasthenie“- und „EDSS-Scores“ vorlag, konnte nur bei einigen Patienten eine klinische Verbesserung anhand dieser Scores festgestellt werden.

Weiterhin war in 18 Fällen bei Patienten mit renalem Endorganschaden eine Regeneration der Nierenfunktion (Normalisierung des Serum-Kreatinins und der Kreatinin-Clearance) dokumentiert.

Darüber hinaus wurde in dieser Studie zwischen einer klinischen Besserung und einer Verbesserung der Laborwerte unterschieden. Laborwerte wurden als Surrogatparameter verwendet. Dabei deckte sich die Verbesserung der Laborwerte in 108 von insgesamt 143 Fällen mit der klinischen Verbesserung der Patienten.

Die Besserung der Surrogatparameter war unter anderem gut beim HUS feststellen. Im Verlauf der Behandlungen waren bei 17 von insgesamt 29 Fällen mit der Indikation HUS/TTP ein Rückgang der Fragmentozyten unter der PE-Therapie sowie eine Normalisierung der Thrombozyten und LDH dokumentiert.

Die Effizienz des PE im Bezug auf die Surrogatparameter unterschied sich bei beiden Patientengruppen (internistisch vs. neurologisch) nicht signifikant (Schätzer: -0,0867, $p=0,9160$).

Die Untersuchung des Einflusses der Gefäßzugänge (Shunt/Shaldon) auf die Effizienz der PE-Behandlungen zeigte, dass bei der Verwendung eines Shaldons die Wahrscheinlichkeit für eine langfristige klinische Verbesserung signifikant etwa 1,74-mal geringer war als bei Verwendung eines Shunts (Schätzer: -1,7401, $p < 0,0001$).

4 Diskussion

Ziel dieser Arbeit war es, die Effizienz sowie die Komplikationen des PE retrospektiv, monozentrisch zu untersuchen. Dabei sollten vor allem Risikofaktoren für eine erhöhte Komplikationsrate ermittelt werden. Ferner sollten die Komplikationen mit den spezifischen Indikationen für den PE (internistische vs. neurologische) in Bezug gesetzt werden, so dass Empfehlungen zur Anwendung des PE gegeben werden können. Mögliche Kontraindikationen für die Anwendung des PE sollten ebenfalls dargestellt werden.

4.1 Wahl der Methoden

4.1.1 Patientenkollektiv

Bei Betrachtung des Patientenkollektivs fällt im Vergleich zu anderen Studien auf, dass in vorliegender Studie keine Patienten im chronischen Stadium ihrer Erkrankung eingeschlossen waren.

Der einzige Patient in vorliegender Studie mit PE-Behandlungen im chronischen Stadium seiner Erkrankung aufgrund eines chronischen HUS (Koziolek et al. 2008) wurde ausgeschlossen. Seine Anzahl an PE-Behandlungen in den Jahren 2000 bis 2006 (n=208) war zu hoch, um ihn in die Studie aufzunehmen. Da 23,6 % aller PE-Behandlungen bei einem Patienten durchgeführt wurden, hätte dies zur Verzerrung der Studienergebnisse geführt (Störfaktor). Der Einschluss von Patienten mit chronischem Krankheitsbild könnte in anderen Studien einen Störfaktor darstellen. Vergleichsstudien wie die von Basic-Jukic et al. schlossen chronische Patienten ein (Basic-Jukic et al. 2005).

Bei dem in vorliegender Studie ausgeschlossenen Patienten lag eine seltene Verlaufsform eines atypischen HUS vor, welche die hohe Anzahl an PE-Behandlungen zur Folge hatte. Aufgrund des seltenen Krankheitsbildes ist für diesen Patienten die weitere Prognose nach den durchgeführten PE-Behandlungen unklar (Koziolek et al. 2008).

Auffällig im Vergleich zu anderen Studien war der hohe Anteil akuter Erkrankungen als Indikation zur PE in unserer Auswertung. Hier zeigte sich bei der Auswertung des der

vorliegenden Studie zugrunde liegenden Datenmaterials ein besonders hoher Anteil an Patienten mit akuter, schubförmig verlaufender MS bzw. mit steroidrefraktären erneuten Schüben einer sekundär progressiven MS. Die Anzahl der PE-Behandlungen für diese Indikationen zeigte einen starken Anstieg im Beobachtungszeitraum (von 31 im Jahr 2004 auf 72 im Jahr 2006).

Die vorliegende Analyse wurde aufgrund des retrospektiven Designs durch das teilweise unzureichende Datenmaterial beschränkt. Aufgrund fehlender Dokumentation konnten wir leider nur die Daten von 113 Patienten (Gesamtpatientenkollektiv 130) in unserer Studie auswerten. Die unzureichende Dokumentation machte sich auch bei der Auswertung der Verfahren deutlich, unter anderem bei der Angabe des verwendeten Substituts.

4.1.2 Klassifikationen

Sowohl die Klassifikationen der einzelnen Komplikationen als auch der unterschiedlichen Schweregrade der unerwünschten Ereignisse bieten individuelle Variationen und Interpretationsmöglichkeiten. Derzeit gibt es keine einheitliche Definition bezüglich einer Apherese-assoziierten Komplikation.

Es wurden sämtliche aufgetretene und dokumentierte Komplikationen, sowohl jene ohne klinische Beschwerden für den Patienten (technische Komplikationen) als auch minimale klinische Beschwerden wie Übelkeit oder Kopfschmerzen in die Studie aufgenommen. Da es sich um eine retrospektive Auswertung handelt, ergeben sich somit Schwächen durch interindividuelle Unterschiede in der Auffassung und Dokumentation möglicher Komplikationen. Durch die Mitaufnahme jeglicher dokumentierter Ereignisse wollten wir eine sehr präzise Analyse schaffen, unterliegen jedoch den soeben genannten Einschränkungen.

In dieser Studie ist die Gesamtkomplikationsrate auf den ersten Blick höher als in anderen Studien, die technische Komplikationen nicht einschlossen, da diese in der Regel nicht mit Beschwerden für den Patienten einhergehen.

Bezüglich der Einteilungen der Schweregrade für die Komplikationen gibt es derzeit ebenfalls keine einheitliche Definition. Es gibt verschiedene Interpretationsmöglichkeiten und Publikationen zur Klassifikation leichter, mittelschwerer und schwerer Komplikationen. Eine zusätzliche Unterscheidung zwischen Komplikationen,

die zum Abbruch der Behandlung führten, und solchen, bei denen die Behandlung fortgeführt werden konnte, ist möglich.

Dazu gibt es auch bisherige Klassifikationen (Couriel und Weinstein 1994), die diese Einteilung nutzen. Fraglich ist allerdings, ob eine technische Komplikation, die zum Abbruch der Behandlung führte, als leichte oder mittelschwere Komplikation eingestuft werden sollte. Hierbei bestehen verschiedene Interpretationsmöglichkeiten.

Weiterhin schwierig war die Beurteilung der Effizienz. Vor allem bei der klinischen Besserung zeigten sich Mängel in der Dokumentation. Bei Patienten mit MS wurde der klinische Status anhand des „EDSS-Scores“ nicht immer dokumentiert (Kurtzke 1983, Stegmayr et al. 2008). Des Weiteren wurde bei Patienten mit Myasthenie der „Myasthenie-Score“ (modifiziert nach Besinger und Toyka) (Besinger et al. 1983) nicht immer angegeben. Es erfolgte zwar bei allen Patienten die Effizienzanalyse anhand der klinischen Dokumentation der behandelnden Ärzte, jedoch war nicht bei allen Patienten die Gruppierung anhand von Scores möglich.

