

TECHNISCHE UNIVERSITÄT MÜNCHEN

II. Medizinische Klinik

Abteilung für Nephrologie

Klinikum rechts der Isar

Leitung: Prof. Dr. Dr. h.c. Uwe Heemann

Sicherheit der Plasmapherese bei Patienten mit Kollagenose

Marina Julia Eckermann

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin
der Technischen Universität München zur Erlangung des akademischen Grades
eines Doktors der Medizin genehmigten Dissertation.

Vorsitzender: Prof. Dr. Ernst J. Rummeny

Prüfer der Dissertation:

1. Prof. Dr. Dr. h.c. Uwe Heemann
2. Priv. - Doz. Dr. Konrad Stock

Die Dissertation wurde am 18.06.2018 bei der Technischen Universität München
eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 20.03.2019 angenommen.

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis

1 Einleitung	1
1.1 Plasmapherese.....	1
1.1.1 Geschichte der Plasmapherese.....	1
1.1.2 Prinzip der Plasmapherese.....	1
1.1.3 Indikationen der Plasmapherese.....	3
1.2 Kollagenosen.....	4
1.2.1 Systemischer Lupus erythematodes.....	5
1.2.2 Polymyositis und Dermatomyositis.....	6
1.2.3 Systemsklerose.....	7
1.2.4 Sjögren-Syndrom.....	8
1.2.5 Antiphospholipidsyndrom.....	9
1.3 Mögliche Komplikationen der Plasmapherese.....	10
2 Fragestellung	12
3 Methoden	13
3.1 Patientenkollektiv.....	13
3.2 Verfahren und Material.....	13
3.3 Parameter.....	14
3.3.1 Epidemiologische und krankheitsbezogene Daten.....	14
3.3.2 Datenerfassung in Bezug auf die Plasmapherese.....	15
3.3.3 Komplikationen.....	16
3.4 Auswertung und Statistische Methoden.....	18
4 Ergebnisse	22
4.1 Epidemiologische und krankheitsbezogene Daten.....	22
4.1.1 Patientenkollektiv.....	22
4.1.2 Grunderkrankungen.....	22
4.1.3 Organbeteiligung.....	22
4.1.4 Schädigungsausmaß und Krankheitsaktivität.....	25
4.1.5 Kardiovaskuläre Risikofaktoren.....	25
4.1.6 Medikation.....	26
4.1.6.1 Thrombozytenaggregationshemmung und Antikoagulation.....	26
4.1.6.2 Antihypertensive Medikation.....	26
4.1.6.3 Immunsuppression.....	27
4.2 Plasmapherese.....	34
4.2.1 Indikationen.....	34

4.2.2	Zyklen und Sitzungen.....	36
4.2.3	Antikoagulation während der Plasmapherese.....	37
4.2.4	Kathetersystem.....	38
4.2.5	Laborparameter.....	39
4.2.5.1	Normwerte.....	39
4.2.5.2	Blutgaswerte, Hämoglobin und ionisiertes Calcium.....	39
4.2.5.3	Verlaufswerte ionisiertes Calcium.....	42
4.2.5.4	Kreatinin.....	46
4.2.5.5	Thrombozyten.....	47
4.2.6	Blutdruck.....	48
4.2.6.1	Initialer Blutdruck.....	48
4.2.6.2	Blutdruckabfall und Blutdruckanstieg.....	48
4.3	Komplikationen.....	49
4.3.1	Blutungen.....	49
4.3.2	Thrombosen.....	50
4.3.3	Blutdruckentgleisungen.....	51
4.3.4	Herzrhythmusstörungen.....	53
4.3.5	Allergische Reaktionen und Transfusionsassoziierte Zwischenfälle.....	54
4.3.6	Allgemeine Infekte.....	55
4.3.6.1	Infekte vor Beginn der Plasmapherese.....	56
4.3.6.2	Infekte während der Plasmapherese.....	59
4.3.7	Katheterassoziierte Komplikationen.....	65
4.3.7.1	Pneumothorax.....	65
4.3.7.2	Verschluss des Kathetersystems.....	65
4.3.7.3	Katheterassoziierte Infektionen.....	66
4.3.8	Dialyse.....	67
4.3.9	Todesfälle.....	69
5	Diskussion.....	70
5.1	Epidemiologische Daten.....	70
5.2	Plasmapherese.....	71
5.2.1	Indikationen der Plasmapherese.....	71
5.2.2	Anzahl der Plasmapherese-Sitzungen.....	72
5.3	Komplikationen.....	72
5.3.1	Blutungen.....	72
5.3.2	Thrombose.....	74
5.3.3	Blutdruckentgleisungen.....	75
5.3.4	Herzrhythmusstörungen.....	77

5.3.5 Allergische Reaktionen und Transfusionsassoziierte Zwischenfälle.....	78
5.3.6 Allgemeine Infekte.....	79
5.3.7 Katheterassoziierte Komplikationen.....	82
5.3.8 Dialyse.....	84
5.3.9 Todesfälle.....	86
5.3.10 Übersicht über Komplikationsraten.....	87
5.4 Limitationen und Stärken.....	88
5.5 Fazit.....	89
6 Zusammenfassung.....	90
Literaturverzeichnis.....	91
Tabellenverzeichnis.....	101
Abbildungsverzeichnis.....	103
Danksagung.....	104
Lebenslauf.....	105

Abkürzungsverzeichnis

µl	Mikroliter
µm	Mikrometer
ACE-Hemmer	Angiotensin Converting Enzyme-Hemmer
ANA	Antinukleäre Antikörper
APS	Antiphospholipidsyndrom
CVRF	Cardiovascular Risk Factors (kardiovaskuläre Risikofaktoren)
dcScl	Systemische Sklerose mit diffus kutaner Verlaufsform
dl	Deziliter
DM	Dermatomyositis
DMARD	Disease-Modifying Anti-Rheumatic Drug
DNA	deoxyribonucleic acid (Desoxyribonukleinsäure)
ECLAM	European Consensus Lupus Activity Measurement
EKG	Elektrokardiogramm
FFP	fresh frozen plasma (Frischplasma)
g	Gramm
Hb	Hämoglobin
HIT	Heparin induzierte Thrombozytopenie
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
l	Liter
lcScl	Systemische Sklerose mit limitiert kutaner Verlaufsform
mg	Milligramm
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule
mmol	Millimol
PM	Polymyositis
PNS	Peripheres Nervensystem
Scl	Systemsklerose
SD	Standard Deviation (Standardabweichung)
SLE	Systemischer Lupus erythematodes
SLEDAI	Systemic Lupus Erythematosis Disease Activity Index
SLICC	Systemic Lupus International Collaborating Clinics
SS	Sjögren-Syndrom
TRALI	Transfusionsassoziierte Lungeninsuffizienz
Tsd.	Tausend
ZNS	Zentrales Nervensystem

1 Einleitung

1.1 Plasmapherese

1.1.1 Geschichte der Plasmapherese

Der Begriff „Plasmapherese“ stammt aus dem griechischen ἀφαιρέειν = wegnehmen und beschreibt die Trennung des Blutplasmas von zellulären Blutbestandteilen. Dieses Verfahren dient sowohl zur Gewinnung von Spenderplasma als auch zu therapeutischen Zwecken mittels eines Plasmaaustauschs. Dabei wird das entfernte Plasma durch von Spendern gewonnenes Plasma ersetzt. Alternativ findet auch die Substitution von Albumin zur Aufrechterhaltung des onkotischen Drucks Anwendung.

Die Ursprünge der therapeutischen Plasmapherese reichen auf ein bereits in der Antike verwendetes Therapieverfahren zurück, den Aderlass. Die Krankheitslehre der Humoralpathologie, in der die Entstehung von Krankheiten durch das Ungleichgewicht von Körpersäften (Dyskrasie) erklärt wird, wurde durch Hippokrates geprägt und von Galen weiterentwickelt. Sie bildete die Grundlage für diese Behandlungsmethode. [1]

John J. Abel et al. prägten den Begriff der Plasmapherese, als sie 1914 in einer Studie zeigen konnten, dass Hunde nach beidseitiger Nephrektomie unter Plasmapheresetherapie länger überlebten als Tiere der Kontrollgruppe. Nach Entfernung des Plasmas suspendierten sie die Korpuskel in 0,6 %-iger Kochsalzlösung und reinfundierten sie den Tieren. [2]

1976 beschrieben Jones et al. das erste Mal den Einsatz der Plasmapherese im Rahmen der Therapie von 8 Patienten mit aktivem systemischen Lupus erythematodes. Dabei konnte bei Patienten mit einem initial hohen Immunkomplex titer durch Plasmaaustausch sowohl eine Reduktion der zirkulierenden Immunkomplexe als auch eine klinische Verbesserung erzielt werden. [3]

Heutzutage kommt der therapeutische Plasmaaustausch bei zahlreichen immunologischen und nicht-immunologischen Erkrankungen zum Einsatz. [4]

1.1.2 Prinzip der Plasmapherese

Gefäßzugang

Um das Blut des Patienten der Plasmapheresemaschine zuzuführen, wird ein Gefäßzugang benötigt. Meistens werden dazu, vor allem bei längerer Therapiedauer und aufgrund der höheren Blutflussrate, zentrale Venenkatheter verwendet.

Eine Möglichkeit stellt der Shaldonkatheter dar, ein Doppellumenkatheter, bei dem ein Lumen dem Blutaustausch und das andere Lumen dem Blutrückfluss dient. Er wird bevorzugt über die Vena jugularis, seltener auch über die Vena femoralis platziert.

Eine weitere Möglichkeit ist der Vorhofkatheter, der über die Vena jugularis in den Vorhof des rechten Herzens gelegt und über einen Tunnel unter der Haut ausgeleitet wird. Er kommt vor allem bei dauerhafter Plasmapheresetherapie oder Hämodialyse zum Einsatz. Auch andere Dialysezugänge wie arteriovenöse Fisteln, meist zwischen der Arteria radialis und der Vena cephalica (Cimino-Fistel), können verwendet werden. [5-7]

Antikoagulation

Um die Bildung von Blutgerinnseln im extrakorporalen System zu verhindern, ist eine Antikoagulation des Blutes im Schlauchsystem notwendig. Dabei werden überwiegend unfractioniertes Heparin, niedermolekulare Heparine oder eine regionale Antikoagulation des extrakorporalen Kreislaufs mit Citrat eingesetzt.

Heparin bewirkt durch die Bindung an Antithrombin im extrakorporalen Kreislauf, aber auch im Körper des Patienten, eine Inaktivierung von Gerinnungsfaktoren.

Citrat verhindert durch eine reversible Bindung von zweiwertigen Kationen, vor allem Calcium-Ionen, die Blutgerinnung im extrakorporalen Kreislauf. Das an Citrat gebundene und hierdurch nicht mehr verfügbare Calcium muss dem Blut ersetzt werden, bevor es dem Patienten reinfundiert wird. [7, 8]

Plasmapherese

Zentraler Prozess der Plasmapherese ist die Trennung des Blutplasmas von zellulären Komponenten. Dies kann entweder durch Zentrifugation oder Membranfiltration erfolgen.

Bei der Zentrifugation werden die verschiedenen Blutkomponenten aufgrund ihrer unterschiedlichen Dichte voneinander getrennt. Um zellfreies Plasma zu erhalten, wird antikoaguliertes Blut bei Geschwindigkeiten von 2000-2500 Umdrehungen pro Minute zentrifugiert. Dabei verbleibt das Plasma nahe der Zentrifugenachse, während sich die korpuskulären Blutbestandteile an der Außenseite sammeln. [9]

Bei der Trennung von Blutplasma und Zellen mittels Membranfiltration wird antikoaguliertes Blut aufgrund eines Druckgradienten durch eine permeable Membran gefiltert. Die Membran lässt bei einer Porengröße von ungefähr 0,5 µm Durchmesser Blutplasma und Plasmaproteine passieren, während die größeren, zellulären Bestandteile zurückgehalten werden. Dieses Verfahren kann mit Hilfe einer Dialysemaschine durchgeführt werden. [6, 10]

Plasmaersatz

Das abgetrennte Plasma wird verworfen und es wird eine Plasmaersatzlösung reinfundiert. Als Plasmaersatzlösung kommen kolloidale Flüssigkeiten, vor allem Frischplasma (fresh frozen plasma, FFP), Albumin in isotoner Elektrolytlösung oder eine Kombination aus beiden zum Einsatz. [7, 10, 11]

Für die meisten Indikationen sollte in einer Plasmapherese-Sitzung das 1 bis 1,4-fache Plasmavolumen eines Patienten ersetzt werden, da der Austausch größerer Volumina nicht zu einer verbesserten Effektivität der Proteinelimination führt. [10]

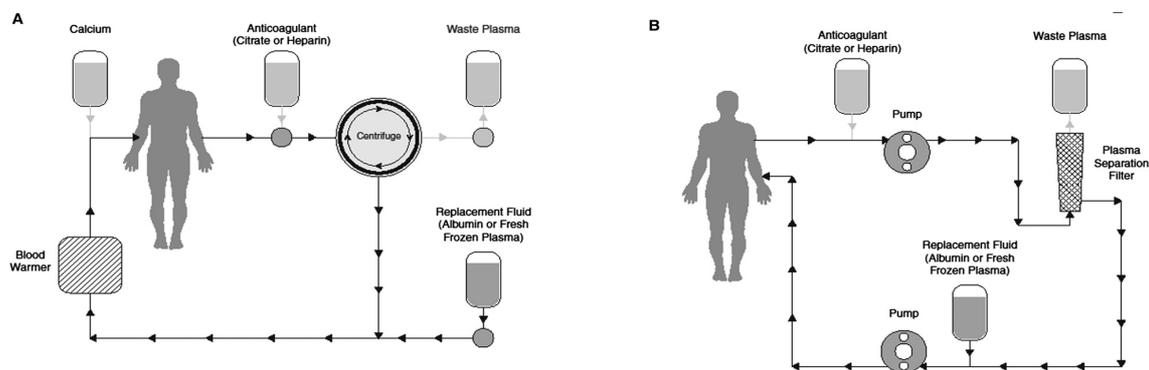


Abbildung 1: Prinzip der Plasmapherese (Williams et al. [12]):

A: Zentrifugationsplasmaseparation, B: Membranplasmaseparation. Die Abbildungen beschreiben den Kreislauf des Patientenbluts durch das extrakorporale System mit zwei verschiedenen Plasmaseparations-Methoden. Nach Zuführung der extrakorporalen Antikoagulation (Citrat oder Heparin) wird das Plasma von den zellulären Bestandteilen getrennt und verworfen. Bevor das Blut dem Patienten zurückgeführt wird, wird eine Plasmaersatzlösung (Albumin oder FFP) hinzugegeben. Im Fall der Antikoagulation mit Citrat muss vor Rückgabe des Blutes auch Calcium substituiert werden.

1.1.3 Indikationen der Plasmapherese

Der therapeutische Plasmaaustausch dient der Entfernung pathogener Substanzen aus dem Blut. Um dieses Ziel zu erreichen, sollten die Substanzen, deren Konzentration reduziert werden soll, mindestens eine der folgenden Eigenschaften erfüllen: [10]

1. Das Molekulargewicht der Substanz sollte über 15.000 Dalton liegen. Andernfalls wäre eine Hämodialyse oder Hämofiltration sinnvoller.
2. Die zu entfernende Substanz sollte eine lange Halbwertszeit aufweisen, damit die Reduktion der Serumkonzentration durch den Plasmaaustausch therapeutisch sinnvoll ist.

3. Es sollte sich um eine akut toxische oder eine durch konventionelle Therapieverfahren nicht zu eliminierende Substanz handeln, die einer schnellen Entfernung aus dem menschlichen Körper bedarf.

Diese Eigenschaften treffen auf pathogene Autoantikörper, Immunkomplexe und viele weitere Substanzen zu, sodass der therapeutische Plasmaaustausch bei diversen rheumatologischen, hämatologischen, neurologischen, infektiologischen und immunologischen Erkrankungen zum Einsatz kommt. Auf dieser Grundlage veröffentlichte die American Society for Apheresis evidenzbasierte Leitlinien für den therapeutischen Plasmaaustausch und andere Aphereseverfahren. [4]

1.2 Kollagenosen

Kollagenosen gehören zum Formenkreis der rheumatologischen Erkrankungen und umfassen eine Gruppe von systemischen Autoimmunerkrankungen, bei denen sich chronisch entzündliche Prozesse vor allem in Bindegewebe, inneren Organen und Blutgefäßen finden. [13]

Zu den Kollagenosen zählen:

- Systemischer Lupus erythematodes (SLE)
- Polymyositis und Dermatomyositis (PM und DM)
- Systemische Sklerose mit diffus kutaner (dcScl) oder limitiert kutaner (lcScl) Verlaufsform (ehemals CREST-Syndrom)
- Sjögren-Syndrom (SS)
- Antiphospholipidsyndrom (APS)
- Mischkollagenosen (Sharp-Syndrom)

Charakteristisch ist das Auftreten von Autoantikörpern gegen Bestandteile des Zellkerns (antinukleäre Antikörper, ANAs), die bei unterschiedlicher Zielstruktur weiter differenziert werden können. Hierdurch lassen sich bestimmten Kollagenosen spezifische Autoantikörper zuweisen, die diagnostische und zum Teil auch prognostische Aussagekraft besitzen. [14]

Da es sich um systemische Erkrankungen handelt, kann im Prinzip jedes Organ betroffen sein und es kommt häufig zum gleichzeitigen Befall verschiedener Organsysteme. [13]

Die Prognose ist abhängig von der Art und Schwere der Organmanifestationen und Komorbiditäten, aber auch von der Therapieart und -intensität. [15]

	Prävalenz pro 100.000	Inzidenz pro 100.000	5-Jahres Überlebensrate	Altersgipfel	w:m-Ratio
SLE [15, 16]	15-50	1,8-7,6	90 %	15-40 Jahre	10:1
PM/DM [17, 18]	9-32	0,2-1	60-70 %	10-15 Jahre 45-60 Jahre	2,5 :1
ScI [19, 20]	4-20	0,5-1,8	77 %	30-50 Jahre	5 -14:1
Sjögren-Syndrom [21]	200	4	Entspricht der Normalbevölkerung	40-50 Jahre	9:1
APS [22-24]	1000-5000	Keine Daten	95 %	25-45 Jahre	5:1

Tabelle 1: Epidemiologie der Kollagenosen [25]: Darstellung epidemiologischer Daten der einzelnen Kollagenosen (w = weiblich, m = männlich)

1.2.1 Systemischer Lupus erythematoses

Krankheitsbild

Der systemische Lupus erythematoses ist eine Autoimmunerkrankung, deren Pathogenese durch humorale Faktoren und auch durch zelluläre Mechanismen bestimmt wird. Insbesondere Komplement und Immunkomplexe, die DNA enthalten, spielen dabei eine entscheidende Rolle. [26] Das klinische Erscheinungsbild ist vielseitig und kann sich im Verlauf der Erkrankung ändern. Es umfasst, neben allgemeinen, konstitutionellen Symptomen und Fatigue, krankheitsspezifische Symptome, wie das unter Sonnenlicht-Exposition auftretende Erythem des Gesichts („Schmetterlingserythem“), des Dekolletés und anderer exponierter Hautareale. Mukokutane und muskuloskeletale sowie neurologische und psychiatrische Manifestationen sind möglich. Auch innere Organe können betroffen sein. [24, 27] Hierbei steht insbesondere die Nierenbeteiligung im Vordergrund, da sie, abhängig vom Kollektiv, in bis zu 70 % der Patienten auftritt und einen der wichtigsten Mortalitätsfaktoren darstellt. [28]

Obwohl die Mortalität in den letzten Jahrzehnten deutlich rückläufig ist, handelt es sich beim SLE mit Beteiligung lebenswichtiger Organe weiterhin um eine potentiell lebensbedrohliche Erkrankung, die im Einzelfall rasch wirksame und potente Therapieformen erfordert. Zusätzlich zu primär krankheitsbezogenen Faktoren sind auch immer mehr kardiovaskuläre und therapieassoziierte Komplikationen als Todesursache von Bedeutung. [15, 29]

Die Therapie wird durch Art und Schwere der Organmanifestationen bestimmt. Sie reicht von Antimalariamitteln (Hydroxychloroquin), über immunmodulierende Substanzen (z.B. Azathioprin, Leflunomid, Mycophenolatmofetil), bis hin zum Einsatz von Biologika (Belimumab, Rituximab), Zytostatika (Cyclophosphamid) und extrakorporalen Verfahren (Immunadsorption, Plasmapherese), wobei es sich zu einem großen Teil um nicht zugelassene Therapieformen handelt. [30, 31]

Systemischer Lupus erythematodes und Plasmapherese

Auch wenn in randomisiert-kontrollierten Studien [32-34] der Nutzen der Plasmapherese bisher nicht nachgewiesen werden konnte, legen Einzelfallbeobachtungen nahe, dass das Verfahren in Kombination mit Glukokortikoiden und anderen immunsuppressiven Medikamenten für ausgewählte Patienten mit lebensbedrohlichen und therapieresistenten Manifestationen eine Therapieoption darstellt. [3, 35-37]

1.2.2 Polymyositis und Dermatomyositis

Krankheitsbild

Bei der Polymyositis und Dermatomyositis handelt es sich um eine Gruppe von autoimmunologisch bedingten, entzündlichen Erkrankungen der Skelettmuskulatur. Die Pathogenese der Polymyositis und Dermatomyositis wird durch zelluläre Mechanismen bestimmt, was sich in der Infiltration von Haut und Muskulatur durch B- und T-Lymphozyten widerspiegelt. Aber auch humorale Mechanismen spielen eine große Rolle, wie die im Rahmen der einzelnen Krankheitsbilder nachzuweisenden Antikörper zeigen. [38] Klinisch manifestiert sich die Erkrankung durch Muskelschwäche aufgrund der entzündlichen Veränderungen und verschiedene Systembeteiligungen. Bei der Dermatomyositis bestehen zusätzlich charakteristische Hautveränderungen. [39, 40] Neben der Skelettmuskulatur können bei Polymyositis und Dermatomyositis auch innere Organe, vor allem Ösophagus, Lunge und Herz betroffen sein. [41-43]

Das Ausmaß der Organbeteiligung bestimmt die Mortalität. Zudem besteht bei bestimmten Unterformen der Dermatomyositis eine vermehrte Assoziation zu malignen Erkrankungen. [18, 44]

Der therapeutische Ansatz der Dermatomyositis und Polymyositis variiert, angepasst an die Unterform und das Ausmaß der Erkrankung, von einer Therapie mit Glukokortikoiden, immunmodulierenden Substanzen und intravenös verabreichten Immunglobulinen bis hin zum Einsatz zytotoxischer Medikamente, wie Cyclophosphamid. [45]

Eine Sonderstellung nimmt die Einschlußkörperchen-Myositis ein, die ein unzureichendes Ansprechen auf Immunsuppressiva zeigt. [38]

Polymyositis/Dermatomyositis und Plasmapherese

Im Rahmen einer randomisierten Doppelblindstudie mit 39 Patienten konnte keine Effektivität der Plasmapherese in der Therapie von Polymyositis oder Dermatomyositis nachgewiesen werden. [46]

Jedoch zeigten einzelne Fallberichte [47, 48] und eine deskriptive Studie mit 35 Patienten [49], dass die Plasmapherese in Einzelfällen mit akutem Krankheitsgeschehen eine klinische Verbesserung bei Patienten mit Dermatomyositis oder Polymyositis bewirken kann.