Hier bestanden Schwierigkeiten bei der Einteilung des klinischen Status wegen unzureichender Dokumentation. Allerdings war die Effizienzanalyse anhand von Scores auch kein Schwerpunkt der vorliegenden Studie. Dieser lag vielmehr in einer genauen Analyse der Komplikationen. Bei Patienten mit einer neurologischen Erkrankung wurde vor allem die Visusbesserung präzise dokumentiert.

4.2 Diskussion der Ergebnisse

4.2.1 Indikationen

Beim Betrachten der Subgruppen der neurologischen Indikationen fällt auf, dass sich in unserer Studie in Göttingen eine andere Häufigkeitsverteilung ergab als in anderen Studien. Während in anderen Studien die Myasthenia gravis die häufigste Indikation für den PE war, gefolgt von anderen neurologischen, nephrologischen sowie hämatologischen Erkrankungen (Basic-Jukic et al. 2005), ergab unsere Studie bei der MS die höchste Fallzahl an Patienten (37).

Die Studie von Mokrzycki und Kaplan ergab in Übereinstimmung mit vorliegender Studie, dass die meisten Patienten mit neuro-inflammatorischen Erkrankungen mit PE behandelt wurden. Allerdings war in dieser Studie nicht die MS, sondern die CIDP die

häufigste Indikation. Wie auch in unserer Studie war die Myasthenia gravis die zweithäufigste neurologische Indikation (Mokrzycki und Kaplan 1994).

Vergleicht man die Anzahl der PE-Behandlungen, so wurde in unserer Studie die internistische Indikation HUS/TTP (n=289) am häufigsten mit PE therapiert. In anderen Studien wurden PE-Behandlungen am häufigsten bei der Myasthenia gravis, gefolgt von HUS/TTP durchgeführt (Basic-Jukic et al. 2005).

4.2.2 Komplikationen

Wie auch andere Studien zeigen, stehen die Komplikationen beim PE im Zusammenhang mit der Antikoagulation, der PE-Behandlung selbst, dem Substitutat sowie dem Gefäßzugang (Basic-Jukic et al. 2005).

Jährlich werden viele PE-Behandlungen durchgeführt, dennoch wurden die Komplikationen, die im Rahmen des PE auftreten können, bisher kaum analysiert (Basic-Jukic et al. 2005, Sprenger et al. 1984, Sutton et al. 1989, Mokrzycki und Kaplan 1994, Rizvi et al. 2000). Auch in Göttingen werden jährlich viele PE-Behandlungen durchgeführt. In vorliegender Studie sollten daher vor allem mögliche Komplikationen der PE-Therapie genau dargestellt werden.

Durch die Einführung des PE in die klinische Praxis sind Morbidität und Mortalität für viele internistische und neurologische Krankheitsbilder stark gesunken. Eine Einschränkung der klinischen Anwendung ergab sich aber durch das Auftreten lebensbedrohlicher Komplikationen (Isbister 1990, Basic-Jukic et al. 2005). Diese sollten in vorliegender Studie näher analysiert werden.

Die Ergebnisse der vorliegenden Studie zeigen, dass die Rate an schweren, lebensbedrohlichen Komplikationen bei der Durchführung der PE-Behandlungen sehr gering war (0,79 %). Auch andere Studien konnten einen erfolgreichen Nutzen des PE mit einem geringen Risiko von schweren Komplikationen verdeutlichen (Basic-Jukic et al. 2005, Kes 1997, Kes 1998, Mokrzycki und Kaplan 1994, Sprenger et al. 1984).

In vorliegender Studie wurden die Komplikationen anhand des möglichen Auslösers in therapie-assoziierte, zugang-assoziierte und antikoagulations-bedingte Komplikationen eingeteilt.

Die vorliegenden Studienergebnisse zeigen, dass die Rate an schweren, lebensbedrohlichen Komplikationen (0,79 %) wie auch in Vergleichsstudien (0,12 %)

niedrig war (Basis-Jukic et al. 2005). Die Rate an leichten Komplikationen (16,65 %) war in dieser Studie im Vergleich zu anderen Studien höher, da vorliegende Studienergebnisse Komplikationen technischer Art 14,16 % beinhalten (vgl. Tabelle 10).

	<u>Sprenger</u> <u>et al.</u> <u>1984</u>	<u>Samtleben</u> <u>et al.</u> <u>1980</u>	<u>Mokrzycki</u> <u>und</u> <u>Kaplan</u> <u>1994</u>	<u>Sutton</u> <u>et al.</u> <u>1989</u>	<u>Vorliegende</u> <u>Studie</u>
Behandlungszahl	306	120	699	5235	883
Komplikationsrate gesamt	4,2%	17,5%	9,7%	12%	25,6%
Klinische Komplikationen	4,2%	17,5%	9,7%	12%	11,44%
Technische Komplikationen erfasst in %	nein	nein	nein	nein	ja (14,16%)
Leichte Komplikationen Davon technische Komplikationen	0%	5%	5,4%	9%	16,65%
	keine	keine	keine	keine	14,16%
Mittelschwere Komplikationen	4,2%	12,5%	2,4%	3%	8,15%
Schwere Komplikationen	0	0	0,7%	0,5 %	0,79%

Tabelle 10: Komplikationen des PE. Modifiziert nach Mokrzycki und Kaplan 1994, S. 819.

Außerdem zeigte sich, dass Patienten mit neurologischen Erkrankungen und solche mit HUS oder TTP besonders gefährdet waren, Komplikationen zu entwickeln. Dabei wiesen Patienten mit neurologischer Erkrankung im Vergleich zu Patienten mit internistischer Grunderkrankung einen höheren Grad an gefäß-assoziierten und PE-

assoziierten Komplikationen auf. Dies ist von besonderem Interesse, da v. a. im Bereich neurologischer Indikationen eine deutliche Zunahme der PE-Behandlungen im Beobachtungszeitraum zu verzeichnen war (3 in 2000, 128 in 2006). Die zunehmende Bedeutung der PE bei neurologischer Grunderkrankung ist hauptsächlich durch die zunehmende Anzahl von Patienten mit steroidrefraktären erneuten Schüben einer sekundär progressiven MS begründet (Schilling et al. 2006, Linker et al. 2007).

Bei näherer Betrachtung des in dieser Studie ausgewerteten Datenmaterials fällt auf, dass die Gesamtrate der Komplikationen von 25,60 % höher war, als in Vergleichsstudien von Sprenger (Komplikationsrate bei 4,2 %), Mokrzycki (9,7 %) oder Samtleben (17,5 %) (Sprenger et al. 1984, Mokrzycki und Kaplan 1994, Samtleben et al. 1980).