1.2.3 Systemische Sklerose

Krankheitsbild

Die systemische Sklerose ist eine Kollagenose, bei der es zu einer verstärkten Synthese und Ablagerung von Kollagenen in der Haut und inneren Organen kommt. Zusätzlich zu einer vermehrten Fibrose liegen bereits im Frühstadium endotheliale Veränderungen vor, die in ihrer Summe zu einer Vaskulopathie mit insuffizienter Perfusion und Gefäßfunktion führen. Dies äußert sich klinisch in einer Fibrose der Haut, aber auch in akralen Minderperforationszeichen, wie Raynaud-Symptomatik, akralen Nekrosen oder in Form einer pulmonal-arteriellen Hypertonie. Außerdem kann es zur Fibrose innerer Organe, insbesondere des Ösophagus und des übrigen Gastrointestinaltraktes, kommen. Auch Lunge und Herz können betroffen sein. [24, 50]

Diese Organbeteiligungen können sowohl im Rahmen der diffus-kutanen als auch der limitiert-kutanen Systemsklerose auftreten und bestimmen ganz wesentlich die Morbidität und Mortalität. Insgesamt wirken sich schwere Organmanifestationen der Lunge und der Niere besonders negativ auf die Überlebensrate aus. [51]

Auch im Rahmen der limitiert-kutanen Systemsklerose, die sich häufig mit **Calcinosis cutis**, **Raynaud-Phänomen**, **E(ö)sophagusbeteiligung**, **Sklerodaktylie** und **Teleangiektasien** (ehemals als CREST-Syndrom bezeichnet) äußert, kann es zu schweren Organmanifestationen, insbesondere zur Lungenfibrose, kommen. [50]

Im Gegensatz zu den übrigen Kollagenosen sind die therapeutischen Möglichkeiten bei der Systemsklerose begrenzt, möglicherweise auch deshalb, weil das Krankheitsbild bisher erst in den Spätstadien als solches definiert wurde. Therapeutische Bemühungen werden daher häufig erst in Stadien in Erwägung gezogen, in denen bereits eine Fibrose und somit ein irreversibler Zustand aufgetreten ist. [52]

Zur Therapie der Hautfibrose werden Methotrexat und Cyclophosphamid herangezogen, zur Therapie der Lungenfibrose Cyclophosphamid. Die Therapie der pulmonal arteriellen Hypertonie umfasst die Anwendung von Endothelin-Antagonisten, Prostazyklin-Analoga, Prostaglandin-Derivaten und Phosphodiesterase-Hemmstoffen. [53]

Systemsklerose und Plasmapherese

Eine kontrollierte, prospektive Studie konnte bei Patienten mit Systemsklerose und Raynaud-Phänomen durch den Einsatz von Plasmapherese keinen Unterschied in der Verbesserung der klinischen Symptomatik im Vergleich zur Placebo-Gruppe nachweisen. [54] In einer anderen Studie zeigte sich jedoch bei 14 von 15 Patienten eine klinische Verbesserung durch den kombinierten Einsatz von Plasmapherese und Immunsuppression. [55] Außerdem kamen weitere Studien zu dem Ergebnis, dass eine Plasmapheresetherapie über einen längeren Zeitraum eine noch potentiell reversible klinische Symptomatik verbessert und den Krankheitsverlauf vor allem bei Patienten mit schnell progressiver Systemsklerose verlangsamen kann. [56, 57]

1.2.4 Sjögren-Syndrom

Krankheitsbild

Das Sjögren-Syndrom kann primär idiopathisch oder sekundär im Rahmen einer rheumatoiden Arthritis oder anderer Kollagenosen auftreten. Die Pathogenese des Sjögren-Syndroms besteht in einer überwiegend lymphozytären, chronischen Entzündung der Epithelien exokriner Drüsen, wie beispielsweise der Tränen- und Speicheldrüsen. Klinisch manifestiert sich die Erkrankung durch Beschwerden, die mit Trockenheit von Mund, Augen und anderen Schleimhäuten einhergehen. Zusätzlich ist auch eine Beteiligung der exokrinen Drüsen und Epithelien innerer Organe möglich, insbesondere der Nieren, Lunge und Gallenwege. Weiterhin können Autoimmunphänomene auftreten, die über die Veränderungen an exokrinen Drüsen und Epithelien hinausgehen. Dadurch kann es, über zelluläre und humorale Mechanismen vermittelt, zu einer Vaskulitis oder entzündlichen Erkrankungen des peripheren und zentralen Nervensystems kommen. [58-62] Letztere treten bei etwa 20 % der Patienten mit primärem Sjögren-Syndrom auf. [63]

Außerdem besteht bei dieser Erkrankung eine Assoziation mit der Entwicklung von Lymphomen, die zusammen mit schweren Organbeteiligungen zu den potentiellen Todesursachen zählen. [64]

Die Therapie des Sjögren-Syndroms ist abhängig von Art und Ausmaß des Organbefalls, wobei insgesamt nur ein mäßiger bis schlechter Einfluss immunmodulierender Therapie-

tika auf die glandulären Manifestationen besteht. Die Indikation für den Einsatz von Glukokortikoiden, immunmodulierender Substanzen und zytotoxischer Medikamente, wie Cyclophosphamid besteht überwiegend bei extraglandulären Immunmanifestationen. [65]

Sjögren-Syndrom und Plasmapherese

Auch wenn die American Society for Apheresis das Sjögren-Syndrom in ihren Empfehlungen nicht als Indikation für eine Plasmapheresebehandlung auflistet [4], finden sich dennoch einzelne Fallberichte, in denen der positive Einfluss der Plasmapherese auf spezielle extraglanduläre Manifestationen bei Patienten mit Sjögren-Syndrom beschrieben wird, wie zum Beispiel im Falle einer akuten transversen Myelitis oder eines Hyperviskositätssyndroms. [66, 67]

1.2.5 Antiphospholipidsyndrom

Krankheitsbild

Während bei der Hälfte der Fälle ein primäres Antiphospholipidsyndrom vorliegt, das unabhängig von anderen Erkrankungen auftritt, besteht bei den anderen 50 % ein sekundäres Antiphospholipidsyndrom im Rahmen einer anderen autoimmunen Grunderkrankung. Besonders häufig wird das sekundäre Antiphospholipidsyndrom bei Patienten mit systemischem Lupus erythematodes beobachtet. Beim Antiphospholipidsyndrom kommt es zur Bildung von Autoantikörpern gegen an Phospholipide gebundene Proteine, was zur Komplexbildung mit Gerinnungsfaktoren führt. Folglich ist die Gerinnungsneigung im Blut erhöht und es kommt zur Thrombusbildung. Darüber hinaus spielen die Aktivierung des Komplementsystems und die vermehrte Expression von Adhäsionsproteinen auf Zelloberflächen eine Rolle in der Pathogenese. Im Gegensatz zu thrombotischen Ereignissen anderer Ätiologie kann die Thrombusbildung sowohl im venösen als auch im arteriellen System auftreten. Weiterhin sind häufig untypische Lokalisationen betroffen, wie zum Beispiel die Gefäße von inneren Organen. [23, 24, 68, 69]

Grundsätzlich kann jedes Organ betroffen sein. Außerdem weisen 20 % der Patienten eine Thrombozytopenie auf. Trotz der Thrombozytopenie liegt eine Hyperkoagulabilität vor. Ein weiteres Hauptcharakteristikum des Antiphospholipidsyndroms sind Schwangerschaftskomplikationen mit vermehrtem Auftreten von Aborten, intrauterinem Fruchttod und kindlichen Entwicklungsstörungen. [22, 24, 70]

Von einem katastrophalen Antiphospholipidsyndrom wird gesprochen, wenn mindestens drei verschiedene Lokalisationen innerhalb maximal einer Woche betroffen sind. Das katastrophale Antiphospholipidsyndrom verläuft in bis zu 50 % der Fälle letal. [71]

Der Einsatz von immunsuppressiven Medikamenten ist aufgrund von nicht nachgewiesener Wirksamkeit nicht indiziert. Eine Ausnahme stellt das katastrophale Antiphospholipidsyndrom dar, bei dem der Einsatz von Plasmapherese, Cyclophosphamid und auch einer B-Zell depletierenden Therapie durch den gegen CD20 gerichteten rekombinanten Antikörper Rituximab, beschrieben wird. [71, 72]

Antiphospholipidsyndrom und Plasmapherese

Bei Patienten mit Antiphospholipidsyndrom ist selten eine Plasmapherese indiziert. Jedoch hat sich in Fallbeschreibungen bei Patienten mit schweren Manifestationen des Antiphospholipidsyndroms [73], oder in der Schwangerschaft [74] die Plasmapherese als effektiv herausgestellt. In den 2003 von Asherson et al. veröffentlichten Behandlungsrichtlinien für die Therapie des katastrophalen Antiphospholipidsyndroms wurde bei lebensbedrohlichen Manifestationen ein Plasmaaustausch empfohlen. [71] Es konnte gezeigt werden, dass durch die Kombination von Plasmapherese mit Antikoagulantien, Glukokortikoiden und gegebenenfalls Immunglobulinen 70-80% der Patienten mit katastrophalem Antiphospholipidsyndrom überlebten. [75]

1.3 Mögliche Komplikationen der Plasmapherese

Gefäßzugang

Bereits bei der Anlage eines zentralen Venenkatheters kann es zu Komplikationen kommen. Durch Verletzung der Pleura kann ein Pneumothorax entstehen. Auch sind Blutungen sowie lokale Infektionen im Bereich der Einstichstelle möglich. Der zentrale Venenkatheter stellt eine Eintrittspforte für Erreger dar und geht deshalb potentiell mit einer erhöhten Infektionsrate einher. Darüber hinaus kann es zu einem Verschluss des Kathetersystems kommen. [5, 76, 77]

Antikoagulation

Bei einer Citrat-basierten Antikoagulation besteht die Gefahr einer Citrat-Akkumulation. In der Leber wird Citrat zu Bikarbonat verstoffwechselt und anschließend über die Niere ausgeschieden, weshalb bei einer Leber- oder Niereninsuffizienz das Risiko einer Citrat-Akkumulation erhöht ist. Durch vermehrte Bindung von Calcium-Ionen kann es zu einer Hypocalcämie kommen, die von leichten Symptomen, wie perioralen Parästhesien, bis hin zu schwerwiegenden Komplikationen, wie Herzrhythmusstörungen, führen kann. Durch Entstehung und Kumulation von Bikarbonat kann es zu einer metabolischen Alkalose

kommen. Bei einer Heparin-basierten Antikoagulation stellen vor allem Blutungen und eine Heparin-induzierte Thrombozytopenie (HIT) mögliche Komplikationen dar. [8, 78, 79]

Plasmaersatz

Frischplasma wird aus Spenderblut gewonnen und enthält somit alle nicht-zellulären Blutkomponenten, wie Gerinnungsfaktoren, Immunglobuline und weitere Plasmaproteine. Jedoch besteht beim Einsatz von Frischplasma ein, wenn auch geringes, Infektionsrisiko, insbesondere für virale Erkrankungen, wie Hepatitis B (1 : 205.000 - 488.000) und C (1 : 1.935.000) sowie HIV (1 : 2.135.000). [80]

Außerdem enthält Frischplasma Citrat und erhöht - vor allem bei gleichzeitig Citrat-basierter Antikoagulation - die Gefahr einer Citrat-Akkumulation. Anaphylaktische Reaktionen sind bei der Gabe von Frischplasma häufiger beschrieben, als beim Einsatz von Albuminlösung. Auch wird vermutet, dass die Einnahme von ACE-Hemmern das Risiko einer anaphylaktischen Reaktion erhöht. Eine seltene, aber schwerwiegende Komplikation beim Einsatz von Blutprodukten, wie Frischplasma stellt die Transfusionsassoziierte Lungeninsuffizienz (TRALI) dar. Da Albuminlösung weder Gerinnungsfaktoren, noch Immunglobuline enthält, besteht ein erhöhtes Blutungsrisiko sowie eine erhöhte Infektanfälligkeit. Dieses Risiko ist bei Patienten, die bereits aufgrund ihrer Grunderkrankung oder begleitender immunsuppressiver Therapie immungeschwächt sind, von besonderer Bedeutung. [11, 78, 81]

Beim therapeutischen Plasmaaustausch kann es außerdem zu Blutdruckentgleisungen kommen, insbesondere zu hypotensiven Episoden. Vasovagale Reaktionen sowie ein Volumenverlust durch inadäquaten Plasmaersatz, Flüssigkeitsverschiebungen in andere Kompartimente oder Blutungen, aber auch schwere anaphylaktische Reaktionen und eine Transfusionsassoziierte Lungeninsuffizienz (TRALI) kommen als Ursache in Frage. [78, 82]

2 Fragestellung

Die Indikation zur Plasmapherese bei Autoimmunerkrankungen besteht überwiegend dann, wenn konventionelle Therapiemaßnahmen versagt haben oder die Erkrankung lebenswichtige Organe gefährdet und für den Patienten vital bedrohlich ist. Dies trifft insbesondere für die Erkrankungsgruppe der Kollagenosen zu, bei denen zwar nur in Ausnahmefällen eine Plasmapherese empfohlen wird [4], diese aber eine weitere Therapieoption darstellt. Nachdem es sich um ein invasives Verfahren handelt, muss der Nutzen gegen mögliche Komplikationen abgewogen werden.

Das Patientenkollektiv der bisherigen Studien, die Komplikationen der Plasmapherese untersuchten, bestand aus mehreren Diagnosegruppen, die nur zum Teil Patienten mit Kollagenosen und insbesondere systemischem Lupus erythematodes enthielten. [82-87] Studien, die explizit die möglichen Komplikationen der Plasmapherese bei Kollagenosen untersuchen, existieren bisher jedoch nicht.

Deshalb soll in dieser Arbeit die Sicherheit der Plasmapherese in einem Kollektiv mit Kollagenosen aufgezeigt werden. 396 Sitzungen von 32 Patienten mit einer Kollagenose, die im Zeitraum von 01.01.2005 bis 31.01.2011 in der Abteilung für Nephrologie des Klinikums Rechts der Isar unter standardisierten Bedingungen eine Plasmapherese erhielten, wurden retrospektiv systematisch evaluiert und im Hinblick auf folgende Fragestellungen ausgewertet:

1. Welche Komplikationen treten während der Plasmapherese auf?
2. Wie häufig sind die einzelnen Komplikationen?
3. Lassen sich Einflussfaktoren identifizieren, die das Auftreten von Komplikationen begünstigen?
4. Wie können mögliche Komplikationen frühzeitig erkannt werden und welche Konsequenzen ergeben sich für den klinischen Alltag?

3 Methoden

3.1 Patientenkollektiv

In die Studie wurden konsekutiv alle Patienten eingeschlossen, die im Zeitraum von 01.01.2005 bis 31.01.2011 aufgrund einer Kollagenose in der Abteilung für Nephrologie am Klinikum Rechts der Isar eine Plasmapheresebehandlung erhielten. Hierzu wurden 449 Plasmapherese-Protokolle von 35 Patienten retrospektiv ausgewertet und die Daten in einer Excel-Tabelle dokumentiert. Aufgrund fehlender Datensätze konnten 3 Patienten und 4 einzelne Zyklen nicht in die Studie eingeschlossen werden, sodass für die Auswertung 396 Plasmapherese-Protokolle von insgesamt 32 Patienten berücksichtigt wurden.

3.2 Verfahren und Material

Die Plasmapheresebehandlungen wurden auf der Dialysestation der Abteilung für Nephrologie des Klinikums Rechts der Isar durchgeführt.

Bei der eingesetzten Plasmapherese-Maschine handelte es sich um die Dialyse-Maschine Baxter B11/B14. Hierbei erfolgte die Separation der Blutbestandteile durch den Einsatz des Plasmafilters Plasmaflux P2. Das zu ersetzende Plasmavolumen wurde mit Hilfe der folgenden Formel berechnet:

$$\text{Plasmavolumen (Liter)} = (0,065 \times \text{Körpergewicht in kg}) \times (1 - \text{Hämatokrit (\%/100)})$$

Als Plasmaersatz wurde in den meisten Fällen fresh frozen plasma (Frischplasma, FFP) verwendet. In seltenen Fällen, zum Beispiel beim Auftreten von allergischen Reaktionen, kam alternativ eine mit Albumin 20 % versetzte Elektrolytlösung (1,5 Liter 20 % Albumin pro 3 Liter Elektrolytlösung) zur Anwendung. Als intravenöser Zugang fungierten Shaldonkatheter, Vorhofkatheter, Femoraliskatheter (Shaldon- oder Vorhofkatheter in Femoralisposition) oder arteriovenöse Fisteln. Zur Antikoagulation wurde Citrat oder Heparin verwendet. Die Gerinnungskontrolle erfolgte aus dem Vollblut im Kugelkoagulometer KC4A der Firma Amelung. Die während einer Plasmapherese-Sitzung durchgeführten Blutgasanalysen wurden durch das Analysegerät Rapid-Point 405 der Firma Siemens ausgewertet. Alle weiteren Laborparameter bestimmte das zentrale diagnostische Laboratorium des Klinikums Rechts der Isar.

Blutdruck, Herzfrequenz und EKG im Verlauf der Plasmapherese-Sitzung wurden durch Vitaldatenmonitore erfasst. Blutdruck und Herzfrequenz wurden in regelmäßigen Abständen in die Plasmapherese-Protokolle übertragen. Darüber hinaus wurden außergewöhnliche Ereignisse, wie Blutdruckabfälle, Blutdruckanstiege, Herzrhythmusstörungen, Blutungsereignisse einschließlich der Transfusion von Blut- und Plasmaprodukten, Transfusionszwischenfälle oder allergische Reaktionen in den Plasmapherese-Protokollen dokumentiert.

Zum Ausschluss eines Pneumothorax wurden nach Anlage eines zentralen Katheters Röntgenbilder des Thorax im Institut für diagnostische und interventionelle Radiologie des Klinikums Rechts der Isar aufgenommen und befundet.

3.3 Parameter

Die verschiedenen Parameter wurden durch eine retrospektive Datenerhebung zur Analyse der Risiken einer Plasmapherese-Therapie bei Patienten mit einer Kollagenose erhoben. Dazu wurden die unten aufgeführten Daten anhand von Plasmapherese-Protokollen, Krankenakten und elektronisch gespeicherten Daten (SAP) des Klinikums Rechts der Isar in einer Excel-Tabelle erfasst.

3.3.1 Epidemiologische und krankheitsbezogene Daten

Geschlecht: männlich/weiblich

Alter: Es wurde das Alter bei Beginn der ersten Plasmapheresebehandlung erhoben.

Hauptdiagnose: Diese entspricht der Grunderkrankung des Patienten. Außerdem wurde der Zeitpunkt der Diagnosestellung dokumentiert.

Organbeteiligung: Es wurden die Organe berücksichtigt, die zum Zeitpunkt der jeweiligen Plasmapheresebehandlung von der Grunderkrankung betroffen waren.

Schädigungsausmaß: Irreversible Schädigungen, die nach Diagnosestellung aufgetreten waren, wurden bei Patienten mit systemischem Lupus erythematodes mit dem

Schädigungsindex SLICC (Systemic Lupus International Collaborating Clinics) erfasst. Dieser Score wurde bei Studieneinschluss ermittelt.

Krankheitsaktivität: Bei Patienten mit der Diagnose eines systemischen Lupus erythematoses wurden zusätzlich zwei Scores, der ECLAM (European Consensus Lupus Activity Measurement) und der SLEDAI (Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index) zur Beurteilung der Krankheitsaktivität herangezogen. Beide Scores wurden bei jedem Patienten zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses erhoben.

Kardiovaskuläre Risikofaktoren: Die Anzahl der kardiovaskulären Risikofaktoren wurde ermittelt. Es wurden die Parameter arterielle Hypertonie, Rauchen, Dyslipidämie und Adipositas (mittels Body-Mass-Index) als kardiovaskuläre Risikofaktoren erfasst. Zusätzlich zählten eine bestehende Koronare Herzerkrankung sowie ein abgelaufener Myokardinfarkt als kardiovaskuläre Risikofaktoren.

Medikation: Erfasst wurden Medikamente, die das Herz-Kreislauf-System und den Elektrolythaushalt beeinflussen (ACE-Hemmer, Diuretika, wie Schleifendiuretika oder Hydrochlorothiazid, Betablocker und andere Antihypertensiva), ebenso wie blutverdünnende Medikamente (orale Antikoagulantien, Heparin, heparinähnliche Substanzen und Thrombozytenaggregationshemmer).

Es wurde die vor Beginn der Plasmapherese vorbestehende, die während der Plasmapheresetherapie verabreichte und die nach Plasmapherese weiter gegebene immunmodulierende und immunsuppressive Medikation erfasst. Der Zeitraum „während der Plasmapheresetherapie“ bezieht sich auf die Dauer zwischen dem ersten Zyklustag und eine Woche nach der letzten Plasmapherese-Sitzung. Weiterhin wurde die im Rahmen der Plasmapheresetherapie verabreichte Kumulativdosis an Glukokortikoiden erfasst.

3.3.2 Datenerfassung in Bezug auf die Plasmapherese

Indikation: Die Grunderkrankung, die zum Einsatz der Plasmapheresetherapie führte, wurde dokumentiert. Ebenso wurde dokumentiert, ob die Plasmapheresetherapie aufgrund einer Erstdiagnose, eines erneuten Schubes, als Langzeittherapie oder im Rahmen einer Nierentransplantation eingesetzt wurde.

Zyklen und Sitzungen: Es wurden die Anzahl der einzelnen Sitzungen eines Plasmapherese-Zyklus, die Gesamtdauer eines Zyklus, die Anzahl der Zyklen und die Abstände

zwischen den einzelnen Zyklen erfasst. Ein Zeitraum von 7 Tagen wurde als minimaler Abstand zwischen zwei Zyklen definiert.

Antikoagulation: Die zur extrakorporalen Antikoagulation während der Plasmapherese-Sitzung verwendeten Medikamente (Heparin oder Citrat) wurden dokumentiert.

Kathetersystem: Die verschiedenen Kathetersysteme, die als intravenöser Zugang während der Plasmapherese-Sitzung zum Einsatz kamen, wurden erfasst.

Laborparameter: Es wurden während der Plasmapherese-Sitzung venöse Blutgasmesungen durchgeführt. Die Blutgaswerte vor, während und nach jeder Sitzung wurden dokumentiert. Dabei wurden pH-Wert, Bikarbonat, Base-Excess, Hb-Wert und ionisiertes Calcium jeweils zu Sitzungsbeginn sowie nach Beendigung der Sitzung erfasst. Zusätzlich wurden die minimalen und maximalen Werte des ionisierten Calciums während einer Plasmapherese-Sitzung dokumentiert und ausgewertet. Außerdem wurden die Thrombozytenzahl und der Kreatininwert zu Beginn und Ende eines jeden Plasmapherese-Zyklus ermittelt.

Blutdruck: Es wurden die in den Plasmapherese-Protokollen regelmäßig dokumentierten Blutdruckwerte jeder Plasmapherese-Sitzung erfasst (Tabelle 2).

Initialer Blutdruck	= Blutdruck unmittelbar vor Beginn des Plasmapherese
Maximaler Blutdruckabfall	= Initialer Blutdruck - Minimaler Blutdruck
Maximaler Blutdruckanstieg	= Maximaler Blutdruck - Initialer Blutdruck

Tabelle 2: Definitionen Blutdruck: Definition und Berechnung von initialem Blutdruck und maximalem Blutdruckanstieg und -abfall

3.3.3 Komplikationen

Blutung: Alle während der Plasmapheresebehandlung dokumentierten Blutungen, wurden erfasst. Auch wurden die Lokalisation der Blutung und stattgefundene Interventionen im Zusammenhang mit Blutungsepisoden dokumentiert. Zusätzlich wurde unterschieden, ob die Blutung im Zusammenhang mit der Grunderkrankung auftrat oder unabhängig davon zustande kam.

Thrombosen: Bei Thrombosen im Verlauf eines Plasmapherese-Zyklus wurden venöse und arterielle Thrombosen sowie deren Lokalisation dokumentiert. Weiterhin wurde erfasst, ob es nachvollziehbare Auslöser für diese Ereignisse gab. Zudem wurde festgehalten, ob es in der Vorgeschichte bereits zu einem thrombotischen Ereignis gekommen war.

Blutdruckentgleisungen: Blutdruckwerte, die einen systolischen Wert von 180 mmHg überschritten, wurden als hypertensive Entgleisung, systolische Blutdruckwerte unter 100 mmHg als hypotensive Entgleisung gewertet.

Herzrhythmusstörungen: Die im Rahmen der Herzfrequenzkontrolle durch die Vitaldatenmonitore dokumentierten Herzrhythmusstörungen wurden dokumentiert.

Allergische Reaktionen und Transfusionsassoziierte Komplikationen: Es wurden alle aufgetretenen allergischen Ereignisse während einer Plasmapherese-Sitzung dokumentiert. Diese wurden in lokale und systemische Ereignisse unterteilt. Außerdem wurden alle aufgetretenen Transfusionszwischenfälle erfasst.

Infekte: Es wurden Anzahl und Lokalisation aller Infekte festgehalten, die während eines Plasmapherese-Zyklus oder innerhalb von 4 Wochen nach Beendigung eines Zyklus auftraten. Auch wurden Anzahl und Lokalisation der Infekte erfasst, die bereits vor Therapiebeginn vorlagen. Die Infekte wurden in schwere und leichte Infekte eingeteilt. Zu den schweren Infekten zählten bakterielle und virale Pneumonien, schwere gastrointestinale Infekte und eine Sepsis. Als leichte Infekte wurden unkomplizierte Harnwegsinfekte, Hautinfekte, unkomplizierte Infekte der oberen Atemwege, leichte gastrointestinale Infekte ohne Notwendigkeit einer antibiotischen oder antiviralen Therapie, asymptomatische Bakteriämie sowie Virämien gewertet.

Darüber hinaus wurde dokumentiert, ob es im Rahmen der Plasmapheresebehandlung beispielsweise zu durch die Plasmapherese-Maschinen oder durch FFP übertragenen Infektionen gekommen war. Dazu zählten neu diagnostizierte HIV und Hepatitis Infektionen.

Pneumothorax: Die nach jeder Anlage eines zentralen Katheters angefertigten Röntgenaufnahmen des Thorax wurden hinsichtlich eines Pneumothorax ausgewertet.

Verschluss des Kathetersystems: Hierbei wurden dokumentierte Verschlüsse des zur Plasmapherese verwendeten Kathetersystems erfasst.

Katheterassoziierte Infektionen: Lokalisierte Infektionen im Bereich des intravenösen Zugangs wurden vermerkt.

Folgedialyse: Die im Rahmen des gleichen stationären Aufenthaltes durchgeführten Dialysebehandlungen wurden dokumentiert und ihre Indikation eruiert. Unterschieden wurde, ob die Dialyse im Zusammenhang mit der Grunderkrankung indiziert war, als Folge der Plasmapheresetherapie notwendig wurde oder eine andere Indikation zur Dialysetherapie bestand.

Tod: Hierbei wurden alle Todesfälle mit Datum und Todesursache erfasst, die im Zeitraum von der letzten Sitzung der ersten Plasmapheresetherapie bis Ende September 2013 aufgetreten waren.

3.4 Auswertung und Statistische Methoden

Zur Dokumentation der Daten wurde das Tabellenkalkulationsprogramm Microsoft Excel für Mac 2011 verwendet. Die statistische Analyse erfolgte mit dem Statistikprogramm IBM SPSS Statistics Version 21.

Die Berechnung der Daten wurde mittels absoluter und relativer Häufigkeiten, Mittelwert und Standardabweichung sowie Median mit Minimum und Maximum durchgeführt.

Da es sich bei den kontinuierlichen Werten um abhängige Werte in Bezug auf den einzelnen Patienten oder die einzelne Situation im Rahmen einer Plasmapherese-Sitzung oder eines Plasmapherese-Zyklus handelt, erfolgte die Berechnung statistischer Größen schrittweise wie folgt: [88]

Patient 1	Sitzung 1	}	Mittelwert Zyklus 1	}	Mittelwert Patient 1
	Sitzung 2				
	Sitzung 3				
	Sitzung 1	}	Mittelwert Zyklus 2		
	Sitzung 2				
	Sitzung 3				
Patient 2	Sitzung 1	}	Mittelwert Zyklus 1	}	Mittelwert Patient 2
	Sitzung 2				
	Sitzung 3				
} Mittelwert über alle Patienten					

Tabelle 3: Berechnung statistischer Größen bei abhängigen Werten: Darstellung des Schemas, das zur Berechnung statistischer Größen bei abhängigen Werten eingesetzt wurde am Beispiel der Mittelwertberechnung von 2 Patienten (Erst wurde der Mittelwert über alle Sitzungen eines Zyklus berechnet, anschließend ein Mittelwert über alle Zyklen eines Patienten gebildet. Schließlich konnte ein Mittelwert über alle Patienten berechnet werden.)

Dieses Vorgehen wurde für folgende Parameter gewählt:

- Daten zur Plasmapherese: Anzahl an Zyklen und Sitzungen pro Patient
- Laborwerte: pH-Wert, Bikarbonat, Base-Excess, Hb-Wert, ionisiertes Calcium, Kreatinin und Thrombozyten
- Blutdruckwerte: Initialer Blutdruckwert, Blutdruckabfall und -anstieg

Signifikanzen wurden mit Hilfe des T-Tests für gepaarte und ungepaarte Stichproben berechnet. Dabei wurden Werte $\leq 0,05$ als statistisch signifikant gewertet.

Fehlende Daten wurden nicht in die Berechnung eingeschlossen. Für Häufigkeitsangaben wurde bei der Präsentation der Ergebnisse die Anzahl der Daten angegeben, die in die Auswertung mit einbezogen werden konnten.

Signifikanzen wurden auf drei Nachkommastellen gerundet, Laborwerte auf zwei Nachkommastellen. Die Übrigen Ergebnisse wurden auf eine Nachkommastelle gerundet.

Die Auswertung der erhobenen Parameter erfolgte bezogen auf Patienten, Plasmapherese-Zyklen und -Sitzungen wie folgt:

Patientenbezogen	<ul style="list-style-type: none"> - Alter - Geschlecht - Grunderkrankung - Organbeteiligung - Schädigungsmaß und Krankheitsaktivität - kardiovaskuläre Risikofaktoren - Medikamente: Antihypertensiva, Antikoagulation, Thrombozytenaggregationshemmung - Daten zur Plasmapherese: Anzahl an Zyklen und Sitzungen pro Patient, Abstand zwischen den Zyklen - Blutungen - Thrombosen - Blutdruckentgleisungen - Herzrhythmusstörungen - Allergische Reaktionen und Transfusionsassoziierte Zwischenfälle - Allgemeine Infekte vor und während der Plasmapherese - Pneumothorax - Verschluss des Kathetersystems - Katheterassoziierte Infektionen - Folgedialyse - Todesfälle
Zyklusbezogen	<ul style="list-style-type: none"> - Medikamente: Immunsuppression vor, während und nach dem Zyklus, kumulative Glukokortikoiddosis - Indikationen - Daten zur Plasmapherese: Anzahl der Sitzungen pro Zyklus - Laborwerte: Kreatinin und Thrombozyten - Allgemeine Infekte vor und während der Plasmapherese - Katheterassoziierte Infektionen
Sitzungsbezogen	<ul style="list-style-type: none"> - Antikoagulation während der Plasmapherese - Kathetersystem - Laborwerte: Blutgaswerte, Hämoglobin, ionisiertes Calcium - Blutdruckwerte - Blutungen - Blutdruckentgleisungen - Herzrhythmusstörungen - Allergische Reaktionen - Verschluss des Kathetersystems - Katheterassoziierte Infektionen - Folgedialyse

Tabelle 4: Patienten-, Zyklus- und Sitzungsbezogene Daten: Auflistung der Daten, die bezogen auf Patienten, Zyklen oder Sitzungen ausgewertet wurden

Die Häufigkeit von möglichen Einflussfaktoren auf das Auftreten von Komplikationen während der Plasmapherese wurde mit Hilfe von Kreuztabellen ermittelt (Tabelle 5):

Blutungen	<ul style="list-style-type: none"> - Kathetersystem - Antikoagulation während der Plasmapherese - Vormedikation (Antikoagulation oder Thrombozytenaggregationshemmung) - Thrombozytenzahl - Vorbekannte hämorrhagische Diathese
Thrombosen	<ul style="list-style-type: none"> - Kathetersystem - Grunderkrankung - Organbeteiligung - Antikoagulation während der Plasmapherese
Blutdruckentgleisungen	<ul style="list-style-type: none"> - Initialer Blutdruck - Anzahl der kardiovaskulären Risikofaktoren - Antihypertensive Medikation - ACE-Hemmer
Herzrhythmusstörungen	<ul style="list-style-type: none"> - ionisiertes Calcium vorher, Minimum, Maximum, nachher - Hämoglobin, Kreatinin vorher - Initialer Blutdruck - Maximaler Blutdruckanstieg und -abfall - Antihypertensiva - Anzahl der kardiovaskulären Risikofaktoren - Antikoagulation während der Plasmapherese
Allgemeine Infekte vor Beginn der Plasmapherese	<ul style="list-style-type: none"> - Vorbestehende Immunsuppression - Art der vorbestehenden Immunsuppression - Grunderkrankung
Allgemeine Infekte während der Plasmapherese	<ul style="list-style-type: none"> - Vorbestehende Immunsuppression - Immunsuppression während des Zyklus - Immunsuppression nach dem Zyklus - Art der Immunsuppression vor, während und nach dem Zyklus - Kumulative Glukokortikoiddosis - Grunderkrankung
Verschluss des Kathetersystems	<ul style="list-style-type: none"> - Kathetersystem - Antikoagulation während der Plasmapherese - Grunderkrankung - Anzahl der kardiovaskulären Risikofaktoren
Katheterassoziierte Infektionen	<ul style="list-style-type: none"> - Kathetersystem
Folgedialyse	<ul style="list-style-type: none"> - Blutgaswerte vor und nach der Sitzung - Antikoagulation während der Plasmapherese - Kreatinin vor dem Zyklus

Tabelle 5: Daten zur Erstellung von Kreuztabellen: Daten, die zur Ermittlung von potentiellen Einflussfaktoren auf die Entstehung von Komplikationen mit Hilfe von Kreuztabellen miteinander in Beziehung gesetzt wurden

4 Ergebnisse

4.1 Epidemiologische und krankheitsbezogene Daten

4.1.1 Patientenkollektiv

Es wurden 32 Patienten in die Studie eingeschlossen. Davon waren 25 (78,1 %) Patienten weiblich, 7 (21,9 %) männlich. Das mittlere Alter lag bei $49,5 \pm 16,5$ Jahren und der Altersmedian bei 48 Jahren, wobei der jüngste Patient 21 Jahre alt war. Der älteste Patient wurde im Alter von 84 Jahren plasmapheridiert.

4.1.2 Grunderkrankungen

Epidemiologische Daten zur den Patienten mit verschiedenen Grunderkrankungen wurden erfasst und in folgender Tabelle dargestellt.

Diagnose	Gesamt		männlich		weiblich	
	Anzahl Patienten (%)	Alter in Jahren \pm SD	Anzahl Patienten (%)	Alter in Jahren \pm SD	Anzahl Patienten (%)	Alter in Jahren \pm SD
SLE	16 (50,0)	$40,8 \pm 3,5$	4 (12,5)	$37,3 \pm 8,7$	12 (37,5)	$42,0 \pm 3,8$
DM	3 (9,4)	$50,3 \pm 11,3$	1 (3,1)	$34,0 \pm 0$	2 (6,3)	$58,5 \pm 13,5$
dcScl	5 (15,6)	$64,8 \pm 5,7$	0	-	5 (15,6)	$64,8 \pm 5,7$
lcScl	2 (6,3)	$62,5 \pm 4,5$	0	-	2 (6,3)	$62,5 \pm 4,5$
APS	3 (9,4)	$54,7 \pm 7,8$	1 (3,1)	$41,0 \pm 0$	2 (6,3)	$61,5 \pm 6,5$
Sjögren-Syndrom	1 (3,1)	$79,0 \pm 0$	0	-	1 (3,1)	$79,0 \pm 0$
Unklare Kollagenose	2 (6,3)	$43,5 \pm 3,5$	1 (3,1)	$40,0 \pm 0$	1 (3,1)	$47,0 \pm 0$
Gesamt	32 (100)	$49,5 \pm 2,9$	7 (21,9)	$37,7 \pm 4,7$	25 (78,1)	$52,8 \pm 3,2$

Tabelle 6: Grunderkrankungen: Anzahl und Alter der Patienten mit einer bestimmten Diagnose gesamt und aufgetrennt nach Geschlecht, Prozentangaben bezogen auf das Gesamtkollektiv

4.1.3 Organbeteiligung

Von 31 (96,9 %) Patienten waren Daten in Bezug auf eine Organbeteiligung vorhanden. Eine Patientin mit systemischem Lupus erythematoses in der Schwangerschaft wurde

aufgrund eines kongenitalen Lupus des Fetus einer Plasmapherese unterzogen. Bei diesem Fall lagen keine Daten zur Organbeteiligung vor.

Im Durchschnitt waren bei einem Patienten 3,4 +/- 1,7 Organe von der Grunderkrankung betroffen, wobei auch B-Symptomatik und ein Antiphospholipidsyndrom als Organbeteiligung gewertet wurden. Insgesamt waren bei den Patienten mindestens ein Organ und höchstens 7 Organe beteiligt.

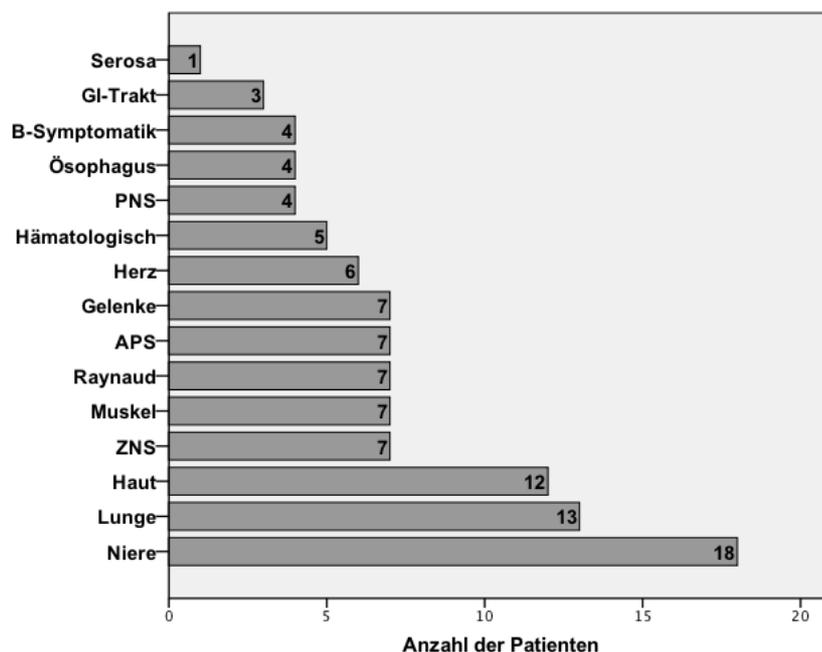


Abbildung 2: Organbeteiligung: Anzahl der Patienten bei denen ein bestimmtes Organ von der Grunderkrankung betroffen war

Die durchschnittliche Beteiligung lebenswichtiger Organe lag bei den Patienten bei 1,6 +/- 1,2 Organen. Dabei wurden Lunge, Herz, Niere, zentrales Nervensystem und das hämatologische System als lebenswichtige Organe gewertet. Maximal waren 4 lebenswichtige Organe bei Patienten betroffen. Bei 6 Patienten war kein lebenswichtiges Organ betroffen. Dabei erhielten 2 dieser Patienten einer Plasmapherese aufgrund einer Perfusionsstörung der unteren Extremität bei APS, weitere 2 Patienten aufgrund schwerer Muskelbeteiligung bei Dermatomyositis. Ein Patient wurde bei Erstdiagnose einer Systemsklerose mit starker Hautbeteiligung plasmapheridiert und ein weiterer Patient bei unklarer Kollagenose mit ausgeprägter Gelenk- und Muskelbeteiligung sowie Raynaud-Symptomatik.

Patient	Geschlecht	<u>L</u>	R	M	Ö	H	S	Z	P	Hä	K	A	G	B	APS	Ser
SYSTEMISCHER LUPUS ERYTHEMATODES																
1	w							X	X	X						
2	w	X					X				X	X	X			
3	w	X						X		X	X					
4	w										X					
5	w							X			X	X				
6	w					X		X		X	X					X
7	w										X					
8	w							X			X					
9	w		X	X			X		X	X	X				X	
10	w										X	X				
11	w										X					
12	m	X									X				X	
13	m	X				X	X			X	X					
14	m					X									X	
15	m										X	X			X	
DERMATOMYOSITIS																
1	w	X	X	X	X											
2	w			X			X							X		
3	m		X	X			X		X			X	X			
DIFFUS-KUTANE-SYSTEMSKLEROSE																
1	w	X	X	X	X	X	X									
2	w	X	X			X	X							X		
3	w	X	X			X	X				X					
4	w						X									
5	w	X					X				X	X				
LIMITIERT-KUTANE-SYSTEMSKLEROSE																
1	w	X			X		X									
2	w	X					X						X			
ANTIPHOSPHOLIPIDSYNDROM																
1	w							X			X				X	
2	w														X	
3	m														X	
SJÖGREN-SYNDROM																
1	w	X						X			X					
UNKLARE KOLLAGENOSE																
1	w	X		X			X		X		X		X			
2	m		X	X								X		X		

Tabelle 7: Organbeteiligung: Beteiligte Organe aufgeschlüsselt nach Geschlecht und Diagnose

L = Lunge, R = Raynaud, M = Muskel, Ö = Ösophagus, H = Herz, S = Haut, Z = Zentrales Nervensystem, P = Peripheres Nervensystem, Hä = Hämatologisch, K = Niere, A = Gelenke, G = Gastrointestinaltrakt, B = B-Symptomatik, APS = Antiphospholipidsyndrom, Ser = Serosa

Lebenswichtige Organe = L, H, Z, Hä, K

4.1.4 Schädigungsmaß und Krankheitsaktivität

Für die Patienten mit Systemischem Lupus wurden Krankheitsaktivitätsindices (SLEDAI und ECLAM) und Schädigungsindices (SLICC) bei Studieneinschluss berechnet. Bei 14 (87,5 %) der 16 Patienten mit der Diagnose eines systemischen Lupus erythematodes lagen Daten zur Berechnung verschiedener Scores vor.