Die Ursache für diese Abweichung liegt an den Komplikationen technischer Art, die in vorliegender Studie berücksichtigt wurden. Wie schon unter Klassifikationen (4.1.2) ausgeführt, schlossen die vorliegenden Daten Ereignisse wie arteriellen Blutflussalarm oder hohen Filtrationsdruck (14,16 %) ein. Andere Studien hingegen berücksichtigten diese Komplikationen nicht, weil diese in der Regel nicht zwangsläufig mit Beschwerden für den Patienten einhergehen. So beinhalteten die leichten Komplikationen bei anderen Studien zum Beispiel nur Urtikaria, Parästhesien, Krämpfe in den Beinen, Übelkeit oder Schwindel (5,4 %) (Mokrzycki und Kaplan 1994). In dieser Studie wurden auch arterieller Blutflussalarm oder hoher Filtrationsdruck als leichte Komplikationen berücksichtigt. Damit war in Vergleichsstudien die Anzahl der leichten Komplikationen deutlich niedriger. Nimmt man also zum Vergleich mit anderen Studien diese technischen Komplikationen (14,16 %) aus dieser Studie heraus und zieht sie von der Gesamtrate von 25,60 % ab, so stehen die resultierenden 11,44 % sehr gut in Übereinstimmung mit den Daten anderer Studien (9,7 %, Mokrzycki und Kaplan 1994), (12 %, Sutton et al. 1989), (12,7 %, Basic-Jukic et al. 2005) (Tabelle 10). Übereinstimmend mit anderen Studien war in vorliegender Studie die Rate an schweren Komplikationen (0,79 %) niedrig. Sie ist vergleichbar mit der Rate, die von Mokrzycki und Kaplan (0,7 %), von Basic-Jukic et al. (0,12 %) oder Sutton et al. (0,53 %) (Mokrzycki und Kaplan 1994, Basic-Jukic et al. 2005, Sutton et al. 1989) bestimmt wurde.

In der Studie von Basic-Jukic et al. traten seltener allergische Reaktionen auf (1,13 % der Behandlungen vs. 1,6 %), während ein schwerer anaphylaktischer Schock als Folge der PE-Behandlung ebenso häufig auftrat wie in vorliegender Studie (0,1% der Behandlungen) (Basic-Jukic et al. 2005). Hypotension trat allerdings in vorliegenden Studienergebnissen häufiger auf (2,94 % der Behandlungen vs. 0,6 %) (Basic-Jukic et al. 2005). Die Häufigkeit der Hypotension in dieser Studie (2,94 %) war so niedrig wie bei Sprenger et al. (2 %) oder bei Sutton et al. (2,3 %) (Sprenger et al. 1984, Sutton et al. 1989). Die vorliegende Studie zeigt wie auch andere Vergleichsstudien, dass die PE-Therapie ein relativ sicheres Verfahren ist (McLeod et al. 1999, Ziselman et al. 1984).

4.2.3 Risikofaktoren

Überraschenderweise konnten wir in der vorliegenden Studie herausfinden, dass bei Patienten mit neurologischen Erkrankungen verglichen mit denen, die an internistischen Erkrankungen litten, ein höheres Risiko bestand, Komplikationen zu entwickeln. Hierzu gibt es noch keine vergleichbaren Ergebnisse bisher veröffentlichter Studien.

Außerdem war festzustellen, dass neuro-inflammatorische Erkrankungen mit einem höheren Risiko, Komplikationen zu entwickeln, verbunden waren als alle anderen Erkrankungen. Dabei ist dieses stärkere Auftreten von Komplikationen vor allem auf ein stärkeres Eintreten von PE-assoziierten Komplikationen (Komplikationen während des Verfahrens) und gefäß-assoziierten Komplikationen zurückzuführen.

Sowohl Tachykardien als auch Hypotensionen könnten durch Dysfunktionen des autonomen Nervensystems bei Patienten mit neurologischen Erkrankungen zustande kommen. Dieser Vorgang ist allerdings noch nicht ganz geklärt. Studien, die bei Patienten mit MS durchgeführt wurden, zeigen, dass die Prävalenz von Dysfunktion des autonomen Nervensystems bei 18 % (McDougall and McLeod 2003) bis 19 % (Gunal et al. 2002) lag.

45,5 % der Patienten mit MS hatten abnorme Ergebnisse in der kardiovaskulären autonomen Funktion. Diese berücksichtigten sowohl parasymphatische als auch sympathische Funktionen, welche mehr bei den Patienten mit langer Krankheitsdauer vorlagen (Gunal et al. 2002). Daher könnten diese Abweichungen zu Hypotension in anstrengenden Behandlungen wie dem PE geführt haben. Funktionelle Daten des

vegetativen Nervensystems der o.g. Patientengruppe unter PE-Behandlung existieren bisher noch nicht.

Die vorliegenden Studienergebnisse zeigen weiterhin, dass bezüglich der Patienten mit internistischen Erkrankungen die meisten schweren Komplikationen bei Patienten, die an HUS/TTP litten, festgestellt wurden. Dies ist wahrscheinlich durch die höhere Prädisposition dieser Patienten bedingt, inflammatorische Reaktionen zum Beispiel durch einen Anstieg von zirkulierenden pro-inflammatorischen endothelialen Mikropartikeln zu entwickeln (Chironi et al. 2009).

Eine weitere Ursache kann in dem Unterschied des Substituts liegen. Mit Ausnahme der thrombotischen Mikroangiopathien HUS/TTP erfolgt die Substitution in der Regel durch ein Gemisch aus HA/Kristalloide. Das Substitut bei HUS/TTP besteht aus gepoolten Frischplasmen (FFPs). Auch die Entwicklung inflammatorischer Reaktionen infolge der klinischen Erscheinungsform der Erkrankung einschließlich Thrombozytopenie und mikroangiopathische hämolytische Anämie sowie ADAMTS 13 Mangel könnte bei der Komplikationsentwicklung bei HUS/TTP eine Rolle spielen (Francis et al. 2007, George 2009).

In Bezug auf das Auftreten von allergischen Reaktionen bei jeglichen Indikationen zeigte sich in unserer Studie eine Häufung bei der Benutzung von FFPs als Substitut. Bekannt ist, dass bei der Verwendung von FFPs allergische Reaktionen häufiger vorkommen als bei der Verwendung von HA als Substitut (Brecher et al. 1997, Basic-Jukic et al. 2005). Auch in der Studie von Basic-Jukic et al. gingen die Behandlungen mit FFPs mit einem vermehrten Auftreten von allergischen Reaktionen einher (Basic-Jukic et al. 2005).

Das höhere Risiko bei Patienten, Komplikationen zu entwickeln, die FFPs als Substitut bekommen haben, könnte aber mehr eine Folge als ein eigenständiger Risikofaktor sein. Von den 22 PE-Behandlungen, die mit FFPs durchgeführt wurden, bei denen aber nicht die Indikation HUS/TTP vorlag, traten nämlich nur sieben Komplikationen auf. Daher prädisponierte die Gabe von FFPs nicht an sich für Komplikationen bei Patienten in dieser Studie.

Der dritte Risikofaktor, der eine erhöhte Komplikationsrate zur Folge hatte, stand im Zusammenhang mit der Antikoagulation. Bei Patienten mit internistischen Erkrankungen war die Komplikationsrate mit steigender Heparindosis rückläufig, wobei

es zu einer Häufung gefäß-assoziiertes Komplikationen und insbesondere des arteriellen Blutflussalarms kam.