Score	Mittelwert	SD	Median	Minimum	Maximum
SLICC	4,4	1,8	4,0	2,0	8,0
SLEDAI	19,4	10,4	18,0	3,0	46,0
ECLAM	5,1	2,1	4,3	4,0	11,0

Tabelle 8: Scores: SLICC, SLEDAI und ECLAM bei 14 Patienten mit systemischem Lupus erythematodes

4.1.5 Kardiovaskuläre Risikofaktoren

Bei 29 (90,6 %) der 32 Patienten konnte die Anzahl der kardiovaskulären Risikofaktoren evaluiert werden. Die mittlere Anzahl lag bei $1,4 \pm 1,0$ kardiovaskulären Risikofaktoren, wobei bei 26 Patienten (81,3 %) mindestens ein kardiovaskulärer Risikofaktor zu Beginn der Plasmapheresetherapie vorhanden war.

Anzahl der kardiovaskulären Risikofaktoren	Anzahl der Patienten (%)	Mittleres Alter \pm SD in Jahren
0	3 (9,4)	$37,0 \pm 21,2$
1	18 (56,3)	$47,3 \pm 15,4$
2	4 (12,5)	$56,8 \pm 14,2$
3	3 (9,4)	$66,0 \pm 18,5$
4	0 (0)	-
5	1 (3,1)	$62,0 \pm 0$
Keine Daten	3 (9,4)	-
Gesamt	32 (100)	$49,5 \pm 16,5$

Tabelle 9: Kardiovaskuläre Risikofaktoren: Anzahl der kardiovaskulären Risikofaktoren aufgeschlüsselt nach Anzahl der Patienten und mittlerem Alter der Patienten, Prozentangaben bezogen auf das Gesamtkollektiv

4.1.6 Medikation

4.1.6.1 Thrombozytenaggregationshemmung und Antikoagulation

Angaben zu einer vorbestehenden Medikation mit Thrombozytenaggregationshemmern und Antikoagulantien lagen bei 28 (87,5 %) Patienten vor. Niedermolekulare Heparine erhielten die Patienten in prophylaktischer Dosierung.

Medikation		Anzahl der Patienten (%)
Thrombozytenaggregationshemmer		5 (15,6)
Antikoagulantien	Orale Antikoagulantien	2 (6,3)
	Niedermolekulare Heparine	3 (9,4)
	Orale Antikoagulantien und niedermolekulare Heparine	2 (6,3)
Thrombozytenaggregationshemmer und Antikoagulantien		3 (9,4)
Keine		13 (40,6)
Keine Daten		4 (12,5)
Gesamt		32 (100)

Tabelle 10: Thrombozytenaggregationshemmung und Antikoagulation: Anzahl der Patienten die Thrombozytenaggregationshemmer, Antikoagulantien oder Kombinationen der Medikamente einnahmen (Die Antikoagulantien wurden aufgeschlüsselt in orale Antikoagulation und niedermolekulare Heparine), Prozentangaben bezogen auf das Gesamtkollektiv

4.1.6.2 Antihypertensive Medikation

Daten zur antihypertensiven Medikation waren bei 28 (87,5 %) Patienten vorhanden. Im Durchschnitt wurden $2,1 \pm 1,3$ antihypertensive Medikamente eingenommen.

Anzahl der antihypertensiven Medikamente	Anzahl der Patienten (%)
0	4 (12,5)
1	5 (15,6)
2	6 (18,8)
3	9 (28,1)
4	4 (12,5)
Keine Daten	4 (12,5)
Gesamt	32 (100)

Tabelle 11: Anzahl der antihypertensiven Medikamente: Anzahl der Patienten die eine bestimmte Anzahl antihypertensiver Medikamente einnahmen, Prozentangaben bezogen auf das Gesamtkollektiv

Medikation	Anzahl der Patienten (%)
ACE-Hemmer	13 (40,6)
Diuretika	16 (50,0)
Betablocker	15 (46,9)
Andere Antihypertensiva	16 (50,0)

Tabelle 12: Art der antihypertensiven Medikation: Anzahl der Patienten die eine bestimmte Medikamentengruppe der Antihypertensiva einnahm

4.1.6.3 Immunsuppression

Die Immunsuppression der Patienten wurde pro Patient erfasst und zusätzlich nach Plasmapherese-Zyklen aufgeschlüsselt, um die Intensität der begleitenden Immunsuppression pro Zyklus erfassen zu können. Für die Auswertung, wie viele Patienten eine Immunsuppression vor, während und nach dem Plasmapherese-Zyklus erhielten, waren jeweils von 55 (96,5 %), 57 (100 %) und 56 (98,2 %) Zyklen Daten vorhanden.

Immunsuppression	Anzahl der Zyklen (%)	Anzahl der Patienten (%)
Vor dem Plasmapherese-Zyklus	39 (68,4)	20 (62,5)
Während des Plasmapherese-Zyklus	56 (98,2)	31 (96,9)
Nach dem Plasmapheresezyklus	54 (94,7)	30 (93,8)

Tabelle 13: Immunsuppression: Anzahl der Zyklen und Patienten die vor, während und nach dem Plasmapherese-Zyklus eine Immunsuppression erhalten haben, Prozentangaben bezogen auf die Gesamtzahl der Zyklen bzw. das Gesamtkollektiv

Um die Art der Immunsuppression genauer zu klassifizieren wurden die Immunsuppressiva in die Gruppen Glukokortikoide, Disease modifying antirheumatic drugs (DMARDs) und intravenös verabreichte Substanzen eingeteilt.

Gruppe	Immunsuppressiva
Glukokortikoide	Glukokortikoide
DMARDs	Methotrexat, Azathioprin, Leflunomid, Ciclosporin A, Mycophenolat-Mofetil, Tacrolimus
Intravenös verabreichte Substanzen	Rituximab, Cyclophosphamid, intravenöse Immunglobuline

Tabelle 14: Gruppeneinteilung der Immunsuppressiva: Medikamente, die einer bestimmten Immunsuppressiva-Gruppe zugeordnet wurden

Immunsuppression vor dem Plasmapherese-Zyklus

In 39 (68,4 %) Zyklen bestand bereits **vor** Beginn eines Plasmapherese-Zyklus eine Immunsuppression aufgrund einer etablierten Vordiagnose. Durchschnittlich nahm ein Patient vor dem Plasmapherese-Zyklus $1,1 \pm 1,1$ immunsuppressive Medikamente. Dabei wurde auch eine eventuelle Therapie mit Glukokortikoiden berücksichtigt.

Anzahl der immunsuppressiven Medikamente vor dem Plasmapherese-Zyklus	Anzahl der Zyklen (%)
0	16 (28,1)
1	18 (31,6)
2	15 (26,3)
3	5 (8,8)
4	1 (1,8)
Keine Daten	2 (3,5)
Gesamt	57(100)

Tabelle 15: Anzahl Immunsuppressiva vor dem Plasmapherese-Zyklus: Anzahl der Zyklen, vor denen eine bestimmte Anzahl immunsuppressiver Medikamente eingenommen wurde, Prozentangaben bezogen auf die Gesamtzahl der Zyklen

In den 16 (28,1 %) Zyklen, bei denen keine Immunsuppression vorbestand, wurde in 10 Zyklen zeitgleich die Erstdiagnose der Erkrankung gestellt. Bei den übrigen 6 dieser 16 Zyklen befanden sich die Patienten in Remission oder nahmen die Medikamente aufgrund von mangelnder Compliance nicht ein.

Die Indikationen der Plasmapherese-Zyklen bei Patienten ohne Immunsuppression zum Beginn des Zyklus sind in Tabelle 16 dargestellt:

Indikation der Plasmapherese	Anzahl der Zyklen ohne Immunsuppression vor dem Plasmapherese-Zyklus
Erstdiagnose	10
Erneuter Schub der Grunderkrankung	3
Plasmapherese als Langzeittherapie	2
Nierentransplantation	1
Gesamt	16

Tabelle 16: Indikation ohne vorbestehende Immunsuppression: Anzahl der Zyklen ohne vorbestehende Immunsuppression bezogen auf die Indikation

Folgendes Kreisdiagramm gibt einen Überblick über die Art der immunsuppressiven Therapie **vor** den Plasmapherese-Zyklen:

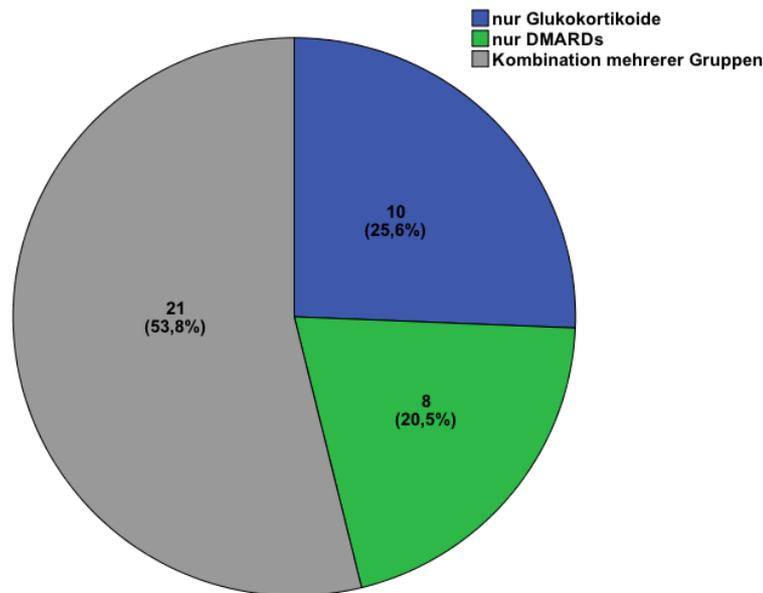


Abbildung 3: Immunsuppression vor dem Plasmapherese-Zyklus: Art der Immunsuppression bei den Patienten, bei denen vor Beginn des jeweiligen Plasmapherese-Zyklus eine Immunsuppression bestand (Gruppeneinteilung der Immunsuppressiva in Tabelle 14), Prozentangaben bezogen auf die 39 Zyklen mit vorbestehender Immunsuppression

Immunsuppression während des Plasmapherese-Zyklus

In 56 (98,2 %) Zyklen wurde **während** des Plasmapherese-Zyklus eine immunsuppressive Therapie durchgeführt. Dieser Zeitraum erstreckt sich von der ersten Zyklussitzung bis eine Woche nach Abschluss des Zyklus. Im Mittel erhielt ein Patient $1,70 \pm 0,7$ Immunsuppressiva während eines Zyklus. Dabei wurde auch eine Therapie mit Glukokortikoiden berücksichtigt.

Anzahl der immunsuppressiven Medikamente während des Plasmapherese-Zyklus	Anzahl der Zyklen (%)
0	1 (1,8)
1	20 (35,1)
2	32 (56,1)
3	3 (5,3)
4	1 (1,8)
Gesamt	57 (100)

Tabelle 17: Anzahl der Immunsuppressiva während des Plasmapherese-Zyklus: Anzahl der Zyklen, während derer eine bestimmte Anzahl immunsuppressiver Medikamente eingenommen wurde, Prozentangaben bezogen auf die Gesamtzahl der Zyklen

Bei einem (1,8 %) Zyklus wurde während des Plasmapherese-Zyklus außerhalb der Plasmapherese keine immunsuppressive Therapie, auch nicht mit Glukokortikoiden, eingesetzt. Es handelt sich hierbei um die Patientin, die aufgrund eines kongenitalen Lupus erythematodes des Fetus mit Herzblock bei SS-A-Antikörpern eine Plasmapherese erhielt.

Folgendes Kreisdiagramm gibt einen Überblick über die Art der immunsuppressiven Therapie **während** des Plasmapherese-Zyklus:

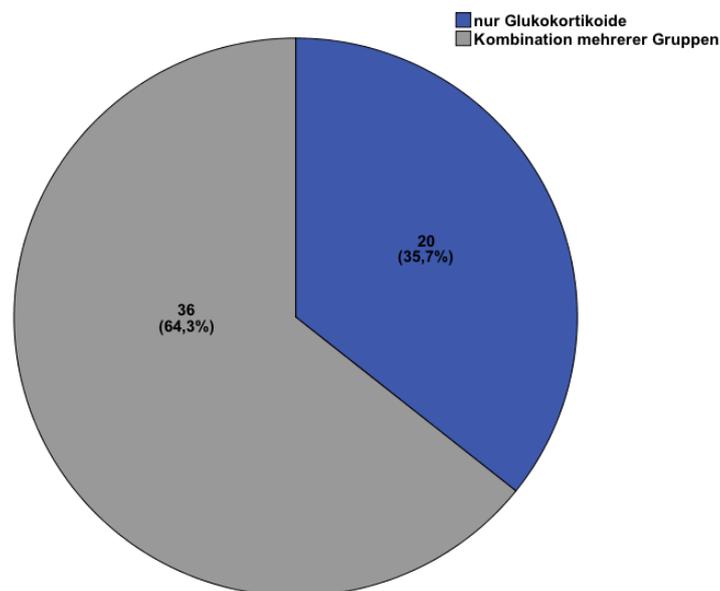


Abbildung 4: Immunsuppression während des Plasmapherese-Zyklus: Art der Immunsuppression bei den Patienten, bei denen während des jeweiligen Plasmapherese-Zyklus eine Immunsuppression erfolgte (Gruppeneinteilung der Immunsuppressiva in Tabelle 14), Prozentangaben bezogen auf die 56 Zyklen mit Immunsuppression während des Zyklus

Die durchschnittliche kumulative Dosis an Glukokortikoiden wurde unter Einbeziehung der 56 (98,2 %) Zyklen berechnet, in denen eine Glukokortikoid-Therapie erfolgte. Hierbei wurden sämtliche während eines Plasmapherese-Zyklus zugeführten Glukokortikoide (oral und intravenös) berücksichtigt.

	Mittelwert	SD	Median	Minimum	Maximum
Glukokortikoide in mg	1866	1876	1250	500	13250

Tabelle 18: Kumulative Glukokortikoiddosis insgesamt: Statistische Auswertung der kumulativen Glukokortikoiddosis in mg insgesamt

Zusätzlich wurde die durchschnittliche kumulative Dosis unter Ausschluss der Patienten berechnet, die Plasmapherese als Langzeittherapie erhielten. Die Ergebnisse der nach Ausschluss übrigen 46 (80,7 %) Zyklen zeigt folgende Tabelle:

	Mittelwert	SD	Median	Minimum	Maximum
Glukokortikoide in mg	1663	881	1250	500	4750

Tabelle 19: Kumulative Glukokortikoiddosis ohne Langzeittherapie-Patienten: Statistische Auswertung der kumulativen Glukokortikoiddosis in mg unter Ausschluss der Langzeittherapie-Patienten

Immunsuppression nach dem Plasmapherese-Zyklus

Nach 54 (94,7 %) Plasmapherese-Zyklen bekamen die Patienten eine anschließende immunsuppressive Therapie. Im Durchschnitt wurde ein Patient nach dem Zyklus mit $1,3 \pm 0,7$ immunsuppressiven Medikamenten behandelt. Auch hier wurde eine Therapie mit Glukokortikoiden berücksichtigt. Es wurde ein Zeithorizont von 4 Wochen nach Ende der Plasmapheresetherapie beachtet.

Anzahl der immunsuppressiven Medikamente nach dem Plasmapherese-Zyklus	Anzahl der Zyklen (%)
0	2 (3,5)
1	24 (42,1)
2	26 (45,6)
3	4 (7,0)
Keine Daten	1 (1,8)
Gesamt	57 (100)

Tabelle 20: Anzahl der Immunsuppressiva nach dem Plasmapherese-Zyklus: Anzahl der Zyklen, nach denen eine bestimmte Anzahl immunsuppressiver Medikamente eingenommen wurde, Prozentangaben bezogen auf die Gesamtzahl der Zyklen

Die Patientin, die aufgrund eines kongenitalen Lupus erythematodes des Feten mit Herzblock bei SS-A-Antikörpern eine Plasmapherese erhielt, bekam nach dem Zyklus keine immunsuppressiven Medikamente. Auch ein Patient mit APS nahm nach der Plasmapherese keine immunsuppressiven Medikamente mehr ein. Eine Patientin mit diffus-kutaner Systemsklerose erhielt nach dem Plasmapherese-Zyklus nur Rituximab (Gruppe: intravenöse Substanz).

Folgendes Kreisdiagramm gibt einen Überblick über die Art der immunsuppressiven Therapie **nach** dem Plasmapherese-Zyklus:

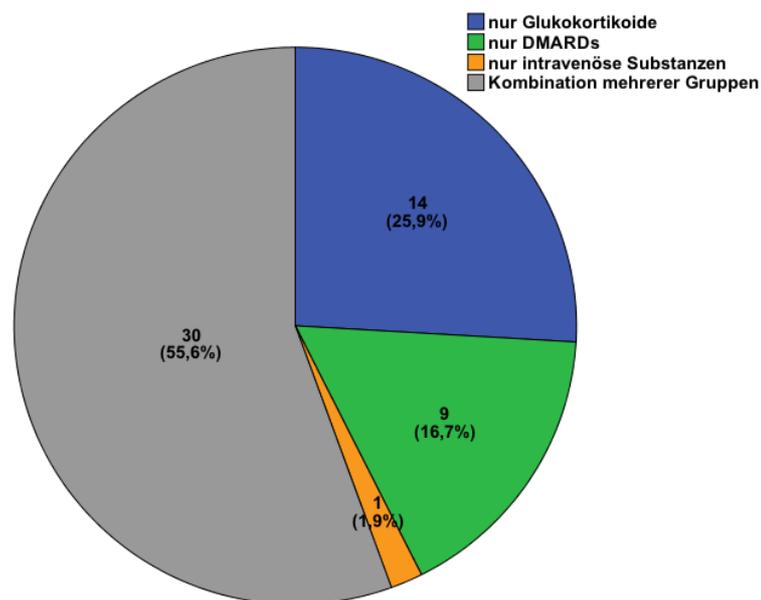


Abbildung 5: Immunsuppression nach dem Plasmapherese-Zyklus: Art der Immunsuppression nach dem jeweiligen Plasmapherese-Zyklus (Gruppeneinteilung der Immunsuppressiva in Tabelle 14), Prozentangaben bezogen auf die 54 Zyklen mit Immunsuppression nach dem Zyklus

4.2 Plasmapherese

Es wurden 396 Plasmapherese-Protokolle verteilt auf 57 Zyklen von insgesamt 32 Patienten ausgewertet.

4.2.1 Indikationen

Im Folgenden werden die Indikationen der Plasmapherese grafisch dargestellt.

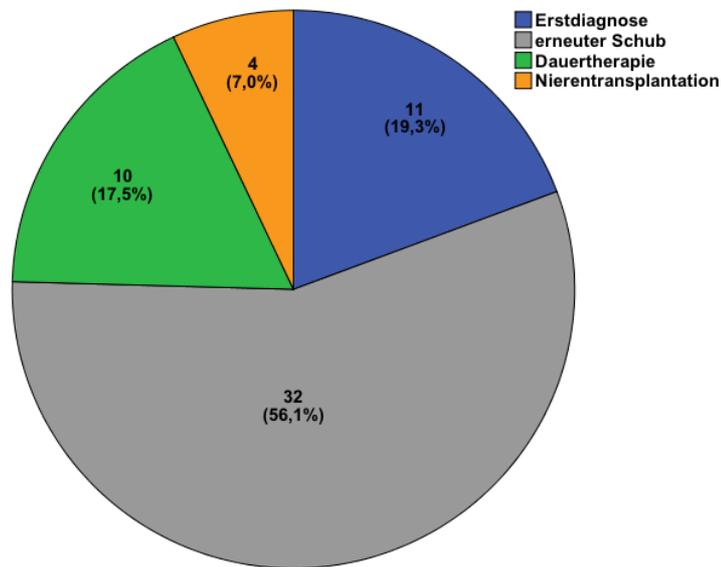


Abbildung 6: Indikationen: Anzahl der Zyklen, die aufgrund einer bestimmten Indikation durchgeführt wurden (Dauertherapie = Langzeittherapie)

Die Diagnosen der Patienten, bei denen die Indikation zur Plasmapherese gestellt wurde, zeigt folgende Tabelle.

Diagnose	Indikation			
	Erstdiagnose (%)	Erneuter Schub (%)	Langzeittherapie (%)	Nierentransplantation (%)
SLE	5 (45,4)	9 (50,0)	1 (33,3)	2 (100)
DM	1 (9,1)	3 (16,7)	0	0
dcScl	3 (27,3)	2 (11,1)	0	0
lcScl	0	2 (11,1)	0	0
APS	1 (9,1)	1 (5,6)	1 (33,3)	0
Sjögren-Syndrom	1 (9,1)	0	0	0
Unklare Kollagenose	0	1 (5,6)	1 (33,3)	0
Gesamt	11 (100)	18 (100)	3 (100)	2 (100)

Tabelle 21: Indikationen: Anzahl der Patienten, die aufgrund einer bestimmten Indikation eine Plasmapherese erhielten, aufgeschlüsselt nach Diagnosen

Erstdiagnose

Die Indikation zu Plasmapherese wurde in 11 (19,3 %) Zyklen verteilt auf 11 (34,4 %) Patienten im Rahmen der Erstdiagnose gestellt. Dabei erhielt jeder Patient einen Zyklus.

Erneuter Schub

2 (6,3 %) von 32 Patienten wurden nach Plasmapherese bei Erstdiagnose ein weiteres Mal und zusätzliche 16 (50,0 %) Patienten erstmalig aufgrund eines erneuten Krankheits-schubes einer bereits diagnostizierten Kollagenose plasmapheridiert.

Dabei wurden 10 Patienten einem Zyklus unterzogen, 3 Patienten erhielten 2 Zyklen, 4 Patienten 3 Zyklen und ein Patient 4 Zyklen. Somit wurden aufgrund eines erneuten Schubes 32 (56,1 %) Zyklen verteilt auf 18 (56,3 %) Patienten durchgeführt.

Langzeittherapie

Bei 3 (9,4 %) Patienten wurde die Plasmapherese als Langzeittherapie eingesetzt. Insgesamt 10 (17,5 %) Zyklen wurden im Rahmen einer Langzeittherapie durchgeführt. Dabei erhielt ein Patient mit einem Antiphospholipidsyndrom einen Zyklus mit 50 Sitzungen und ein anderer Patient mit einem systemischen Lupus erythematodes einen Zyklus mit 25 Sitzungen. Der dritte Patient mit einer unklaren Kollagenose erhielt 8 Zyklen mit insgesamt 34 Sitzungen.

Nierentransplantation

Eine Lebend-Nierentransplantation stellte in insgesamt 4 (7,0 %) Zyklen verteilt auf 2 (6,3 %) Patienten die Indikation zur Plasmapheresetherapie dar. Beide Patienten erhielten jeweils 2 Zyklen.

Bei beiden Patienten handelte es sich um eine Nierentransplantation aufgrund einer Niereninsuffizienz bei systemischen Lupus erythematoses.

4.2.2 Zyklen und Sitzungen

Die Verteilung von Zyklen und Sitzungen auf die Patienten sowie die durchschnittliche Sitzungszahl pro Zyklus und die Abstände zwischen den einzelnen Zyklen werden in folgender Tabelle dargestellt.

	Mittelwert \pm SD	Median	Minimum	Maximum
Anzahl Zyklen/Patient	1,8 \pm 1,4	1,0	1,0	8,0
Anzahl Sitzungen/Patient	12,4 \pm 11,0	9,0	3,0	50,0
Anzahl Sitzungen/Zyklus	7,9 \pm 8,7	5,0	3,0	50,0
Abstand der Zyklen in Tagen	56,7 \pm 68,2	30,0	8,0	270,0

Tabelle 22: Daten zur Plasmapherese insgesamt: Anzahl der Zyklen und Sitzungen pro Patient und die Anzahl der Sitzungen pro Zyklus sowie der Abstand der Zyklen in Tagen für alle 13 (40,6 %) Patienten, die mehr als einen Zyklus erhielten

19 (57,6 %) Patienten erhielten nur einen Plasmapherese-Zyklus. Ein Patient, bei dem die Plasmapheresetherapie als Langzeittherapie eingesetzt wurde, wurde über 8 Zyklen plasmapheridiert. Bei diesem Patienten betrug der mittlere Abstand zwischen zwei Zyklen $25,9 \pm 21,9$ Tage mit einem minimalen Abstand der Zyklen von 7 Tagen und einem maximalen Abstand von 88 Tagen.

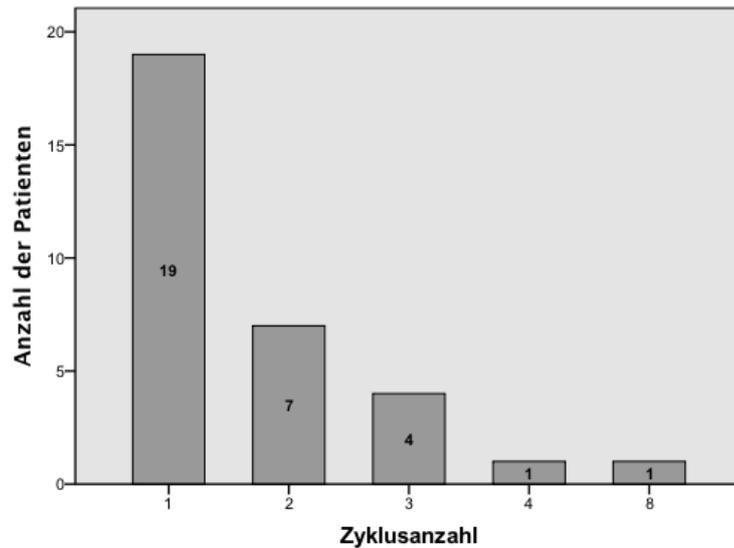


Abbildung 7: Zyklusanzahl der Patienten insgesamt: Anzahl der Patienten, die eine bestimmte Anzahl an Zyklen erhielten

Berücksichtigt man die 3 (9,4 %) Patienten, bei denen die Plasmapherese als Dauertherapie durchgeführt wurde nicht, ergeben sich für das restliche Kollektiv folgende Werte:

	Mittelwert ± SD	Median	Minimum	Maximum
Anzahl Zyklen/Patient	1,6 ± 0,9	1,0	1,0	4,0
Anzahl Sitzungen/Patient	9,9 ± 7,4	8,0	3,0	33,0
Anzahl Sitzungen/Zyklus	6,0 ± 2,6	5,0	3,0	12,0
Abstand der Zyklen in Tagen	66,2 ± 77,5	36,0	8,0	270,0

Tabelle 23: Daten zur Plasmapherese ohne Langzeittherapie-Patienten: Anzahl der Zyklen und Sitzungen pro Patient und die Anzahl der Sitzungen pro Zyklus sowie der Abstand der Zyklen in Tagen für alle 11 (31,3 %) Patienten ohne Langzeittherapie, die mehr als einen Zyklus erhielten

4.2.3 Antikoagulation während Plasmapherese

Die Antikoagulation während der Plasmapherese erfolgte mit Citrat oder mit unfraktioniertem Heparin.

Antikoagulation	Anzahl der Sitzungen (%)
Citrat	227 (57,3)
Heparin	169 (42,7)
Gesamt	396 (100)

Tabelle 24: Antikoagulation während der Plasmapherese: Anzahl der Sitzungen, in denen eine Citrat- oder Heparin-basierte Antikoagulation durchgeführt wurde

4.2.4 Kathetersystem

In der Mehrzahl der Sitzungen wurden die Patienten über einen Shaldonkatheter plasmapheriert. Bei einigen Patienten mit vorbestehender Dialysepflicht war bereits ein intravenöser Zugang in Form einer arteriovenösen Fistel vorhanden, der auch zur Plasmapherese genutzt werden konnte. Auch andere Kathetersysteme, wie Vorhofkatheter sowie Femoraliskatheter (Shaldon- oder Vorhofkatheter in Femoralisposition) kamen zum Einsatz, meist aufgrund eines Verschlusses des zuvor angewandten Kathetersystems.

Kathetersystem	Anzahl der Sitzungen (%)
Shaldonkatheter	297 (75,0)
Arteriovenöse Fistel	40 (10,1)
Vorhofkatheter	41 (10,4)
Femoraliskatheter	18 (4,5)
Gesamt	396 (100)

Tabelle 25: Kathetersystem: Anzahl der Sitzungen, in denen ein bestimmtes Kathetersystem verwendet wurde

25 (78,1 %) Patienten erhielten ihre Plasmapherese ausschließlich über einen Shaldonkatheter. 2 (6,3 %) Patienten wurden ausschließlich über arteriovenöse Fisteln plasmapheriert. 5 (15,6 %) Patienten hatten in verschiedenen Sitzungen verschiedene Katheter:

Patient 1: Shaldonkatheter, Vorhofkatheter und arteriovenöser Fistel

Patient 2: Shaldonkatheter und Vorhofkatheter

Patient 3: Shaldonkatheter, Vorhofkatheter und Femoraliskatheter

Patient 4: Vorhofkatheter und Femoraliskatheter

Patient 5: Shaldonkatheter und arteriovenöse Fistel

4.2.5 Laborparameter

4.2.5.1 Normwerte

Folgende Tabelle präsentiert die für die Auswertung relevanten Normwerte der verschiedenen Laborparameter.

Laborwert	Normwert
pH-Wert	7,37 bis 7,45
Bikarbonat (mmol/l)	20 bis 27
Base Excess	-2 bis +3
Calcium ionisiert (mmol/l)	1,15 bis 1,32
Hämoglobin (g/dl)	14 bis 18
Kreatinin (mg/dl)	0,7 bis 1,3
Thrombozyten (Tsd./ μ l)	150 bis 450

Tabelle 26: Normwerte: Für die Laborparameter übliche Normwerte mit entsprechender Einheit des zentralen diagnostischen Laboratoriums des Klinikums Rechts der Isar

4.2.5.2 Blutgaswerte, Hämoglobin und ionisiertes Calcium

Die während der Plasmapherese-Sitzungen durch Blutgasanalysen ermittelten Laborwerte lassen sich der folgenden Tabelle entnehmen. Hierbei handelt es sich jeweils um den Wert vor und nach einer Sitzung.

Für die Werte vor und nach einer Sitzung ergaben sich lediglich für den pH-Wert, Bikarbonat und Base-Excess signifikante Unterschiede ($p \leq 0,05$). Bei Calcium- und Hämoglobin-Werten waren die Unterschiede vor und nach einer Sitzung nicht signifikant.

Laborwert		Mittelwert \pm SD	Median	Minimum	Maximum	Verfügbare Sitzungen von 396 (%)	p-Wert
pH-Wert	vorher	7,42 \pm 0,03	7,42	7,38	7,49	380 (96,0)	0,006*
	nachher	7,44 \pm 0,03	7,44	7,35	7,49	330 (83,3)	
Bikarbonat (mmol/l)	vorher	28,35 \pm 3,19	27,21	24,46	38,48	380 (96,0)	0,000*
	nachher	31,13 \pm 3,57	31,21	25,66	42,05	329 (83,1)	
Base Excess	vorher	3,62 \pm 2,92	2,76	0,22	13,78	380 (96,0)	0,000*
	nachher	6,11 \pm 2,97	5,34	1,76	16,22	328 (82,8)	
Hämoglobin (g/dl)	vorher	10,38 \pm 1,18	10,23	7,63	12,93	299 (75,5)	0,096
	nachher	10,54 \pm 1,36	10,45	7,10	13,10	222 (56,1)	
Calcium ionisiert (mmol/l)	vorher	1,11 \pm 0,06	1,11	0,96	1,29	391 (98,7)	0,092
	nachher	1,07 \pm 0,15	1,06	0,78	1,60	379 (95,7)	

Tabelle 27: Blutgaswerte, Hämoglobin und ionisiertes Calcium: Statistische Auswertung der genannten Parameter unter Angabe der in die Auswertung einbezogenen Sitzungen von der Gesamtsitzungszahl 396 (Die Signifikanzen der vorher-nachher Differenzen wurden mittels T-Test für verbundene Stichproben berechnet. * signifikant ($p \leq 0,05$))

Blutgaswerte und Hämoglobin unter Citrat- und Heparin-Antikoagulation

Die in den Blutgasanalysen ermittelten Laborwerte wurden für zudem getrennt für Patienten mit Citrat-Antikoagulation (227 Sitzungen) und Patienten mit Heparin-Antikoagulation (169 Sitzungen) ausgewertet.

Für die Werte vor und nach einer Sitzung bei Patienten mit Citrat-Antikoagulation ergaben sich hierbei für Bikarbonat und Base-Excess signifikante Unterschiede ($p \leq 0,05$).

Laborwert		Mittelwert ± SD	Median	Minimum	Maximum	Verfügbare Sitzungen von 227 (%)	p-Wert
pH-Wert	vorher	7,43 ± 0,03	7,42	7,38	7,49	223 (98,2)	0,872
	nachher	7,43 ± 0,04	7,44	7,30	7,49	221 (97,4)	
Bikarbonat (mmol/l)	vorher	28,73 ± 3,63	28,48	22,32	39,70	223 (98,2)	0,000*
	nachher	31,31 ± 3,85	31,23	24,88	43,32	221 (97,4)	
Base Excess	vorher	3,99 ± 3,37	3,49	-1,58	15,33	223 (98,2)	0,000*
	nachher	6,20 ± 3,31	5,58	0,96	17,28	220 (96,9)	
Hämoglobin (g/dl)	vorher	10,16 ± 1,05	10,24	7,63	12,14	198 (87,2)	0,168
	nachher	10,35 ± 1,35	10,27	7,10	13,10	160 (70,5)	

Tabelle 28: Blutgaswerte und Hämoglobin bei Citrat-Antikoagulation: Statistische Auswertung der genannten Parameter unter Angabe der in die Auswertung einbezogenen Sitzungen von der Gesamtsitzungszahl 227 (Die Signifikanzen der vorher-nachher Differenzen wurden mittels T-Test für verbundene Stichproben berechnet. * signifikant ($p \leq 0,05$))

Für die Werte vor und nach einer Sitzung bei Patienten mit Heparin-Antikoagulation ergaben sich für den pH-Wert, Bikarbonat und Base-Excess signifikante Unterschiede ($p \leq 0,05$).

Laborwert		Mittelwert ± SD	Median	Minimum	Maximum	Verfügbare Sitzungen von 169 (%)	p-Wert
pH-Wert	vorher	7,42 ± 0,03	7,41	7,38	7,48	157 (92,9)	0,000*
	nachher	7,44 ± 0,03	7,45	7,39	7,49	109 (64,5)	
Bikarbonat (mmol/l)	vorher	27,70 ± 4,76	26,90	19,20	37,57	157 (92,9)	0,039*
	nachher	31,39 ± 5,02	28,83	25,88	41,20	108 (63,9)	
Base Excess	vorher	3,78 ± 3,57	2,13	0,42	10,70	157 (92,9)	0,001*
	nachher	6,43 ± 4,21	4,70	2,57	15,30	108 (63,9)	
Hämoglobin (g/dl)	vorher	11,07 ± 1,11	10,40	9,85	12,93	101 (59,8)	0,669
	nachher	11,01 ± 1,25	10,51	9,50	12,77	62 (36,7)	

Tabelle 29: Blutgaswerte und Hämoglobin bei Heparin-Antikoagulation: Statistische Auswertung der genannten Parameter unter Angabe der in die Auswertung einbezogenen Sitzungen von der Gesamtsitzungszahl 169 (Die Signifikanzen der vorher-nachher Differenzen wurden mittels T-Test für verbundene Stichproben berechnet. * signifikant ($p \leq 0,05$))

Der Unterschied der Blutgaswerte und des Hämoglobins unter Citrat- und Heparin-Antikoagulation wurde auf statistische Signifikanz getestet. Dabei ergab sich lediglich für den Hämoglobin-Wert vor einer Plasmapheresesitzung ein signifikanter Unterschied ($p \leq 0,05$) zwischen Citrat- und Heparin-Antikoagulation. Für die restlichen Werte war kein signifikanter Unterschied ($p > 0,05$) zu erkennen.

Laborwert		Mittelwert Citrat	Mittelwert Heparin	p-Wert
pH-Wert	vorher	7,43	7,42	0,214
	nachher	7,42	7,44	0,290
Bikarbonat (mmol/l)	vorher	28,73	27,70	0,453
	nachher	31,31	31,39	0,957
Base Excess	vorher	3,99	3,78	0,866
	nachher	6,20	6,43	0,853
Hämoglobin (g/dl)	vorher	10,16	11,07	0,017*
	nachher	10,36	11,01	0,199

Tabelle 30: Blutgaswerte und Hämoglobin unter Citrat- und Heparin-Antikoagulation: Statistischer Vergleich von Mittelwerten der genannten Parameter bei Citrat-Antikoagulation und Heparin-Antikoagulation (Die Signifikanzen der Differenzen von Mittelwerten unter der jeweiligen Antikoagulation wurden mittels T-Test für verbundene Stichproben berechnet. * signifikant ($p \leq 0,05$))

4.2.5.3 Verlaufswerte ionisiertes Calcium

Für ionisiertes Calcium wurden außerdem der minimale Wert und der maximale Wert einer Sitzung dokumentiert, um eine Vorstellung über die Schwankungsbreite innerhalb einer Sitzung zu bekommen. Der Unterschied der Werte von ionisiertem Calcium vorher und ionisiertem Calcium nachher war, wie bereits erwähnt, nicht statistisch signifikant ($p > 0,05$). Die übrigen Vergleiche zwischen:

- ionisiertem Calcium vor Plasmapherese und minimalem ionisiertem Calcium
- ionisiertem Calcium vor Plasmapherese und maximalem Calcium
- minimalem und maximalem ionisiertem Calcium
- minimalem ionisiertem Calcium und ionisiertem Calcium nach Plasmapherese
- maximalem ionisiertem Calcium und ionisiertem Calcium nach Plasmapherese

zeigten jedoch einen signifikanten Unterschied ($p \leq 0,05$).

Calcium ionisiert (mmol/l)	Mittelwert \pm SD	Median	Minimum	Maximum	Gültig von 396 Sitzungen (%)
Vorher	1,11 \pm 0,06	1,11	0,96	1,29	391 (98,7)
Minimum	0,83 \pm 0,19	0,89	0,44	1,14	377 (95,2)
Maximum	1,17 \pm 0,12	1,14	1,04	1,74	377 (95,2)
Nachher	1,07 \pm 0,15	1,06	0,78	1,60	379 (95,7)

Tabelle 31: Verlaufswerte ionisiertes Calcium: Statistische Auswertung der Verlaufswerte des ionisierten Calciums unter Angabe der in die Auswertung einbezogenen Sitzungen

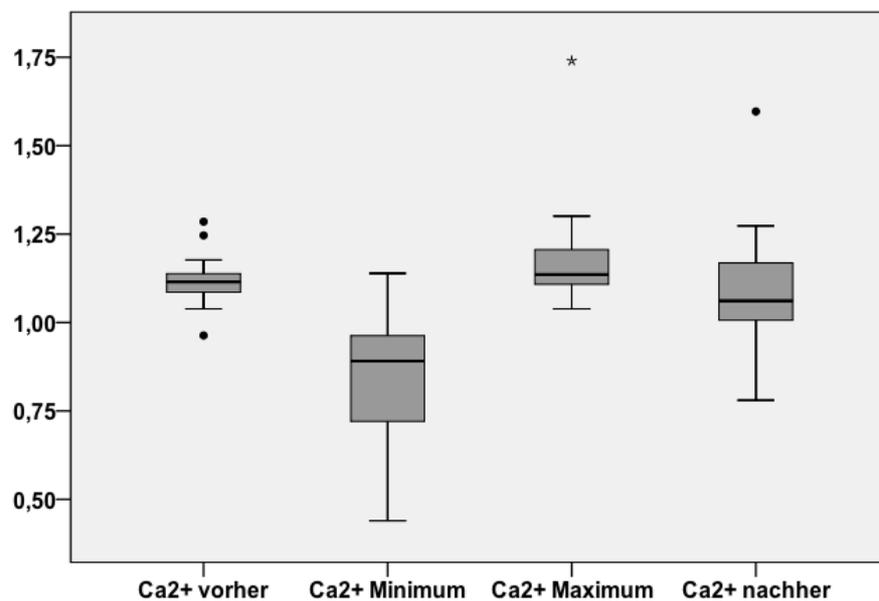


Abbildung 8: Verlaufswerte ionisiertes Calcium: Werte des ionisierten Calciums in mmol/l vor und nach der Plasmapherese sowie minimale und maximale Werte im Verlauf der Plasmapherese

Calcium ionisiert (mmol/l)	p-Wert
Vorher-Nachher	0,092
Vorher-Minimum	0,000*
Vorher-Maximum	0,005*
Minimum-Maximum	0,000*
Nachher-Minimum	0,000*
Nachher-Maximum	0,000*

Tabelle 32: Signifikanzen für ionisiertes Calcium: Die Signifikanzen der Differenzen wurden mittels T-Test für verbundene Stichproben berechnet. * signifikant ($p \leq 0,05$)

Verlaufswerte des ionisierten Calciums unter Citrat- und Heparin-Antikoagulation

Zusätzlich wurden diese Werte für das ionisierte Calcium getrennt für Patienten mit Citrat-Antikoagulation und Patienten mit Heparin-Antikoagulation ausgewertet.

Unter Citrat-Antikoagulation war der Unterschied der Werte von ionisiertem Calcium vor Plasmapherese und ionisiertem Calcium nach Plasmapherese nicht statistisch signifikant ($p > 0,05$). Die weiteren Vergleiche zwischen den verschiedenen Calcium-Konzentrationen (Tabelle 34) während einer Plasmapherese-Sitzung waren unter Citrat-Antikoagulation statistisch signifikant ($p \leq 0,05$).