Umgekehrt zeigten sich in der Gruppe mit niedriger Heparindosis (< 399 IE/Stunde) keine Blutungen, wohingegen diese mit einer Inzidenz von 1,5% bei Patienten mit einer Heparindosis von > 800 IE/Stunde auftraten.

In Bezug auf die Verwendung der Heparindosis können anhand der vorliegenden Ergebnisse keine endgültigen Empfehlungen gegeben werden. Die Interpretation dieses Ergebnisses erfährt weiterhin eine Einschränkung durch das retrospektive Studiendesign, wodurch keine einheitliche Miteinbeziehung von Hämatokrit, partieller Thromboplastinzeit, Prothrombinzeit, Thrombozytenanzahl und Fibrinogen möglich war. Schlussfolgernd sollte das individuelle Risiko des Patienten vor dem Hintergrund der erhöhten Gefahr von Blutung und arteriellem Blutflussalarm vor der jeweiligen PE-Behandlung eingeschätzt werden. Der Gebrauch von FFPs als Substitut sollte nur in Fällen mit erhöhter Blutungsgefahr sowie in solchen mit thrombotischen Mikroangiopathien ausgewählt werden, wo eine Substitution der Proteine ADAMTS13 bzw. Faktor H notwendig ist.

4.2.4 Effizienzanalyse

Die Effizienzanalyse dieser Studie erfolgte nach einer allgemeinen Einteilung in Verbesserung des Erkrankungsverlaufes, keiner Veränderung oder Verschlechterung des Erkrankungsbildes. Im neurologischen Bereich hatten sich 84,51 % der Patienten, im internistischen Bereich 65,96 % der Patienten klinisch verbessert. Damit konnte diese Studie für die neurologischen Patienten ein signifikantes, um 19% höheres Ansprechen auf die PE-Behandlung im Vergleich zu internistischen Indikationen zeigen.

Hingegen war eine genaue Effizienzanalyse für die einzelnen Subgruppen aufgrund fehlender Dokumentation nicht möglich. Gut dokumentiert wurde jedoch die deutliche Visusverbesserung unter laufender PE-Therapie bei der Behandlung des steroid-refraktären akuten Schubs der MS. Ebenso ergab sich eine Verbesserung der Gehfähigkeit und des Kraftgrades bei den neurologischen Patienten infolge der PE-Therapie.

Unter den internistischen Indikationen konnte man beim HUS eine laborchemische Verbesserung von Surrogatparametern der Krankheitsaktivität beobachten (Rückgang der Fragmentozyten durch die PE-Behandlungen sowie Normalisierung der Thrombozyten und LDH), was sich häufig mit der guten klinischen Verbesserung der Patienten deckte. Die Verbesserung der Vitalkapazität und des Allgemeinzustandes war ebenfalls bei beiden Patientengruppen (internistisch und neurologisch) gut dokumentiert.

Die Datenlage zur Effizienzanalyse der PE-Therapie bei den in der vorliegenden Studie genannten Indikationen ist noch unzureichend. Bei Patienten, die an HUS/TTP erkrankt sind, konnte in Vergleichsstudien eine Senkung der Sterblichkeitsrate durch die PE-Therapie festgestellt werden (Rock et al. 1991, Kim et al. 2011).

Schilling et al. konnten wie in vorliegender Studie zeigen, dass bei steroidrefraktären, schweren MS Schüben eine Visusverbesserung und ein Rückgang der motorischen Ausfälle durch die PE- Therapie erreicht werden kann (Schilling et al. 2006).

4.3 Schlussfolgerung

Zusammengenommen ist die Anzahl von unerwünschten Ereignissen und Komplikationen während der PE-Therapien, die in dieser Studie analysiert und festgestellt wurden, vergleichbar mit der in bisher veröffentlichten Studien.

Die vorliegenden Studienergebnisse zeigen, dass die PE-Therapie indikationsgerecht angewendet werden sollte. Besondere Vorsicht ist bei der Behandlung von Patienten mit neurologischen Erkrankungen und solchen mit HUS/TTP geboten, obgleich es sich in der Vielzahl um leichte Komplikationen handelte.

Darüber hinaus sollten die Gerinnungsparameter während der PE-Therapien und zwischen den PE-Behandlungsintervallen regelmäßig überwacht und kontrolliert werden. Weiterhin sollten sie dem individuellen Risiko der Patienten und dem zeitlichen Verlauf der Laborwerte angepasst werden.

Insgesamt konnte die vorliegende Studie zeigen, dass die Komplikationsrate des PE an schweren Komplikationen sehr gering ist. Der PE bietet sowohl bei den internistischen als auch bei den neurologischen Indikationen eine sehr hohe Effizienz und Sicherheit. Der PE stellt eine empfehlenswerte Therapie für viele internistische und neurologische Krankheitsbilder dar.

Wünschenswert für die Zukunft wäre, dass der Effizienzdokumentation eine größere Bedeutung als bisher beigemessen und sie im Rahmen des Qualitätsmanagements noch besser dokumentiert wird. Wichtig wäre, bei jeder PE-Behandlung die festen Parameter wie Gefäßzugang, Art des Substituats, Plasmaflussrate und ausgetauschtes Plasmavolumen konsequent zu erfassen und zu dokumentieren. Darüber hinaus müssten schwere Komplikationen, die während der PE-Behandlungen auftreten, in Zukunft direkt auf den PE-Protokollen erfasst werden und als solche deutlich markiert werden. Wenn dies konsequent in Zukunft der Fall sein wird, wird es möglich sein, die Ursache dieser schweren Komplikationen auf genaue Parameter der PE-Behandlungen zurückzuführen und genauere Richtlinien zur Risikoeinstufung der Komplikationen unter PE-Therapie zu geben.

5 Zusammenfassung

In dieser Arbeit wurden die Effizienz und die Komplikationen der PE untersucht. Der unselektive PE ist ein extrakorporales Verfahren zur Elimination und Modulation pathogener Proteine oder Zellen des Blutes.

Da ein stetiger Anstieg der Anzahl der Patienten, die PE-Behandlungen erhalten haben, sowie der dazu führenden Indikationen festzustellen war, galt es, die am häufigsten beobachteten Komplikationen auszuwerten und die Ursachen, die zu den unerwünschten Ereignissen geführt haben, zu analysieren.

Zu diesem Zweck wurden in dieser monozentrischen Studie retrospektiv 883 PE-Behandlungen ausgewertet, welche an 113 Patienten in der Abteilung Nephrologie und Rheumatologie der Universitätsmedizin Göttingen mittels einer Membranultrafiltrations-PE (Octo Nova[®]-Geräte) in dem Zeitraum Januar 2000 bis Dezember 2006 durchgeführt wurden. Diese 883 PE-Behandlungen wurden retrospektiv hinsichtlich Art und Schwere der aufgetretenen Komplikationen analysiert. Zusätzlich wurden die Grunderkrankungen und die Modalitäten der PE-Behandlungen analysiert, um die Risikofaktoren für das Auftreten von Komplikationen zu identifizieren.

Die vorliegende Studie zeigt, dass es insgesamt bei 226 Behandlungen (25,6 % aller PE-Behandlungen) zu Komplikationen kam. Die Mehrzahl der Komplikationen war dabei jedoch leicht (n= 147, 16,65 %). Unter diesen leichten Komplikationen waren 125 (14,16 %) technische Komplikationen wie arterieller Blutflussalarm oder hoher Filtrationsdruck eingeschlossen. Nur in 7 Fällen (0,79 %) wurden schwere, lebensbedrohliche Komplikationen durch den PE hervorgerufen. Diese traten entweder infolge schwerer allergischer Reaktionen (n= 4, 0,45 %) oder Sepsis (n=3, 0,34 %) auf.

Patienten mit neurologischen Erkrankungen hatten im Vergleich zu Patienten mit internistischen Erkrankungen (p=0,0133) ein signifikant höheres Risiko, Komplikationen zu entwickeln. Der Grund dafür lag in einer höheren Rate an therapie-assoziierten Komplikationen, darunter vor allem Hypotension sowie gefäßzugang-assoziierte Komplikationen. Bei internistischen Krankheitsbildern hatten Patienten mit HUS oder TTP das höchste Risiko, Komplikationen zu entwickeln.

In dieser Arbeit konnte der Nachweis erbracht werden, dass Patienten mit neurologischen Erkrankungen im Vergleich zu den Patienten, die an internistischen

Erkrankungen litten, ein höheres Risiko hatten, Komplikationen zu entwickeln. Darüber hinaus bestand bei Patienten mit HUS/TTP im Vergleich zu Patienten mit anderen Erkrankungen ein höheres Risiko für Komplikationen. Der Einsatz von Frischplasmen (FFPs) als Substitut hatte im Vergleich zu Humanalbumin/Kristalloiden eine signifikant erhöhte Komplikationsrate. Unsere Ergebnisse zeigen ferner, dass bei neurologischen Erkrankungen im Vergleich zu internistischen Erkrankungen ein besseres Therapieansprechen erzielt werden konnte.

Der Stellenwert der PE hat in den letzten Jahren zugenommen. Vor allem im Bereich neurologischer Erkrankungen ist es zu einer starken Zunahme der Indikationen mit gutem Behandlungsergebnis gekommen. Schwere Komplikationen traten bei den PE-Behandlungen selten auf; daher ist der PE ein effizientes und sicheres Verfahren bei indikationsgerechter Anwendung.

6 Literaturverzeichnis

Abel JJ, Rowntree LG, Turner BB (1914): Plasma removal with return of corpuscles (plasmapheresis). *J Pharmacol Exp Ther* 5, 625-641

Antozzi C, Gemma M, Regi B, Berta E, Confalonieri P, Peluchetti D (1991): A short plasma exchange protocol is effective in severe myasthenia gravis. *J Neurol* 238, 103–107

Ariceta G, Besbas N, Johnson S, Karpman D, Landau D, Licht C, Loirat C, Pecoraro C, Taylor CM, Van de Kar N, Vandewalle J, Zimmerhackl LB; European Paediatric Study Group for HUS (2009): Guideline for the investigation and initial therapy of diarrhea-negative hemolytic uremic syndrome. *Pediatr Nephrol* 24, 687-96

Baeyer H von (2003): Plasmapheresis in immune hematology: review of clinical outcome data with respect to evidence-based medicine and clinical experience. *Ther Apher Dial* 7, 127–140

Basic-Jukic N, Kes P, Glavas-Boras S, Brunetta B, Bubic-Filipi L, Puretic Z (2005): Complications of therapeutic plasma exchange: experience with 4857 treatments. *Ther Apher Dial* 9, 391–395

Bertholet-Thomas A, Ranchin B, King LA, Bacchetta J, Belot A, Gillet Y, Collardeau-Frachon S, Cochat P (2011): [Post-diarrheal haemolytic uremic syndrome: When shall we consider it? Which follow-up?] *Arch Pediatr* 18, 823-830

Besinger UA, Toyka KV, Hömberg M, Heininger K, Hohlfeld R, Fateh-Moghadam A (1983): Myasthenia gravis: long-term correlation of binding and bungarotoxin blocking antibodies against acetylcholine receptors with changes in disease severity. *Neurology* 33, 1316–1321

Bianchi V, Robles R, Alberio L, Furlan M, Lämmle B (2002): Von Willebrand factor-cleaving protease (ADAMTS13) in thrombocytopenic disorders: a severely deficient activity is specific for thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood* 100, 710-713

Bosch T (2001): New trends in apheresis. *Ther Apher* 5, 323–324

Bramlage CP, Schröder K, Bramlage P, Ahrens K, Zapf A, Müller GA, Koziol MJ (2009): Predictors of complications in therapeutic plasma exchange. *J Clin Apher* 24, 225-31

Brecher ME, Owen HG, Bandarenko N (1997): Alternatives to albumin: starch replacement for plasma exchange. *J Clin Apher* 12, 146–153

Chironi GN, Boulanger CM, Simon A, Dignat-George F, Freyssinet JM, Tedgui A (2009): Endothelial microparticles in diseases. *Cell Tissue Res* 335, 143–151

Ciavarella D, Wuest D, Strauss RG, Gilcher RO, Kasprisin DO, Kiproff DD (1993): Management of neurologic disorders. *J Clin Apher* 8, 242–257

Clark WF, Rock GA, Buskard N, Shumak KH, LeBlond P, Anderson D, Sutton DM (1999): Therapeutic plasma exchange: an update from the Canadian Apheresis Group. *Ann Intern Med* 131, 453–462

Couriel D, Weinstein R (1994): Complications of therapeutic plasma exchange: a recent assessment. *J Clin Apher* 9, 1–5

DAGKN: Apheresestandard der Deutschen Arbeitsgemeinschaft für klinische Nephrologie e.V. (<http://www.dgfn.eu/aerzte/apheresestandard.html>), 2003

D'Amico G, Colasanti G, Ferrario F, Sinico AR, Bucci A, Fornasier A (1988): Renal involvement in essential mixed cryoglobulinemia: a peculiar type of immune-mediated renal disease. *Adv Nephrol Necker Hosp* 17, 219–239

De Gennes JL, Touraine R, Maunand B, Truffert J, Laudat P (1967): [Homozygous cutaneo-tendinous forms of hypercholesteremic xanthomatosis in an exemplary familial case. Trial of plasmapheresis and heroic treatment]. *Bull Mem Soc Med Hop Paris* 118, 1377–1402

De Lind van Wijngaarden RA, Hauer HA, Wolterbeek R, Jayne DR, Gaskin G, Rasmussen N, Noël LH, Ferrario F, Waldherr R, Bruijn JA, Bajema IM, Hagen EC, Pusey CD; EUVAS (2007): Chances of renal recovery for dialysis-dependent ANCA-associated glomerulonephritis. *J Am Soc Nephrol* 18, 2189-2197

Diener HC, Putzki N: Leitlinien für die Diagnostik und Therapie in der Neurologie, 4. Auflage; Thieme Verlag, Stuttgart 2008

Drachman DB (1994): Myasthenia gravis. *N Engl J Med* 330, 1797–1810

Dua K, Banerjee A (2010): Guillain-Barré syndrome: a review. *Br J Hosp Med* 71, 495-98

Dyck PJ, Daube J, O'Brien P, Pineda A, Low PA, Windebank AJ, Swanson C (1986): Plasma exchange in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *N Engl J Med* 314, 461–465

Edey MM, Mead PA, Saunders RE, Strain L, Perkins SJ, Goodship TH, Kanagasundaram NS (2008): Association of a factor H mutation with hemolytic uremic syndrome following a diarrheal illness. *Am J Kidney Dis* 51, 487-90