Calcium ionisiert (mmol/l)	Mittelwert \pm SD	Median	Minimum	Maximum	Gültig von 227 Sitzungen (%)
Vorher	1,10 \pm 0,08	1,12	0,86	1,29	224 (98,7)
Minimum	0,76 \pm 0,23	0,78	0,25	1,14	222 (97,8)
Maximum	1,19 \pm 0,14	1,17	0,98	1,74	222 (97,8)
Nachher	1,09 \pm 0,17	1,08	0,67	1,60	223 (98,2)

Tabelle 33: Verlaufswerte ionisiertes Calcium bei Citrat-Antikoagulation: Statistische Auswertung der Verlaufswerte des ionisierten Calciums unter Angabe der in die Auswertung einbezogenen Sitzungen

Calcium ionisiert (mmol/l)	p-Wert
Vorher-Nachher	0,668
Vorher-Minimum	0,000*
Vorher-Maximum	0,001*
Minimum-Maximum	0,000*
Nachher-Minimum	0,000*
Nachher-Maximum	0,000*

Tabelle 34: Signifikanzen für ionisiertes Calcium bei Citrat-Antikoagulation: Die Signifikanzen der Differenzen wurden mittels T-Test für verbundene Stichproben berechnet. * signifikant ($p \leq 0,05$)

Unter Heparin-Antikoagulation war der Unterschied von ionisiertem Calcium vor Plasmapherese und dem maximalen ionisierten Calcium nicht statistisch signifikant ($p > 0,05$). Alle übrigen Differenzen (Tabelle 36) zeigten sich unter Heparin-Antikoagulation statistisch signifikant ($p \leq 0,05$).

Calcium ionisiert (mmol/l)	Mittelwert ± SD	Median	Minimum	Maximum	Gültig von 169 Sitzungen (%)
Vorher	1,13 ± 0,06	1,13	1,04	1,26	167 (98,8)
Minimum	0,97 ± 0,05	0,97	0,9	1,08	155 (91,7)
Maximum	1,13 ± 0,05	1,13	1,03	1,26	155 (91,7)
Nachher	1,00 ± 0,05	1,00	0,90	1,09	156 (92,3)

Tabelle 35: Verlaufswerte ionisiertes Calcium bei Heparin-Antikoagulation: Statistische Auswertung der Verlaufswerte des ionisierten Calciums unter Angabe der in die Auswertung einbezogenen Sitzungen

Calcium ionisiert (mmol/l)	p-Wert
Vorher-Nachher	0,000*
Vorher-Minimum	0,000*
Vorher-Maximum	0,297
Minimum-Maximum	0,000*
Nachher-Minimum	0,001*
Nachher-Maximum	0,000*

Tabelle 36: Signifikanzen für ionisiertes Calcium bei Heparin-Antikoagulation: Die Signifikanzen der Differenzen wurden mittels T-Test für verbundene Stichproben berechnet. * signifikant ($p \leq 0,05$)

Vergleich des ionisierten Calciums unter Citrat- und Heparin-Antikoagulation

Der Unterschied des ionisierten Calcium-Werts unter Citrat- und Heparin-Antikoagulation zu verschiedenen Zeitpunkten wurde auf statistische Signifikanz getestet. Dabei ergab sich für den minimalen Wert des ionisierten Calciums und für den Calciumwert nach Plasmapherese ein signifikanter Unterschied ($p \leq 0,05$) zwischen Citrat- und Heparin-Antikoagulation. Für den Calciumwert vor Plasmapherese und den maximalen Calciumwert war zwischen Citrat- und Heparin-Antikoagulation kein signifikanter Unterschied ($p > 0,05$) zu erkennen.

Zeitpunkt	Calcium ionisiert (mmol/l)		p-Wert
	Mittelwert Citrat	Mittelwert Heparin	
Vorher	1,10	1,13	0,342
Minimum	0,76	0,97	0,000*
Maximum	1,19	1,13	0,159
Nachher	1,09	1,00	0,016*

Tabelle 37: Ionisiertes Calcium unter Citrat- und Heparin-Antikoagulation: Statistische Auswertung von Mittelwerten der Verlaufswerte des ionisierten Calciums in mmol/l bei Citrat-Antikoagulation und Heparin-Antikoagulation (Die Signifikanzen der Differenzen von Mittelwerten des ionisierten Calciums unter der jeweiligen Antikoagulation wurden mittels T-Test für verbundene Stichproben berechnet. * signifikant ($p \leq 0,05$))

5.2.5.4 Kreatinin

Zu Beginn und nach Beendigung eines Plasmapherese-Zyklus wurden zusätzlich die Kreatininwerte erfasst. Diese wurden für alle Patienten ebenso wie getrennt für Patienten mit und ohne Nierenbeteiligung erfasst. Eine Nierenbeteiligung lag in 35 (61,4 %) von 57 Zyklen verteilt auf 18 (56,3 %) von 32 Patienten vor. Es ist zu erkennen, dass Patienten mit Nierenbeteiligung ein höheres Ausgangs-Kreatinin aufwiesen als Patienten ohne Nierenbeteiligung. Jedoch waren auch bei Patienten ohne Nierenbeteiligung im Rahmen der Kollagenose erhöhte Kreatininwerte nachzuweisen. Insgesamt ergab sich für die Kreatininwerte vor und nach einem Plasmapherese-Zyklus in keiner der Untergruppen ein signifikanter Unterschied ($p \leq 0,05$). Allerdings war die Differenz zwischen Kreatinin vor und nach Abschluss eines Plasmapheresezyklus für die Patienten mit Nierenbeteiligung größer als für die Patienten ohne Nierenbeteiligung.

Kreatinin (mg/dl) alle Patienten	Mittelwert ± SD	Median	Minimum	Maximum	Gültig von 57 Zyklen (%)	p-Wert
vorher	1,74 ± 1,60	0,90	0,50	6,55	49 (86,0)	0,258
nachher	1,54 ± 1,17	1,05	0,50	4,97	46 (80,7)	
Kreatinin (mg/dl) Patienten mit Nierenbeteiligung	Mittelwert ± SD	Median	Minimum	Maximum	Gültig von 35 Zyklen (%)	p-Wert
vorher	1,71 ± 1,88	0,89	0,50	6,55	31 (88,6)	0,342
nachher	1,40 ± 1,15	0,95	0,55	4,27	31 (88,6)	
Kreatinin (mg/dl) Patienten ohne Nierenbeteiligung	Mittelwert ± SD	Median	Minimum	Maximum	Gültig von 22 Zyklen (%)	p-Wert
vorher	1,57 ± 1,11	1,34	0,55	4,50	21 (95,5)	0,358
nachher	1,42 ± 0,74	1,29	0,50	2,80	21 (95,5)	

Tabelle 38: Kreatinin: Statistische Auswertung der genannten Parameter unter Angabe der in die Auswertung einbezogenen Zyklen (Die Signifikanzen der vorher-nachher Differenzen wurden mittels T-Test für verbundene Stichproben berechnet. * signifikant ($p \leq 0,05$))

5.2.5.5 Thrombozyten

Außerdem wurden zu Beginn und nach Beendigung eines Plasmapherese-Zyklus die Thrombozytenwerte der Patienten erfasst. Der Unterschied der Thrombozytenwerte vor und nach einem Plasmapherese-Zyklus war signifikant ($p \leq 0,05$).

Laborwert		Mittelwert ± SD	Median	Minimum	Maximum	Gültig von 57 Zyklen (%)	p-Wert
Thrombozyten (Tsd./μl)	vorher	195 ± 70	181	56	307	51 (89,5)	0,026*
	nachher	153 ± 53	149	53	233	13 (22,8)	

Tabelle 39: Thrombozyten: Statistische Auswertung der Thrombozyten unter Angabe der in die Auswertung einbezogenen Zyklen (Die Signifikanzen der vorher-nachher Differenzen wurden mittels T-Test für verbundene Stichproben berechnet. * signifikant ($p \leq 0,05$))

4.2.6 Blutdruck

4.2.6.1 Initialer Blutdruck

Bei 393 (99,2 %) von insgesamt 396 Sitzungen lagen Daten zur Höhe des Blutdrucks bei Plasmapheresebeginn vor.

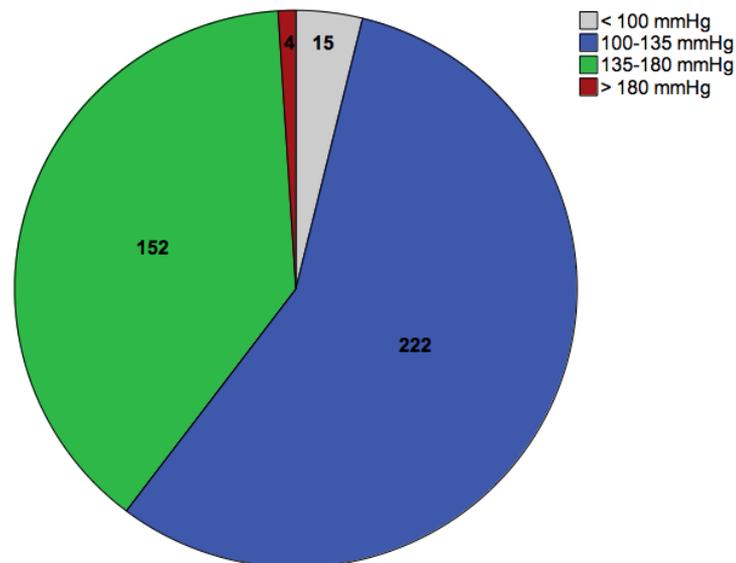


Abbildung 9: Initialer Blutdruck: Anzahl an Sitzungen, in denen der initiale Blutdruck in einem bestimmten Blutdruck-Intervall lag

4.2.6.2 Blutdruckabfall und Blutdruckanstieg

Sowohl der maximale Blutdruckabfall als auch der maximale Blutdruckanstieg im Rahmen einer Plasmapherese-Sitzung wurden durch die Bildung der Differenz zwischen minimalem bzw. maximalem Blutdruck und initialem Blutdruck berechnet.

	Mittelwert \pm SD	Median	Minimum	Maximum
Blutdruckabfall in mmHg	5,9 \pm 3,5	5,9	0,0	15,0
Blutdruckanstieg in mmHg	16,1 \pm 9,6	13,3	1,0	47,2

Tabelle 40: Blutdruckabfall und Blutdruckanstieg: Deskriptive Statistik der Differenzen zwischen minimalem bzw. maximalem Blutdruck und initialem Blutdruck in mmHg

4.3 Komplikationen

4.3.1 Blutungen

Bei 31 (96,9 %) der 32 Patienten lagen Daten vor, die bezüglich einer Blutung ausgewertet werden konnten. Es kam bei 4 (12,5 %) Patienten im Rahmen der Plasmapheresetherapie zu einer Blutung. In der folgenden Tabelle ist die Art der Blutung beschrieben sowie die Anzahl der Sitzungen, in denen die Blutung bestand.

Patienten	Art der Blutung	Anzahl der Sitzungen
Patient 1	Blutung Kathetereinstichstelle	2
Patient 2	Blutung Kathetereinstichstelle	1
Patient 3	Hämodynamisch wirksame Blutung nach Nierenbiopsie	1
Patient 4	Hämodynamisch wirksame Blutung bei hämorrhagischer Alveolitis im Rahmen der Grunderkrankung (SLE)	15

Tabelle 41: Blutungen: Art der Blutung und Anzahl der Sitzungen, in denen eine Blutung bei dem jeweiligen Patienten auftrat

Für die Patienten, bei denen die Blutung nicht im Zusammenhang mit der Grunderkrankung stand, wurden mögliche weitere Einflussfaktoren untersucht.

Patienten	Anzahl der Sitzungen	Kathetersystem	Antikoagulation während der Plasmapherese	Vormedikation	Thrombozyten (Tsd./ μ l)	Vorbekannte hämorrhagische Diathese
Patient 1	1	Shaldonkatheter	Citrat	keine	335	keine
	1	Vorhofkatheter	Citrat	keine	267	keine
Patient 2	1	Shaldonkatheter	Citrat	Niedermolekulares Heparin	118	keine
Patient 3	1	Shaldonkatheter	Citrat	keine	197	keine

Tabelle 42: Potentielle Einflussfaktoren bei Blutungen: Potentielle Einflussfaktoren in den einzelnen Sitzungen mit Blutungskomplikationen für Patienten, bei denen die Blutung nicht durch die Grunderkrankung erklärbar war

4.3.2 Thrombosen

Bei 31 (96,9 %) der 32 Patienten lagen Daten vor, die bezüglich einer Thrombose ausgewertet werden konnten. Bei 5 (15,6 %) Patienten war es unter Plasmapherese zu einer venösen Thrombose gekommen. Die folgende Tabelle stellt die Lokalisation der Thrombose und Daten, die potentiell mit der Entstehung einer Thrombose zusammenhängen können, dar. Dabei lag bei 2 Patienten mit Thrombose ein Antiphospholipidsyndrom vor, ein Patient hatte im Bereich der Thrombose einen Femoraliskatheter liegen. Weitere Auslöser waren nicht zu identifizieren.

Patienten	Lokalisation	Kathetersystem	Grunderkrankung	Organbeteiligung	Antikoagulation während der Plasmapherese
Patient 1	Vena femoralis	Shaldonkatheter	SLE	C, K, H, Hä, Ser	Heparin
Patient 2	Vena tibialis posterior	Shaldonkatheter	SLE	C, K	Citrat
Patient 3	Tiefe Venenthrombose Unterschenkel	Shaldonkatheter	APS	C, K, APS	Heparin
Patient 4	Vena femoralis	Femoraliskatheter	Scl	L, K, S, A	Heparin
Patient 5	Vena cava superior	Shaldonkatheter	SLE	L, K, APS	Citrat

Tabelle 43: Potentielle Einflussfaktoren bei Thrombosen: Potentielle Einflussfaktoren bei Patienten mit Thrombosen während der Plasmapherese

Des Weiteren wurden venöse Thrombosen oder Lungenembolien in der Vorgeschichte erhoben. Hierbei war bei 6 (18,8 %) der 32 Patienten ein derartiges Ereignis vor Beginn der Plasmapheresetherapie aufgetreten. Bei den 5 Patienten, bei denen es im Verlauf der Plasmapheresetherapie zu einer venösen Thrombose kam, war die Vorgeschichte diesbezüglich unauffällig.

4.3.3 Blutdruckentgleisungen

390 (98,5 %) der insgesamt 396 durchgeführten Sitzungen konnten hinsichtlich Blutdruckentgleisungen ausgewertet werden. Dabei wurden systolische Blutdruckwerte über 180 mmHg als hypertensive Entgleisung gewertet. Lag der systolische Blutdruckwert im Verlauf einer Sitzung unter 100 mmHg, wurde dies als hypotensive Entgleisung gezählt. Dabei kam es bei 2 Patienten innerhalb je eines Zyklus (aber in verschiedenen Sitzungen) sowohl zu hypertensiven als auch hypotensiven Entgleisungen.

Im Durchschnitt kam es pro Sitzung zu $0,08 \pm 0,15$ hypotensiven Entgleisungen und zu $0,07 \pm 0,20$ hypertensiven Entgleisungen.

Blutdruckentgleisung	Anzahl der Sitzungen (%)	Anzahl der Zyklen (%)	Anzahl der Patienten (%)
Hypertensive Entgleisung	24 (6,2)	8 (14,0)	6 (18,8)
Hypotensive Entgleisung	38 (9,7)	16 (28,1)	9 (28,1)
Hyper- und Hypotensive Entgleisung	0 (0)	2 (3,5)	2 (6,3)

Tabelle 44: Blutdruckentgleisungen: Anzahl der Sitzungen, Zyklen und Patienten, bei denen es im Rahmen der Plasmapherese zu hypertensiven oder hypotensiven Entgleisungen oder beiden Entgleisungen kam

Verschiedene potentielle Einflussfaktoren auf eine Blutdruckentgleisung wurden mit Hilfe von Kreuztabellen untersucht.

Alle Patienten mit initialen systolischen Blutdrücken unter 100 mmHg entgleisten während der Plasmapherese hypotensiv, bei allen Patienten mit systolischen Ausgangswerten über 180 mmHg kam es zu einer hypertensiven Entgleisung. Die meisten hypertensiven Entgleisungen traten bei initialen systolischen Blutdruckwerten zwischen 135 und 180 mmHg auf, die meisten hypotensiven Entgleisungen bei systolischen Ausgangswerten zwischen 100 und 135 mmHg.

Patienten mit nur einem kardiovaskulären Risikofaktor zeigten die meisten Blutdruckentgleisungen, wohingegen bei Patienten mit mehreren kardiovaskulären Risikofaktoren keine Häufung von Blutdruckentgleisungen zu beobachten war.

Hypo- und hypertensive Entgleisungen wurden vor allem bei Patienten mit antihypertensiver Medikation beobachtet. Unter einer Therapie mit ACE-Hemmern kam es jedoch nicht vermehrt zu hypotensiven Entgleisungen.

		Hypertensive Entgleisungen (%)	Hypotensive Entgleisungen (%)	Keine Entgleisungen (%)	Gesamtzahl (%)
Initialer Blutdruck	< 100 mmHg	0 (0)	15 (100)	0 (0)	15 (100)
	100-135 mmHg	4 (1,8)	22 (10,0)	194 (88,2)	220 (100)
	135-180 mmHg	16 (10,6)	1 (0,7)	134 (88,7)	151 (100)
	> 180 mmHg	4 (100)	0 (0)	0 (0)	4 (100)

Tabelle 45: Initialer Blutdruck und Blutdruckentgleisungen: Zusammenhang zwischen dem systolischen Blutdruck vor Beginn einer Sitzung und einer im Verlauf entstandenen Blutdruckentgleisung (Es konnten 390 (98,5 %) Sitzungen berücksichtigt werden.)

Anzahl der CVRF	Hypertensive Entgleisungen (%)	Hypotensive Entgleisungen (%)	Hypo-und Hypertensive Entgleisungen (%)	Keine Entgleisungen (%)	Gesamtzahl (%)
0	0 (0)	1 (11,1)	0 (0)	2 (13,3)	3 (9,4)
1	5 (83,3)	5 (55,6)	0 (0)	8 (53,3)	18 (56,3)
2	1 (16,7)	0 (0)	0 (0)	3 (20,0)	4 (12,5)
3	0 (0)	1 (11,1)	1 (50,0)	1 (6,7)	3 (9,4)
5	0 (0)	0 (0)	1 (50,0)	0 (0)	1 (3,1)
Keine Daten	0 (0)	2 (22,2)	0 (0)	1 (6,7)	3 (9,4)
Gesamt	6 (100)	9 (100)	2 (100)	15 (100)	32 (100)

Tabelle 46: Kardiovaskuläre Risikofaktoren und Blutdruckentgleisungen: Zusammenhang zwischen der Anzahl der kardiovaskulären Risikofaktoren (CVRF) eines Patienten und im Verlauf der Plasmapheresetherapie entstandenen Blutdruckentgleisungen

Antihypertensive Medikation	Hypertensive Entgleisungen (%)	Hypotensive Entgleisungen (%)	Hypo-und Hypertensive Entgleisungen (%)	Keine Entgleisungen (%)	Gesamtzahl (%)
nein	0 (0)	2 (50,0)	0 (0)	2 (50,0)	4 (100)
ja	6 (25,0)	5 (20,8)	2 (8,3)	11 (45,8)	24 (100)
Keine Daten	0 (0)	2 (50,0)	0 (0)	2 (50,0)	4 (100)
Gesamt	6 (18,8)	9 (28,1)	2 (6,3)	15 (46,9)	32 (100)

Tabelle 47: Antihypertensive Medikation und Blutdruckentgleisungen: Zusammenhang zwischen der antihypertensiven Medikation eines Patienten und im Verlauf der Plasmapheresetherapie entstandenen Blutdruckentgleisungen

ACE-Hemmer	Hypotensive Entgleisung		
	Ja (%)	Nein (%)	Gesamt (%)
ja	4 (30,8)	9 (69,2)	13 (100)
nein	5 (33,3)	10 (66,7)	15 (100)
Keine Daten	0 (0)	4 (100)	4 (100)
Gesamt	9 (28,1)	23 (71,9)	32 (100)

Tabelle 48: ACE-Hemmer und hypotensive Blutdruckentgleisungen: Zusammenhang zwischen einer Medikation mit ACE-Hemmern und dem Auftreten hypotensiver Entgleisungen im Verlauf der Plasmapheresetherapie eines Patienten

Zudem wurden allergische Reaktionen und Transfusionszwischenfälle in Zusammenhang mit Blutdruckentgleisungen untersucht.

In einer von 2 Sitzungen, in denen eine lokale allergische Reaktion auftrat, kam es im Verlauf derselben Sitzung zu einer hypotensiven Entgleisung. Keine der hypotensiven Blutdruckentgleisungen trat im Rahmen einer transfusionsassoziierten akuten Lungeninsuffizienz (TRALI) auf.

4.3.4 Herzrhythmusstörungen

Es lagen zu 393 (99,2 %) Plasmapherese-Sitzungen Daten vor, die eine Auswertung im Bezug auf Herzrhythmusstörungen zuließen. In 3 (0,8 %) Sitzungen verteilt auf 2 Patienten wurden supraventrikuläre Herzrhythmusstörungen dokumentiert. In allen 3 Sitzungen lag der minimale Wert des ionisierten Calciums unterhalb des Normbereichs. Auch der Hämoglobinwert vor Beginn der Plasmapherese war in 2 der 3 Sitzungen unterhalb des Normbereichs. Es lag bei beiden Patienten eine Niereninsuffizienz vor. In keiner der Sitzungen lag der Ausgangsblutdruck unter 100 mmHg oder über 180 mmHg, auch kam es zu keinen extremen Blutdruckschwankungen oder -entgleisungen. Bei beiden Patienten mit supraventrikulären Herzrhythmusstörungen bestand eine antihypertensive Vormedikation. Die zu diesen Sitzungen dokumentierten Werte zeigen folgende Tabellen.