Francis KK, Kalyanam N, Terrell, DR, Vesely SK, George JN (2007): Disseminated malignancy misdiagnosed as thrombotic thrombocytopenic purpura: A report of 10 patients and a systematic review of published cases. *Oncologist* 12, 11–19

French Cooperative Group on Plasma Exchange in Guillain-Barré syndrome (1987): Efficiency of plasma exchange in Guillain-Barré syndrome: role of replacement fluids. *Ann Neurol* 22, 753–761

Furlan M, Lammle B. Aetiology and pathogenesis of thrombotic thrombocytopenic purpura and haemolytic uraemic syndrome (2001): the role of von Willebrand factor-cleaving protease. *Best Pract Res Clin Haematol* 14, 437-454

Gasser C, Gautier E, Steck A, Siebenmann RE, Oechslin, R (1955): [Hemolytic-uremic syndrome: bilateral necrosis of the renal cortex in acute acquired hemolytic anemia.]. *Schweiz Med Wochenschr* 85, 905–909

George JN (2000): How I treat patients with thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome. *Blood* 96, 1223–1229

George JN (2009): The thrombotic thrombocytopenic purpura and hemolytic uremic syndromes: evaluation, management, and long-term outcomes experience of the Oklahoma TTP-HUS Registry, 1989-2007. *Kidney Int Suppl* 112, 52-4

Giles FJ, Estey E (2002): Letter to the Editor Leukapheresis in Patients with Previously Untreated Acute Myeloid Leukemia. *Ther Apher* 6, 399-400

Gunal DI, Afsar N, Tanridag T, Aktan S (2002): Autonomic dysfunction in multiple sclerosis: correlation with disease-related parameters. *Eur Neurol* 48, 1–5

Hahn AF (1998): Guillain-Barré syndrome. *Lancet* 352, 635–641

Hahn AF, Bolton CF, Pillay N, Chalk C, Benstead T, Brill V (1996): Plasma-exchange therapy in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. A double-blind, sham-controlled, cross-over study. *Brain* 119, 1055–1066

Isbister JP (1990): The risk/benefit equation for therapeutic plasma exchange. Analysis of the rationale for and the safety aspects of therapeutic plasma exchange. *Curr Stud Hematol Blood Transfus* 57, 10–30

Jayne DR, Gaskin G, Rasmussen N, Abramowicz D, Ferrario F, Guillevin L (2007): Randomized trial of plasma exchange or high-dosage methylprednisolone as adjunctive therapy for severe renal vasculitis. *J Am Soc Nephrol* 18, 2180–2188

Johnson JP, Whitman W, Briggs WA, Wilson CB (1978): Plasmapheresis and immunosuppressive agents in ant basement membrane antibody-induced Goodpasture's syndrome. *Am J Med* 64, 354–359

Kes P (1997): Therapeutic plasma exchange in neurologic disorders. *Acta Med Croatica* 51, 225–228

Kes P (1998): Efficacy of therapeutic plasma exchange in specific renal disease. *Acta Med Croatica* 52, 49–63

Khatri BO (2000): Therapeutic apheresis in multiple sclerosis and other central nervous system disorders. *Ther Apher* 4, 263–270

Khatri B O, McQuillen MP, Harrington GJ, Schmoll D, Hoffmann RG (1985): Chronic progressive multiple sclerosis: double-blind controlled study of plasmapheresis in patients taking immunosuppressive drugs. *Neurology* 35, 312–319

Kim JW, Kim I, Oh KH, Yoon SS, Oh MD, Song YW, Heo DS, Bang YJ, Han KS, Han JS, Park S, Kim BK (2011): Therapeutic plasma exchange in patients with thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome: the 10-year experience of a single center. *Hematology* 16, 73–79

Klingel R, Fassbender C, Fassbender T, Erdtracht B, Berrouschot J (2000): Rheopheresis: rheologic, functional, and structural aspects. *Ther Apher* 4, 348–357

Koga N (2001): The Role of Low-Density Lipoprotein Apheresis in the Treatment of Hypercholesterolemia and Arteriosclerosis. *Ther Apher* 5, 219

Koski Carol Lee (2002): Therapy of CIDP and related immune-mediated neuropathies. *Neurology* 59, 22-7

Koziolk MJ, Strutz F, Kochsiek T, Müller GA (2004): Therapieoptionen mittels Apherese bei internistischen und neurologischen Krankheitsbildern. *Nephro News* 6/04, 1-6

Koziolk MJ, Scheel A, Bramlage C, Groene HJ, Mueller GA, Strutz F (2007): Effective treatment of hepatitis C-associated immune-complex nephritis with cryoprecipitate apheresis and antiviral therapy. *Clin Nephrol* 67, 245–249

Koziolk MJ, Zipfel PF, Skerka C, Vasko R, Gröne EF, Müller GA, Strutz F (2008): Chronic course of a hemolytic uremic syndrome caused by a deficiency of factor H-related proteins (CFHR1 and CFHR3). *Kidney Int* 74, 384–388

Kurtzke JF (1983): Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability scale (EDSS). *Neurology* 33, 1444-1452

Lehmann HC, Hartung HP (2011): Plasma exchange and intravenous immunoglobulins: mechanism of action in immune-mediated neuropathies. *J Neuroimmunol* 231, 61-69

Lehmann HC, Kiesinger BC, Hetzel GR, Grabensee B, Hartung HP (2004): Plasmapherese-Therapie in der Neurologie. *Arzneimitteltherapie* 22, 82-90

Levy GG, Nichols WC, Lian EC, Foroud T, McClintick JN, McGee BM, Yang AY, Siemieniak DR, Stark KR, Gruppo R, Sarode R, Shurin SB, Chandrasekaran V, Stabler SP, Sabio H, Bouhassira EE, Upshaw JD Jr, Ginsburg D, Tsai HM (2001): Mutations in a member of the ADAMTS gene family cause thrombotic thrombocytopenic purpura. *Nature* 413, 488-494

Linker RA, Chan A, Sommer M, Koziolok M, Müller, GA, Paulus W, Gold R (2007): Plasma exchange therapy for steroid-refractory superimposed relapses in secondary progressive multiple sclerosis. *J Neurol* 254, 1288–1289

Liu J, Hutzler M, Li C, Pechet L (2001): Thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP) and hemolytic uremic syndrome (HUS): the new thinking. *J Thromb Thrombolysis* 11, 261–272

Lucchinetti C, Brück W, Parisi J, Scheithauer B, Rodriguez M, Lassmann H (2000): Heterogeneity of multiple sclerosis lesions: implications for the pathogenesis of demyelination. *Ann Neurol* 47, 707-717

Mam PA, Buturović-Ponikvar J, Kovac J, Knap B, Premru V, Benedik M (2009): Membrane plasma exchange for the treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura. *Ther Apher Dial* 13, 318–321

McDougall AJ, McLeod JG (2003): Autonomic nervous system function in multiple sclerosis. *J Neurol Sci* 215, 79–85

McLeod BC, Sniecinski I, Ciavarella D, Owen H, Price TH, Randels MJ, Smith JW (1999): Frequency of immediate adverse effects associated with therapeutic apheresis. *Transfusion* 39, 282-288