Patient	Sitzung	Calcium ionisiert (mmol/l)				Hämoglobin vorher (g/dl)	Kreatinin vor dem Zyklus (mg/dl)
		vorher	Minimum	Maximum	nachher		
Patient 1	Sitzung 1	1,23	1,07	1,23	1,07	9,70	1,80
	Sitzung 2	1,10	1,08	1,25	1,25	8,30	
Patient 2	Sitzung 1	1,21	0,82	1,21	0,98	Keine Daten	3,80

Tabelle 49: Herzrhythmusstörungen und Laborparameter: Darstellung von ionisierten Calcium-Werten im Verlauf der Plasmapherese und dem Ausgangshämoglobinwert in den Sitzungen sowie der Kreatinin-Konzentration vor den Zyklen, in denen Herzrhythmusstörungen auftraten

Patient	Sitzung	Blutdruck initial (mmHg)	Blutdruck anstieg (mmHg)	Blutdruck abfall (mmHg)	Anti-koagulation	Antihypertensive Medikation	Anzahl CVRF
Patient 1	Sitzung 1	135-180	0	15	Citrat	ACE-Hemmer Diuretikum	0
	Sitzung 2	100-135	14	0	Citrat		
Patient 2	Sitzung 1	135-180	14	5	Heparin	ACE-Hemmer Diuretikum Andere Antihypertensiva	1

Tabelle 50: Potentielle Einflussfaktoren Herzrhythmusstörungen: Darstellung von initialem Blutdruck, maximalem Blutdruckanstieg und -abfall und extrakorporaler Antikoagulation in den Sitzungen, in denen Herzrhythmusstörungen auftraten sowie von antihypertensiver Medikation und Anzahl der kardiovaskulären Risikofaktoren (CVRF) der Patienten

4.3.5 Allergische Reaktionen und Transfusionsassoziierte Zwischenfälle

Die Daten von 31 (96,9 %) der 32 Patienten konnten bezüglich allergischer Reaktionen und transfusionsassoziierten Zwischenfälle ausgewertet werden.

Bei einem Patienten kam es unter Plasmapherese in 2 (0,5 %) Sitzungen zu einer lokalen allergischen Reaktion. Die weitere Therapie konnte ohne Probleme durchgeführt werden.

Bei 2 weiteren Patienten kam es im Verlauf der Plasmapherese zu einer transfusionsassoziierten akuten Lungeninsuffizienz (TRALI). Daraufhin wurde die Plasmapherese abgebrochen. Unter entsprechender Therapie und intensivmedizinischer Betreuung bildete sich die Symptomatik zurück.

Weder die Patienten mit allergischer Reaktion, noch die Patienten mit TRALI standen im Beobachtungszeitraum unter einer Medikation mit ACE-Hemmern.

4.3.6 Allgemeine Infekte

Es wurde dokumentiert, ob bei einem Zyklus bereits **vor** Therapiebeginn ein Infekt vorlag. Hierfür lagen für alle 57 Zyklen Daten vor.

Weiterhin wurden alle Infekte erfasst, die **während** eines Zyklus oder innerhalb von 4 Wochen nach Therapieende auftraten. Die diesbezüglichen Daten lagen für 56 (98,2 %) der 57 Zyklen vor.

Bei keinem Patienten kam es zu einer durch die Transfusion von Frischplasma (fresh frozen plasma, FFP) übertragenen HIV oder Hepatitisvirus-Infektion.

Infekte	Anzahl der Zyklen (%)	Anzahl der Patienten (%)
Vor der Plasmapherese	13 (22,8)	11 (34,4)
Während der Plasmapherese	16 (28,1)	13 (40,6)
Durch Transfusion übertragen	0 (0)	0 (0)

Tabelle 51: Allgemeine Infekte: Anzahl der Zyklen und Patienten, bei denen vor Therapiebeginn oder während der Plasmapherese ein Infekt auftrat sowie durch die Transfusion von FFP übertragene Infekte

Dabei lag meistens nur ein Infekt vor, in einigen Zyklen traten jedoch auch mehrere Infekte auf.

Infekte	Anzahl der Zyklen mit einem Infekt (%)	Anzahl der Zyklen mit mehreren Infekten (%)
Vor der Plasmapherese	12 (21,1)	1 (1,8)
Während der Plasmapherese	12 (21,1)	4 (7,0)
Durch Transfusion übertragen	0 (0)	0 (0)

Tabelle 52: Anzahl der Infekte: Anzahl der Zyklen, in denen vor, während oder durch Transfusion von FFP übertragen ein oder mehr als ein Infekt auftraten

4.3.6.1 Infekte vor Beginn der Plasmapherese

In insgesamt 13 (22,8 %) von 57 Zyklen verteilt auf 11 (34,4 %) Patienten bestanden vor Beginn der Plasmapheresetherapie Infekte. In der Mehrzahl der Fälle handelte es sich um einen einzelnen Infekt, lediglich vor einem (1,8 %) Zyklus litt ein Patient vor Therapiebeginn an mehreren Infekten.

Patient	Anzahl der Infekte	Infektlokalisation
Patient 1 (ein Zyklus)	2	Bakterielle Pneumonie Unkomplizierter Harnwegsinfekt

Tabelle 53: Mehrere Infekte vor dem Plasmapherese-Zyklus: Darstellung der Infektlokalisation bei dem Patienten, der mehr als einen Infekt vor Beginn des Plasmapheresezyklus hatte

Im Durchschnitt hatte ein Patient 0,3 +/- 0,5 Infekte vor einem Plasmapherese-Zyklus. Auch die Art der Infekte wurde ermittelt.

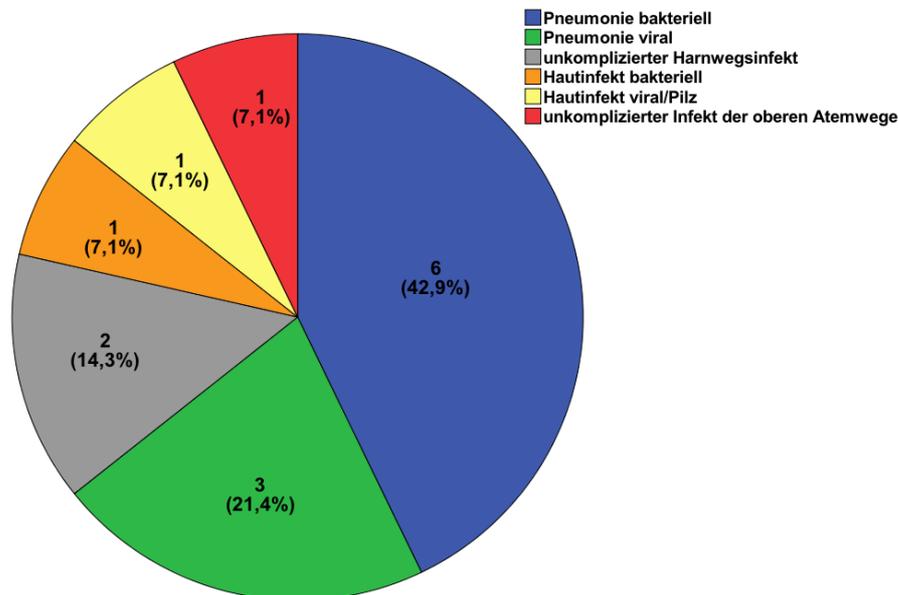


Abbildung 10: Infektlokalisation vor dem Plasmapherese-Zyklus: Darstellung der Lokalisation der einzelnen Infekte vor Beginn eines Plasmapherese-Zyklus mit der jeweiligen absoluten und relativen Häufigkeit (Berücksichtigt wurde die Gesamtzahl von 14 Infekten, die sich aus 12 Zyklen mit jeweils einem Infekt und einem Zyklus mit 2 Infekten zusammensetzt.)

Bei dem bakteriellen Hautinfekt handelte es sich um eine lokale Pseudomonas-Infektion eines Ulcus cruris am Unterschenkel, bei dem viralen Hautinfekt um eine lokale Herpes-simplex-Virus-Infektion der Lippe.

Für 55 (96,5 %) Zyklen lagen Daten zur gemeinsamen Verteilung von Zyklen mit Infekten vor Beginn eines Plasmapherese-Zyklus und einer vorbestehenden Immunsuppression vor, die folgender Kreuztabelle zu entnehmen sind. Dabei trat die überwiegende Anzahl der vorbestehenden Infekte unter vorbestehender Immunsuppression auf.

		Immunsuppression vor Zyklusbeginn		
		Ja	Nein	Gesamt
Infekt vor Zyklusbeginn (%)	Schwer	7 (77,8)	2 (22,2)	9 (100)
	Leicht	3 (75,0)	1 (25,0)	4 (100)
	Keiner	29 (69,0)	13 (31,0)	42 (100)
	Gesamt	39 (70,9)	16 (29,1)	55 (100)

Tabelle 54: Immunsuppression und Infekte vor dem Plasmapherese-Zyklus: Darstellung der vorbestehenden Immunsuppression in Zyklen mit schweren, leichten und ohne Infekte vor Beginn des Plasmapherese-Zyklus (**Schwerer Infekt** = bakterielle und virale Pneumonie, **leichter Infekt** = unkomplizierter Harnwegsinfekt, Hautinfekt bakteriell, viral/Pilz, unkomplizierter Infekt der oberen Atemwege)

Bei Infekten, zu denen es vor Beginn des Plasmapherese-Zyklus unter Immunsuppression kam, wurde die Art der Immunsuppression vor Zyklusbeginn unter Berücksichtigung der in Tabelle 14 beschriebenen Gruppeneinteilung ermittelt. Dabei trat die Mehrzahl der Infekte bei Patienten mit starker Immunsuppression (intravenöse Substanzen) auf.

In den 5 Zyklen mit Infekt vor Zyklusbeginn und Einnahme intravenöser Substanzen erhielten die Patienten in 4 Zyklen Cyclophosphamid, in einem Zyklus Rituximab.

In den 10 Zyklen ohne Infekt vor Zyklusbeginn, aber Einnahme intravenöser Substanzen erhielten die Patienten in 5 Zyklen Cyclophosphamid, in 2 Zyklen Rituximab, in 2 Zyklen Cyclophosphamid und Intravenöse Immunglobuline sowie in einem Zyklus Cyclophosphamid und Rituximab. Insgesamt erhielten die Patienten also in 8 von 10 Zyklen Cyclophosphamid.

		Art der Immunsuppression vor Zyklusbeginn				
		Keine	nur Glukokortikoide	DMARDs (+/-Glukokortikoide)	Intravenöse Substanzen (+/- Glukokortikoide +/- DMARDs)	Gesamt
Infekte vor Zyklusbeginn (%)	ja	3 (23,1)	3 (23,1)	2 (15,4)	5 (38,5)	13 (100)
	nein	13 (31,0)	7 (16,7)	12 (28,6)	10 (23,8)	42 (100)
	Gesamt	16 (29,1)	10 (18,2)	14 (25,5)	15 (27,3)	55 (100)

Tabelle 55: Intensität der Immunsuppression und Infekte vor dem Plasmapherese-Zyklus: Darstellung der Art und Intensität der vorbestehenden Immunsuppression in Zyklen mit und ohne Infekte vor dem Plasmapherese-Zyklus unter Berücksichtigung der Gruppeneinteilung in Tabelle 14

Die Grunderkrankung der Patienten, bei denen bereits vor Beginn der Plasmapherese ein Infekt bestand, wurde ermittelt. Diese entsprach in etwa der Verteilung der Grunderkrankungen im Gesamtkollektiv.

Grunderkrankung	Anzahl der Zyklen mit Infekt vor dem Plasmapherese-Zyklus (%)
Systemischer Lupus erythematodes	5 (38,5)
Dermatomyositis	2 (15,4)
Diffus kutane Systemsklerose	2 (15,4)
Limitiert kutane Systemsklerose	2 (15,4)
Antiphospholipidsyndrom	1 (7,7)
Sjögren-Syndrom	1 (7,7)
Unklare Kollagenose	0 (0)
Alle Patienten mit Infekt vor dem Plasmapherese-Zyklus	13 (100)

Tabelle 56: Grunderkrankung und Infekte vor dem Plasmapherese-Zyklus: Grunderkrankung der Patienten in den Zyklen, in denen vor Beginn der Plasmapherese ein Infekt vorlag

4.3.6.2 Infekte während der Plasmapherese

Während eines Plasmapherese-Zyklus oder innerhalb von 4 Wochen nach Therapieende traten in 16 (28,1 %) Zyklen der insgesamt 56 (98,2 %) ausgewerteten Zyklen Infekte auf. Dabei wurden nur neu aufgetretene Infekte berücksichtigt.

In 4 (7,0 %) Zyklen von 4 verschiedenen Patienten kam es innerhalb des Beobachtungszeitraums eines Zyklus zu mehreren Infekten. Dabei wurde bei 2 dieser Patienten die Plasmapherese als Langzeittherapie eingesetzt.

Patient	Anzahl der Infekte	Infektlokalisation
Patient 1 (ein Zyklus)	4	Sepsis Bakterielle Pneumonie Schwerer Gastrointestinaler Infekt Unkomplizierter Harnwegsinfekt
Patient 2* (ein Zyklus)	2	Bakterielle Pneumonie Virale Pneumonie
Patient 3* (ein Zyklus)	4	Sepsis Leichter Gastrointestinaler Infekt Unkomplizierter Harnwegsinfekt Hautinfekt (Pilz)
Patient 4 (ein Zyklus)	3	Unkomplizierter Harnwegsinfekt Bakterieller Hautinfekt Viraler Hautinfekt

Tabelle 57: Mehrere Infekte während des Plasmapherese-Zyklus: Darstellung der Infektlokalisation bei den Patienten, die mehr als einen Infekt während des Plasmapherese-Zyklus hatten (* Langzeittherapie-Patienten)

Im Durchschnitt hatte ein Patient 0,5 +/- 1,0 Infekte während eines Plasmapherese-Zyklus oder innerhalb von 4 Wochen danach.

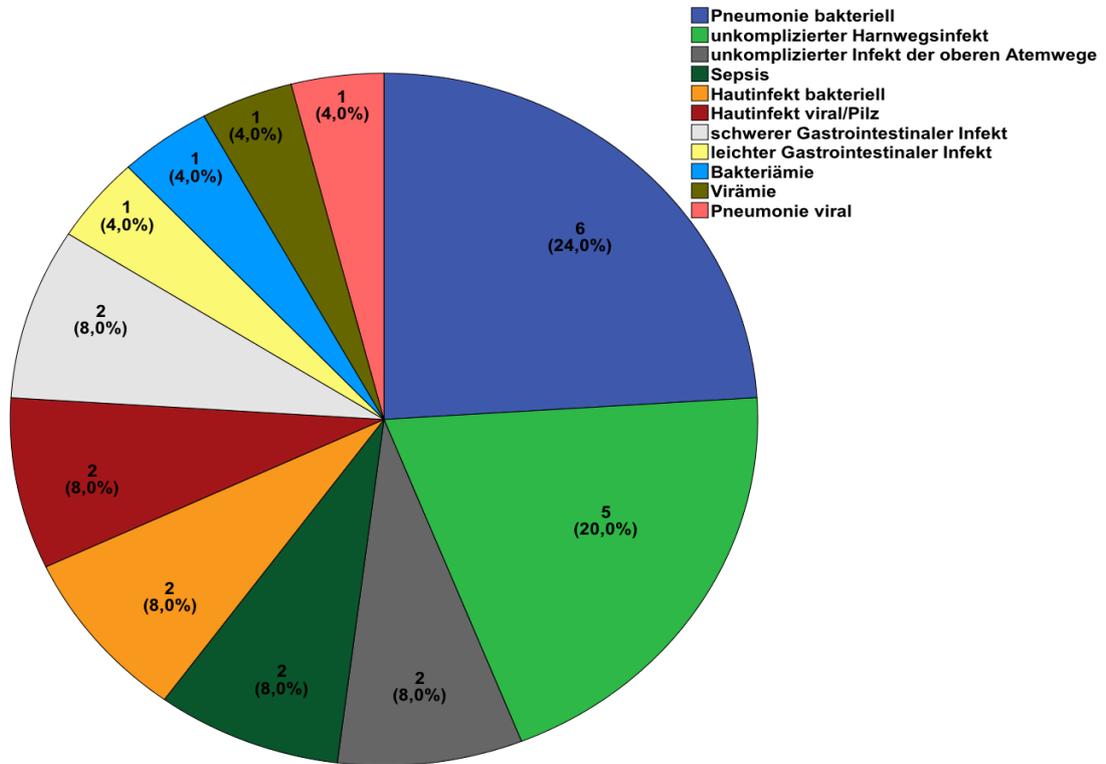


Abbildung 11: Infektlokalisation während des Plasmapherese-Zyklus: Darstellung der Lokalisation der einzelnen Infekte im Beobachtungszeitraum während eines Plasmapherese-Zyklus mit der jeweiligen absoluten und relativen Häufigkeit (Berücksichtigt wurde die Gesamtzahl von 25 Infekten während der Plasmapherese. Diese setzt sich aus 12 Zyklen mit jeweils einem Infekt, 2 Zyklen mit jeweils 4 Infekten sowie einem Zyklus mit 3 Infekten und einem Zyklus mit 2 Infekten zusammen.)

Bei den beiden bakteriellen Hautinfektionen handelte es sich um einen mit *Staphylococcus aureus* infizierten Abszess des Oberschenkels und eine bakterielle Superinfektion einer Papel im Ellenbogenbereich.

Im Fall der beiden viralen Hautinfektionen bzw. Pilzinfektionen handelte es sich um eine Herpes-simplex-Virus-Infektion der Lippe und eine Candidainfektion der Haut.

Zu den schweren gastrointestinalen Infekten zählten eine Sigmadivertikulitis sowie eine Kolitis.

Die Infekte und Immunsuppression bei den beiden Patienten, die im Rahmen einer Organtransplantation eine Plasmapheresetherapie erhielten, wurden genauer aufgeschlüsselt. Bei einem Patienten kam es während des Plasmapherese-Zyklus zu einer Virämie mit dem Cytomegalie-Virus. Immunsuppressiv wurde dieser Patient vor Beginn der Plasmapherese mit Glukokortikoiden und einem DMARD (Mycophenolat-Mofetil), während der Plasmapherese mit Glukokortikoiden und einer intravenösen Substanz (Rituximab) und nach der Plasmapherese mit Glukokortikoiden und 2 DMARDs (Mycophenolat-Mofetil, Tacrolimus) therapiert. Bei dem anderen Patienten mit Organtransplantation traten keinerlei Infekte auf.

Die gemeinsame Verteilung von Zyklen mit Infekten während des Plasmapherese-Zyklus oder innerhalb des vierwöchigen Beobachtungszeitraums danach und der Immunsuppression zu verschiedenen Zeitpunkten wurde berechnet.

Infekte während eines Zyklus und Immunsuppression vor Beginn des Zyklus

Dazu konnten für die gemeinsame Verteilung der Infekte während eines Zyklus mit der Immunsuppression **vor** dem Zyklus Daten von 55 (96,5 %) Zyklen ausgewertet werden. Die überwiegende Anzahl der Infekte während der Plasmapherese trat auf, wenn bereits vor Zyklusbeginn eine Immunsuppression bestand.

		Immunsuppression vor Zyklusbeginn (%)		
		Ja	Nein	Gesamt
Infekt während des Zyklus (%)	Schwer	6 (75,0)	2 (25,0)	8 (100)
	Leicht	8 (100)	0 (0)	8 (100)
	Keiner	25 (64,1)	14 (35,9)	39 (100)
	Gesamt	39 (70,9)	16 (29,1)	55 (100)

Tabelle 58: Immunsuppression vor Zyklusbeginn bei Infekten während des Plasmapherese-Zyklus:

Darstellung der vorbestehenden Immunsuppression in Zyklen mit schweren, leichten und ohne Infekte während des Plasmapherese-Zyklus oder innerhalb von 4 Wochen (**Schwerer Infekt** = bakterielle und virale Pneumonie, schwerer Gastrointestinaler-Infekt, Sepsis, **leichter Infekt** = unkomplizierter Harnwegsinfekt, Hautinfekt bakteriell, viral/Pilz, unkomplizierter Infekt der oberen Atemwege, leichter Gastrointestinaler-Infekt, Bakteriämie, Virämie)

Infekte während eines Zyklus und Immunsuppression während des Zyklus

Für die gemeinsame Verteilung von Infekten während eines Zyklus und der Immunsuppression **während** eines Zyklus lagen von 56 (98,2 %) Zyklen Daten vor. In insgesamt 16 (28,1 %) der Zyklen litten immunsupprimierte Patienten unter Infekten. Alle Patienten, die während oder innerhalb von 4 Wochen nach Plasmapherese einen Infekt erlitten, erhielten während der Plasmapherese eine Immunsuppression.

		Immunsuppression während des Zyklus		
		Ja	Nein	Gesamt
Infekt während des Zyklus (%)	Schwer	8 (100)	0 (0)	8 (100)
	Leicht	8 (100)	0 (0)	8 (100)
	Keiner	39 (97,5)	1 (2,5)	40 (100)
	Gesamt	55 (98,2)	1 (1,8)	56 (100)

Tabelle 59: Immunsuppression während des Zyklus bei Infekten während des Plasmapheresezyklus:

Darstellung der Immunsuppression während des Zyklus in den Zyklen mit schweren, leichten und ohne Infekte während des Plasmapheresezyklus oder innerhalb von 4 Wochen (**Schwerer Infekt** = bakterielle und virale Pneumonie, schwerer Gastrointestinaler-Infekt, Sepsis, **leichter Infekt** = unkomplizierter Harnwegsinfekt, Hautinfekt bakteriell, viral/Pilz, unkomplizierter Infekt der oberen Atemwege, leichter Gastrointestinaler-Infekt, Bakteriämie, Virämie)

Infekte während eines Zyklus und Immunsuppression nach Ende des Zyklus

Da auch Infekte innerhalb von 4 Wochen nach Ende der letzten Plasmapherese-Sitzung als „Infekt während eines Zyklus“ gewertet wurden, erfolgte auch eine Auswertung der Daten zur Berechnung einer gemeinsamen Verteilung von Infekten während eines Zyklus und der Immunsuppression **nach** einem Zyklus. Diese begann unmittelbar im Anschluss an die letzte Plasmapheresesitzung. Hierzu lagen bei 54 (94,7 %) Zyklen Daten vor. Alle Patienten mit Infekt während oder innerhalb von 4 Wochen nach Ende der Plasmapherese erhielten eine an die Plasmapherese anschließende Immunsuppression.