Mehndiratta MM, Singh AC (2007): Plasmapheresis for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Curr Allergy Asthma Rep* 7, 274-279

Moake JL (2002 a): Thrombotic microangiopathies. *N Eng J Med* 347, 589-600

Moake JL (2002 b): Thrombotic thrombocytopenic purpura and hemolytic uremic syndrome. *Arch Pathol Lab Med* 11, 1430-1433

Mokrzycki MH, Kaplan AA (1994): Therapeutic plasma exchange: complications and management. *Am J Kidney Dis* 23, 817–827

Moschcowitz E (1924): Hyaline thrombosis of the terminal arterioles and capillaries: a hitherto undescribed disease. *Proc N Y Pathol Soc* 29, 21-24

Multiple Sclerosis Therapy Consensus Group (MSTCG), Wiendl H, Toyka KV, Rieckmann P, Gold R, Hartung HP, Hohlfeld R (2008): Basic and escalating immunomodulatory treatments in multiple sclerosis: current therapeutic recommendations. *J Neurol* 255, 1449-1463

Octa Nova®: Gerätebeschreibung, Firma Diamed, Medizintechnik GmbH Köln, o.J.

Porcu P, Farag S, Marcucci G, Cataland SR, Kennedy MS, Bissell M (2002): Leukocytoreduction for acute leukemia. *Ther Apher* 6, 15–23

Qureshi AI, Suri MF (2000): Plasma exchange for treatment of myasthenia gravis: pathophysiologic basis and clinical experience. *Ther Apher* 4, 280–286

Razzaq S (2006): Hemolytic uremic syndrome: an emerging health risk. *Am Fam Physician* 74, 991-996

Rizvi M A, Vesely SK, George JN, Chandler L, Duvall D, Smith JW, Gilcher RO (2000): Complications of plasma exchange in 71 consecutive patients treated for clinically suspected thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic-uremic syndrome. *Transfusion* 40, 896–901

Rock GA, Shumak KH, Buskard NA, Blanchette VS, Kelton JG, Nair RC, Spasoff RA (1991): Comparison of plasma exchange with plasma infusion in the treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura. Canadian Apheresis Study Group. *N Engl J Med* 325, 393–397

Rock G, Shumak K, Kelton J, Blanchette VS, Buskard N, Nair R, Spasoff R (1992): Thrombotic thrombocytopenic purpura: outcome in 24 patients with renal impairment treated with plasma exchange. Canadian Apheresis Study Group. *Transfusion* 32, 710-714

Samtleben W, Blumenstein M, Liebl L, Gurland HJ (1980): Membrane plasma separation for treatment of immunologically mediated diseases. *Trans Am Soc Artif Intern Organs* 26, 12–16

Sánchez-Corral P, González-Rubio C, Rodríguez de Córdoba S, López-Trascasa M (2004): Functional analysis in serum from atypical Hemolytic Uremic Syndrome patients reveals impaired protection of host cells associated with mutations in factor H. *Mol Immunol* 41, 81-84

Schilling S, Linker RA., König FB, Koziolok M, Bähr M, Müller GA (2006): [Plasma exchange therapy for steroid-unresponsive multiple sclerosis relapses: clinical experience with 16 patients]. *Nervenarzt* 77, 430–438

Schröder K, Bramlage CP, Zapf A, Müller GA, Koziolok MJ: Analyse von Effizienz und Komplikationen des unselektiven Plasmaaustausches bei 1056 Behandlungen. Zitiert nach Inhaltsangabe des Vortrages (gehalten 28.09.2008) in: 39. Kongress der Gesellschaft für Nephrologie (GfN), 41. Jahrestagung der deutschen Arbeitsgemeinschaft für Klinische Nephrologie (DAGKN), Tübingen, 27.-30. September 2008

Shumak KH, Rock GA (1984): Therapeutic plasma exchange. *N Engl J Med* 310, 762–771

Smith JW, Weinstein R, Hillyer KL; AABB Hemapheresis Committee; American Society for Apheresis (2003): Therapeutic apheresis: a summary of current indication categories endorsed by the AABB and the American Society for Apheresis. *Transfusion* 43, 820-822

Snyder HW, Balint JP, Jones FR (1989): Modulation of immunity in patients with autoimmune disease and cancer treated by extracorporeal immunoadsorption with PROSORBA columns. *Semin Hematol* 26, 31–41

Sprenger KB, Rasche H, Franz HE (1984): Membrane plasma separation: complications and monitoring. *Artif Organs* 8, 360–363

Ståhl AL, Sartz L, Karpman D (2011): Complement activation on platelet-leukocyte complexes and microparticles in enterohemorrhagic *Escherichia coli*-induced hemolytic uremic syndrome. *Blood* 117, 5503-5513

Stegmayr B, Ptak J, Wikstroem B, Berlin G, Axelsson CG, Griskevicius A, Centoni P, Liumbruno G, Molfettini P, Audzijoniene J, Mokvist K, Nilsson B, Norda R, Knutson F, Ramlow W, Blaha M, Witt V, Evergren M, Tomaz J (2008): World apheresis registry 2003-2007 data. *Trans Apher Sci* 39, 247-254

Sutton DM, Nair RC, Rock G (1989): Complications of plasma exchange. *Transfusion* 29, 124–127

The Canadian Cooperative Multiple Sclerosis Study Group (1991): The Canadian cooperative trial of cyclophosphamide and plasma exchange in progressive multiple sclerosis. *Lancet* 337, 441-6

The Guillain-Barré syndrome Study Group (1985): Plasmapheresis and acute Guillain-Barré syndrome. *Neurology* 35, 1096–1104

Toyka KV (1999): Eighty three years of the Guillain-Barré syndrome: clinical and immunopathologic aspects, current and future treatments. *Rev Neurol (Paris)* 155, 849–856

Toyka KV, Gold R (2003): The pathogenesis of CIDP: rationale for treatment with immunomodulatory agents. *Neurology* 60, 2-7

Tsai HM (2006): Current concepts in thrombotic thrombocytopenic purpura. *Annu Rev Med* 57, 419-436

Vermeulen LC, Ratko TA., Erstad BL, Brecher ME, Matuszewski, KA (1995): A paradigm for consensus. The University Hospital Consortium guidelines for the use of albumin, nonprotein colloid, and crystalloid solutions. *Arch Intern Med* 155, 373–379

Vincent A, Drachman DB (2002): Myasthenia gravis. *Adv Neurol* 88, 159–188

Weinshenker BG (2001): Plasma exchange for severe attacks of inflammatory demyelinating diseases of the central nervous system. *J Clin Apher* 16, 39–42

Weinshenker BG, O'Brien PC, Petterson TM, Noseworthy JH, Lucchinetti CF, Dodick DW (1999): A randomized trial of plasma exchange in acute central nervous system inflammatory demyelinating disease. *Ann Neurol* 46, 878–886

Wu MJ, Shu KH, Cheng CH, Lian JD (1997): Complications of membrane-filtration plasma exchange. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi* 60, 147–154

Wyllie BF, Garg AX, Macnab J, Rock GA, Clark WF, Members of the Canadian Apheresis Group (2006): Thrombotic thrombocytopenic purpura/haemolytic uraemic syndrome: a new index predicting response to plasma exchange. *Br J Haematol* 132, 204–209

Ziselman EM, Bongiovanni MB, Wurzel HA (1984): The complications of therapeutic plasma exchange. *Vox Sang* 46, 270-276

Zucchelli P, Pasquali S, Cagnoli L, Ferrari G (1988): Controlled plasma exchange trial in acute renal failure due to multiple myeloma. *Kidney Int* 33, 1175–1180

7 Anhang

7.1 Abkürzungsverzeichnis

ACD-A	Citratlösung
ADAMTS 13	Metalloproteinase mit Thrombospondin-Typ-1-Motiv
α -2-Makroglobulin	Alpha-2-Makroglobulin
ANCA	Anti-Neutrophile zytoplasmatische Antikörper
Anti-GBM-N.	Anti-glomeruläre Basalmembran-Nephritis
AP	Angina pectoris
APS	Antiphospholipid-Antikörper-Syndrom
BMI	Body-Mass-Index
CIAP	chronisch inflammatorisch axonale Polyneuropathie
CIDP	chronisch inflammatorisch demyelinisierende Polyneuropathie
CrP	C-reaktives-Protein
DALI	direkte Adsorption von Lipiden
DAS	Dextransulfatadsorption
D (-) HUS	atypisches Hämolytisch urämisches Syndrom
D (+) HUS	typisches Hämolytisch urämisches Syndrom
EDSS-Score	Expanded Disability Status Score
EHEC	Enterohämorrhagisches Escherichia coli
EPCs	Endothelial progenitor cells
FFP	Frischplasma
FSGS	Fokal segmentale Glomerulosklerose
GBS	Guillain-Barré-Syndrom
HA	Humanalbumin
H.E.L.P.	Heparin-induzierte extrakorporale LDL-Präzipitation
HIT	Heparin-induzierte Thrombozytopenie
HLA	Human Leukozyte Antigen
HUS	Hämolytisch urämisches Syndrom
IA	Immunadsorption
IE	International Einheit

KM-Tx	Knochenmarktransplantation
LDL	Low-density Lipoproteine
MAG	Myelin-assoziiertes Glykoprotein
MGUS	Monoklonale Gammopathie unklarer Signifikanz
Max	Maximum
MDF	Membrandifferentialfiltration
Min	Minimum
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule
MS	Multiple Sklerose
NTx	Nierentransplantation
PE	Plasmaaustausch
pTT	partielle Thromboplastinzeit
Quick	Thromboplastinzeit
RPGN	rapid progressive Glomerulonephritis
SD	Standardabweichung
TMP	Transmembrandruck
TPZ	Thromboplastinzeit
TTP	thrombotisch thrombozytopenische Purpura
UFH	unfraktioniertes Heparin
vWF	von-Willebrand-Faktor

7.2 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Übersicht über die Einteilung der Aphereseverfahren.....	2
Abbildung 2: Schema des unselektiven PE	14
Abbildung 3: Internistische Indikationen	26
Abbildung 4: Neurologische Indikationen.....	27
Abbildung 5: Neurologische Indikationen aufgegliedert.....	27
Abbildung 6: Sonderfall HUS im chronischen Stadium.....	28
Abbildung 7: Behandlungsanzahlen zusammengefasst (akut und chronisch).....	29
Abbildung 8: Antikoagulation	32
Abbildung 9: Behandlungsanzahl	35
Abbildung 10: Fallzahlen der Patienten.....	36
Abbildung 11: Komplikationen gesamt.....	36
Abbildung 12: Verteilung der einzelnen Komplikationen.....	37
Abbildung 13: Gesamtübersicht über alle Komplikationen	38
Abbildung 14: Komplikationen (zugang-assoziiert).....	39
Abbildung 15: Komplikationen (therapie-assoziiert)	39
Abbildung 16: Komplikationen (antikoagulations-bedingt).....	40
Abbildung 17: Klassifikation der Komplikationen.....	43
Abbildung 18: Komplikationen Gesamt in Prozent.....	43
Abbildung 19: Klassifikation der Komplikationen in Prozent	44

Abbildung 20: Anteil der Komplikationen an der Gesamtkomplikationsrate	44
Abbildung 21: Komplikationen bei Verwendung von FFPs/HA.....	50
Abbildung 22: Effizienz der PE-Behandlungen im Gesamtkollektiv.....	53
Abbildung 23: Effizienz getrennt nach internistischer/neurologischer Indikation.....	54

7.3 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Mögliche Indikationen für den unselektiven PE	9
Tabelle 2: Patientenkollektiv	21
Tabelle 3: Indikationen für den PE in vorliegender Studie	23
Tabelle 4: Indikationen für den PE, Fallzahlen der Patienten und Behandlungszahl	25
Tabelle 5: Verfahren	31
Tabelle 6: Anzahl der behandelten Patienten und Behandlungszahlen	34
Tabelle 7: Komplikationsarten.....	42
Tabelle 8: Patienten mit schweren, lebensbedrohlichen Komplikationen	46
Tabelle 9: Signifikante Unterschiede in der Komplikationsrate.....	48
Tabelle 10: Komplikationen des PE	60

7.4 Veröffentlichungen

Veröffentlichte Vorträge zur Dissertation:

Schröder K, Bramlage CP, Zapf A*, Müller GA, Koziolk MJ: Analyse von Effizienz und Komplikationen des unselektiven Plasmaaustausches bei 1056 Behandlungen Abteilung Nephrologie & Rheumatologie, Georg-August-Universität Göttingen;

*Abteilung medizinische Statistik, Georg-August-Universität Göttingen.

39. Kongress der Gesellschaft für Nephrologie (GfN), 41. Jahrestagung der deutschen Arbeitsgemeinschaft für Klinische Nephrologie (DAGKN), Tübingen 27.-30. September 2008.

Teile dieser Arbeit wurden veröffentlicht in:

Bramlage CP, Schröder K, Bramlage P, Ahrens K, Zapf A, Müller GA, Koziolk MJ (2009): Predictors of Complications in therapeutic plasma exchange. *J Clin Apher* 24, 225-231

Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Herrn PD Dr. Michael J. Koziol für die Überlassung eines interessanten Themas, die fachliche Betreuung sowie die jederzeit hilfsbereite Unterstützung bei der Durchführung dieser Dissertation.

Ferner danke ich vor allem Herrn Prof. Dr. med. G. A. Müller, der mir die Möglichkeit zur Promotion in der Abteilung Nephrologie und Rheumatologie der Georg-August-Universität Göttingen gegeben hat.

Herrn Dr. Carsten P. Bramlage danke ich für die zahlreichen Anregungen während der Planung und Durchführung meiner Dissertation sowie für die sehr gute und geduldige Betreuung.

Weiterhin möchte ich Herrn Prof. Dr. E. Brunner und Frau Antonia Zapf (Abteilung Medizinische Statistik der Georg-August-Universität Göttingen) für die statistische Betreuung meiner Arbeit danken.

Ebenfalls gilt mein Dank den Mitarbeitern/-innen der Intensivstation (Frau Petra Husmann, Herrn Olaf Meyer und Herrn Günther Mauksch) und der Apherese-Station (vor allem Frau Andrea Klemme und Frau Petra Hillebrecht) für die jederzeit hilfsbereite und freundliche Unterstützung sowie den Mitarbeitern/-innen des Zentralarchivs für die Bereitstellung der Patientenakten.