		Immunsuppression nach dem Zyklus		
		Ja	Nein	Gesamt
Infekt während des Zyklus (%)	Schwer	8 (100)	0 (0)	8 (100)
	Leicht	8 (100)	0 (0)	8 (100)
	Keiner	37 (97,4)	1 (2,6)	38 (100)
	Gesamt	53 (98,1)	1 (1,9)	54 (100)

Tabelle 60: Immunsuppression nach dem Zyklus bei Infekten während des Plasmapherese-Zyklus:

Darstellung der Immunsuppression nach dem Zyklus in den Zyklen mit schweren, leichten und ohne Infekte während des Plasmapherese-Zyklus oder innerhalb von 4 Wochen (**Schwerer Infekt** = bakterielle und virale Pneumonie, schwerer Gastrointestinaler-Infekt, Sepsis, **leichter Infekt** = unkomplizierter Harnwegsinfekt, Hautinfekt bakteriell, viral/Pilz, unkomplizierter Infekt der oberen Atemwege, leichter Gastrointestinaler-Infekt, Bakteriämie, Virämie)

Infekte während eines Zyklus und Gesamtexposition Immunsuppression

Bei Infekten, die während des Plasmapherese-Zyklus oder innerhalb des vierwöchigen Beobachtungszeitraums unter Immunsuppression auftraten, wurde die Art der Immunsuppression ermittelt. Die überwiegende Anzahl an Infekten trat bei Patienten auf, die eine starke Immunsuppression mit intravenösen Substanzen erhielten.

In den 11 Zyklen mit Infekt während des Zyklus und Einnahme intravenöser Substanzen vor, während oder nach dem Zyklus, erhielten die Patienten in 5 Zyklen Cyclophosphamid, in 2 Zyklen Rituximab, in 3 Zyklen Cyclophosphamid und Rituximab und in einem Zyklus Cyclophosphamid und intravenöse Immunglobuline.

In den 24 Zyklen ohne Infekt während des Zyklus, aber Einnahme intravenöser Substanzen vor, während oder nach dem Zyklus, erhielten die Patienten in 12 Zyklen Cyclophosphamid, in 7 Zyklen Rituximab und in einem Zyklus Cyclophosphamid und Rituximab. In weiteren 3 Zyklen bestand eine Therapie mit Cyclophosphamid und Intravenöse Immunglobuline sowie in einem Zyklus nur mit intravenösen Immunglobulinen.

		Art der Immunsuppression vor, während und nach dem Zyklus				
		Keine (%)	nur Glukokortikoide (%)	DMARDs (+/-Glukokortikoide) (%)	Intravenöse Substanzen (+/- Glukokortikoide +/- DMARDs) (%)	Gesamt (%)
Infekte während des Zyklus	ja	0 (0)	1 (6,3)	4 (25,0)	11 (68,8)	16 (100)
	nein	1 (2,4)	6 (14,6)	10 (24,4)	24 (58,5)	41 (100)
	Gesamt	1 (1,8)	7 (12,3)	14 (24,6)	35 (61,4)	57 (100)

Tabelle 61: Intensität der Immunsuppression und Infekte während des Plasmapherese-Zyklus: Darstellung der Art und Intensität der Immunsuppression in Zyklen mit und ohne Infekte während des Plasmapherese-Zyklus oder 4 Wochen danach unter Berücksichtigung der Gruppeneinteilung in Tabelle 14 (Dabei wurde die Immunsuppression vor Zyklusbeginn, während des Zyklus und nach dem Zyklus berücksichtigt.)

Außerdem wurde die kumulative Glukokortikoiddosis in Zyklen ohne und mit Infekten während des Plasmapherese-Zyklus oder 4 Wochen danach errechnet. Dazu lagen Daten von 56 (98,2 %) Zyklen vor. Bei Patienten ohne Infekt während der Plasmapherese war die kumulative Glukokortikoiddosis geringer. Unterhalb einer kumulativen Dosis von 2 g war der Anteil der Patienten mit Infekt während der Plasmapherese geringer.

		Zykluszahl mit kumulativer Glukokortikoiddosis (%)				
		<1g	1-2g	2-3g	>3g	Gesamt
Infekte während des Zyklus	ja	4 (25,0)	4 (25,0)	4 (25,0)	4 (25,0)	16 (100)
	nein	14 (35,0)	18 (45,0)	7 (17,5)	1 (2,5)	40 (100)
	Gesamt	18 (32,1)	22 (39,3)	11 (19,6)	5 (8,9)	56 (100)

Tabelle 62: Glukokortikoiddosis und Infekte: Darstellung der kumulativen Glukokortikoiddosis in Gramm in Zyklen mit und ohne Infekten während des Plasmapherese-Zyklus oder 4 Wochen danach (Dazu wurde die kumulative Glukokortikoiddosis in verschiedene Mengengruppen eingeteilt.)

Die Grunderkrankung der Patienten, die während der Plasmapherese oder im Zeitraum bis 4 Wochen nach der Plasmapherese einen Infekt erlitten, wurde ermittelt. Die Grunderkrankungen entsprachen dabei in etwa der Verteilung der Erkrankungen im Gesamtkollektiv.

Grunderkrankung	Anzahl der Zyklen mit Infekt während des Plasmapherese-Zyklus (%)
Systemischer Lupus erythematoses	10 (62,5)
Dermatomyositis	1 (6,3)
Diffus kutane Systemsklerose	1 (6,3)
Limitiert kutane Systemsklerose	1 (6,3)
Antiphospholipidsyndrom	1 (6,3)
Sjögren-Syndrom	0 (0)
Unklare Kollagenose	2 (12,5)
Alle Patienten mit Infekt während des Plasmapherese-Zyklus	16 (100)

Tabelle 63: Grunderkrankung und Infekte während des Plasmapherese-Zyklus: Grunderkrankung der Patienten in den Zyklen, in denen während der Plasmapherese oder im 4-wöchigen Beobachtungszeitraum ein Infekt auftrat

4.3.7 Katheterassoziierte Komplikationen

Blutungen an der Kathetereinstichstelle wurden im Kapitel „Blutungen“ dargestellt.

4.3.7.1 Pneumothorax

Die nach jeder Anlage eines zentralen Katheters angefertigten Röntgenaufnahmen des Thorax wurden hinsichtlich des Auftretens eines Pneumothorax ausgewertet. Dabei ließen sich bei keinem Patienten Hinweise auf einen durch die Katheteranlage verursachten Pneumothorax finden.

4.3.7.2 Verschluss des Kathetersystems

Für 380 (96,0 %) der 396 Sitzungen konnte eine Auswertung bezüglich eines Verschlusses des Kathetersystems durchgeführt werden. In 15 (3,8 %) Sitzungen ließ sich ein Verschluss des zentralen Katheters dokumentieren. 5 (15,6 %) Patienten waren von dieser Komplikation betroffen. Es wurden potentielle Einflussfaktoren untersucht.

Patient	Anzahl der Katheterverschlüsse	Kathetersystem	Antikoagulation	Grunderkrankung	Anzahl der CVRF
Patient 1	1	Shaldonkatheter	Citrat	CREST	Keine Daten
Patient 2*	4	Shaldonkatheter Vorhofkatheter Arteriovenöse Fistel	Citrat	Unklare Kollagenose	3
Patient 3*	6	Shaldonkatheter Vorhofkatheter	Heparin	APS	1
Patient 4	1	Shaldonkatheter	Heparin	DM	1
Patient 5	3	Femoraliskatheter	Heparin	ScI	1

Tabelle 64: Potentielle Einflussfaktoren bei Katheterverschlüssen: Potentielle Einflussfaktoren bei Patienten mit Katheterverschlüssen (* Langzeittherapie-Patienten)

Bei 2 Patienten wurde die Plasmapherese als Langzeittherapie eingesetzt, sodass diese beiden Patienten viele Plasmapherese-Sitzungen in Folge erhielten. Hierbei kam es zu mehr Katheterverschlüssen und auch zu häufigeren Wechseln des Kathetersystems. Einer dieser beiden Patienten litt außerdem an einem Antiphospholipidsyndrom.

4.3.7.3 Katheterassoziierte Infektionen

Bei 55 (96,5 %) von 57 Zyklen lagen Daten vor, die im Hinblick auf eine katheterassoziierte Infektion ausgewertet werden konnten.

Insgesamt kam es in 13 (3,3 %) Sitzungen zu Katheterinfektionen, die sich auf 7 (12,3 %) Zyklen von 7 (21,9 %) verschiedenen Patienten verteilten. Bei 2 Patienten kam es innerhalb eines Zyklus zu mehreren Katheterinfektionen. Bei beiden handelte es sich um Patienten, die die Plasmapherese als Langzeittherapie erhielten.

In einem Fall kam es zu einer Infektion im Bereich eines Vorhofkatheters, die eine Bakteriämie verursachte. Bei den übrigen Katheterinfektionen handelte es sich um eine lokale Reaktion an der Kathetereinstichstelle bzw. im Bereich der arteriovenösen Fistel (ein Patient, ein Infekt).

Patient	Anzahl der Katheterinfektionen in einem Zyklus	Kathetersystem
Patient 1	1	Shaldonkatheter
Patient 2	1	Shaldonkatheter
Patient 3	1	Shaldonkatheter
Patient 4	1	Shaldonkatheter
Patient 5	1	Shaldonkatheter
Patient 6*	3	2 x Vorhofkatheter 1 x arteriovenöse Fistel
Patient 7*	5	3 x Shaldonkatheter 2 x Vorhofkatheter

Tabelle 65: Katheterassoziierte Infektionen: Anzahl der Katheterinfektionen in einem Zyklus und die in diesem Zyklus verwendeten Kathetersysteme bei Patienten mit katheterassoziierten Infektionen (* Langzeittherapie-Patienten)

4.3.8 Dialyse

Im Rahmen von 67 (16,9 %) der 396 Plasmapherese-Sitzungen erhielten 15 (46,9 %) Patienten eine Dialyse. Dafür gab es verschiedene Ursachen.

Indikationen	Anzahl der Sitzungen (%)	Anzahl der Patienten (%)
Nierenbeteiligung im Rahmen der Grunderkrankung	54 (80,6)	8 (53,3)
Veränderung des Säure-Basen-Haushaltes im Rahmen der Plasmapherese	6 (9,0)	4 (26,7)
Organversagen im Rahmen einer Sepsis	5 (7,5)	1 (6,7)
Keine Daten	2 (3,0)	2 (13,3)
Gesamt	67 (100)	15 (100)

Tabelle 66: Dialyse-Indikationen: Anzahl der Sitzungen und Patienten die aufgrund verschiedener Ursachen dialysepflichtig waren

In den meisten Fällen war der Grund für die Dialyse ein Nierenversagen in Zusammenhang mit der Grunderkrankung. Dabei handelte es sich um 6 Patienten mit Niereninsuffizienz bei einem systemischen Lupus erythematodes. Nach der Klassifikation der Lupusnephritis waren ein Patient in Klasse 1, 2 Patienten in Klasse 4 und 3 Patienten in Klasse 5 einzustufen. Bei 2 Patienten mit Niereninsuffizienz lag eine Systemsklerose vor.

Eine alkalische Stoffwechsellage machte bei 4 Patienten in insgesamt 6 Sitzungen eine Dialyse im Anschluss an die Plasmapherese-Sitzung notwendig. Alle Patienten hatten bereits mindestens eine vorangehende Plasmapherese-Sitzung. Für die Sitzungen mit anschließender Dialyse wurden verschiedene Parameter ermittelt.

Patient	Sitzung	pH-Wert		Bikarbonat (mmol/l)		Base Excess		Anti-koagulation	Kreatinin vor dem Zyklus (mg/dl)
		vor	nach	vor	nach	vor	nach		
1	1	7,52	7,50	47,6	47,2	21,8	20,8	Citrat	0,8
	2	7,48	7,49	38,0	42,0	12,8	16,4	Heparin	0,8
2	1	7,51	7,54	37,9	37,8	13,4	13,8	Citrat	2,2
	2	7,50	7,49	27,4	33,5	4,2	9,2	Citrat	2,2
3	1	7,39	7,45	19,2	41,2	7,6	15,3	Heparin	0,9
4	1	7,49	7,46	40,8	39,2	15,4	13,6	Citrat	1,6

Tabelle 67: Potentielle Einflussfaktoren bei alkalischen Stoffwechsellagen: Potentielle Einflussfaktoren in Sitzungen mit alkalischen Stoffwechsellagen

Bei einem Patienten kam es im Rahmen einer Sepsis zu einem dialysepflichtigen Nierenversagen. Bei 2 Patienten ließ sich der Grund für die Dialyse retrospektiv nicht mehr eruieren, war aber nicht der Grunderkrankung zuzuordnen, da keine Nierenbeteiligung vorlag.

4.3.9 Todesfälle

4 (12,5 %) der 32 Patienten verstarben innerhalb des Beobachtungszeitraums.

Bei Patient 1 ist aufgrund des langen Zeitraums zwischen Versterben und letzter Plasmapheresesitzung kein Zusammenhang anzunehmen. Patient 2 litt während seines letzten Plasmapheresezyklus unter einem Psoasabszess, die Immunsuppression bestand lediglich aus Glukokortikoiden. Patient 3 litt vor dem Plasmapheresezyklus (erhielt nur einen) unter einer bakteriellen Pneumonie, als Immunsuppression erhielt er ebenfalls nur Glukokortikoide. Bei Patient 4 lagen bis auf die Sepsis nach dem letzten von insgesamt 5 Zyklen keine Daten zu Infekten vor, er wurde mit Glukokortikoiden und Cyclophosphamid immunsuppressiv therapiert.

Patient	Todesursache	Abstand zur letzten Plasmapherese-Sitzung in Tagen
Patient 1	Aspirationspneumonie	747
Patient 2	Respiratorische Insuffizienz bei Progression der Grunderkrankung	0
Patient 3	Pneumonie und akutes Nierenversagen	93
Patient 4	Respiratorische Insuffizienz bei Kreislaufversagen im Rahmen einer Sepsis	1

Tabelle 68: Todesursachen: Darstellung der Todesursachen der verstorbenen Patienten und des Abstands zwischen letzter Plasmapherese-Sitzung und Todeszeitpunkt in Tagen

5. Diskussion

5.1 Epidemiologische Daten

Die Geschlechterverteilung zeigte ein deutliches Übergewicht des weiblichen Geschlechts (25, 78,1 %), was nicht überraschte, da Frauen von Kollagenosen häufiger betroffen sind als Männer (Tabelle 1). Die Altersverteilung in den einzelnen Krankheitsgruppen (Tabelle 6) entsprach meist dem für die Erkrankung üblichen Altersdurchschnitt (Tabelle 1). Bei einigen Erkrankungen (Systemsklerose, Antiphospholipidsyndrom, Sjögren-Syndrom) entsprach das Durchschnittsalter nicht dem für die jeweilige Erkrankung üblichen Altersdurchschnitt, was am ehesten auf die geringe Patientenzahl zurückzuführen ist. Die Verteilung von Geschlecht und Alter war insgesamt aber vergleichbar mit den Kollektiven anderer Autoren, die Studien zu Komplikationsraten bei der Plasmapherese durchgeführt hatten. [82, 87]

Die Hälfte der Patienten litt unter einem systemischen Lupus erythematodes (Tabelle 6). Die Kollektive größerer Studien zu den Risiken des therapeutischen Plasmaaustauschs bestanden nur zu einem Teil aus Patienten mit Kollagenosen (1-16 %). Unter den Kollagenosen in diesen Arbeiten fanden sich jedoch vor allem, teilweise sogar ausschließlich, Patienten mit systemischem Lupus, andere Kollagenosen waren seltener vertreten (0-33 %). [82-85, 87]

In unserem Kollektiv lag eine Nierenbeteiligung bei 18 (56,3 %) Patienten vor. Somit war die Niere das am häufigsten betroffene Organ (Abbildung 2). Vor allem bei Lupus-Patienten stellt die Niere eines der am häufigsten betroffenen Organe dar. [24] Bei allen Patienten mit systemischem Lupus und den meisten anderen Patienten waren lebenswichtige Organe betroffen (Tabelle 7), zu denen Lunge, Herz, Niere, Zentrales Nervensystem und das hämatologische System zählten. Patienten ohne Beteiligung lebenswichtiger Organe litten unter den Folgen anderer schwerer Organbeteiligungen. Die Lupus-Patienten erreichten bei den Scores zur Bewertung von Krankheitsaktivität und Schädigungsausmaß Werte (Tabelle 8), die für eine ernsthafte Organbeteiligung sprechen. [89-91]

Das kardiovaskuläre Risikoprofil in unserem Kollektiv (Tabelle 9) entsprach dem anderer Kollektive mit Lupus-Patienten, bei denen das kardiovaskuläre Risiko im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung erhöht ist. [92]

Die antihypertensive Medikation, auch mittels ACE-Hemmern und Betablockern, wurde im Gegensatz zu anderen Studien fortgeführt (Tabelle 11 und 12). [79] Die meisten Patienten (20, 62,5 %) waren bereits vor Beginn der Plasmapherese immunsupprimiert. Wie in anderen Studien auch, wurde während der Plasmapherese eine begleitende Immunsuppression begonnen (Tabelle 13). [79, 93, 94]

Zusammengefasst handelt es sich bei dem untersuchten Kollektiv um ein repräsentatives Kollektiv mit schwerwiegender Organmanifestation, das von Seiten der Verteilung der Diagnosen, der epidemiologischen und klinischen Basischarakteristika mit anderen Kollagenosekollektiven vergleichbar ist.

5.2 Plasmapherese

5.2.1 Indikationen der Plasmapherese

Die Indikation zur Plasmapherese wurde in 32 (56,1 %) Zyklen aufgrund eines erneuten Krankheitsschubes bei bereits etablierter Diagnose und Vorbehandlung gestellt. 11 (19,3 %) Plasmapherese-Zyklen wurden im Rahmen der Erstdiagnose einer Kollagenose durchgeführt. 3 (9,4 %) Patienten erhielten die Plasmapherese im Rahmen von 10 (17,5 %) Zyklen als Langzeittherapie (Tabelle 21, Abbildung 6).

In der Literatur finden sich keine detaillierten Angaben zur Indikationsstellung, sondern es werden lediglich Diagnosen als Therapieindikation aufgeführt. [82-85, 87] Da jedoch in manchen Studien einzelne Patienten bis zu 142 Sitzungen erhielten [87], ist anzunehmen, dass auch in anderen Kollektiven die Plasmapherese als Langzeittherapie eingesetzt wurde.

In unserer Arbeit wurde bei 2 (6,3 %) Patienten mit systemischem Lupus erythematodes die Plasmapherese im Rahmen einer Nierentransplantation präemptiv durchgeführt. Es handelt sich dabei um eine etablierte Therapiemaßnahme bei immunologischer Unverträglichkeit des Transplantats. [95]

Da die meisten Zyklen aufgrund eines erneuten Krankheitsschubes durchgeführt wurden, bestand auch bei der Mehrzahl der Patienten (20, 62,5 %) bereits vor Beginn der Plasmapherese eine Immunsuppression (Tabelle 13). Diese stellt einen Risikofaktor für das Auftreten von Komplikationen, insbesondere von Infekten dar. Auch ist es möglich, dass es durch den hohen Anteil an Patienten mit erneutem Krankheitsschub zu einer Selektion von Patienten mit schwereren Krankheitsverläufen kam.

5.2.2 Anzahl der Plasmapherese-Sitzungen

Die durchschnittliche Anzahl der Plasmapherese-Sitzungen eines Patienten war mit 12,4 Sitzungen/Patient (Tabelle 22) in unserem Kollektiv deutlich höher als die der meisten Vergleichskollektive, bei denen im Mittel zwischen 5,1 Sitzungen/Patient [85] und 9,5 Sitzungen/Patient [87] durchgeführt wurden. Die hohe durchschnittliche Sitzungszahl pro Patient war jedoch hauptsächlich auf die 3 Patienten zurückzuführen, die die Plasmapherese als Langzeittherapie erhielten. Nach Ausschluss der langzeittherapierten Patienten lag die durchschnittliche Anzahl der Plasmapherese-Sitzungen in unserem Kollektiv nur noch bei 9,9 Sitzungen/Patient (Tabelle 23) und war somit allenfalls geringfügig höher als die der Vergleichskollektive.

5.3 Komplikationen

5.3.1 Blutungen

In 19 (4,8 %) Sitzungen bei 4 (12,5 %) Patienten kam es während der Plasmapherese-therapie zu Blutungen (Tabelle 41). Insgesamt konnten keine schweren Blutungen direkt auf die Plasmapherese zurückgeführt werden. Eine Blutung trat nach einer Nierenbiopsie auf. Nur in 3 Sitzungen konnten Blutungen mit der Plasmapherese in Verbindung gebracht werden, da sie im Bereich der Kathetereinstichstelle entstanden waren.

In der Literatur sind ebenfalls selten Blutungen in Verbindung mit der Plasmapherese beschrieben (Tabelle 69). Rossi et al. berichten von jeweils einer Episode mit Epistaxis und Hämatemesis. [85] Bei Sutton et al. kam es in 0,1 % der Sitzungen zu Blutungskomplikationen, davon einmalig im Bereich eines entfernten Katheters. [84] Mokrzycki et al. beobachteten ebenfalls eine Blutung nach einer Katheterentfernung. [83]

Einfluss der Grunderkrankung

Darüber hinaus konnte in der vorliegenden Arbeit gezeigt werden, dass die Mehrzahl der Blutungen in unserem Kollektiv nicht mit der Plasmapherese selbst assoziiert war, sondern im Rahmen der Grunderkrankung auftrat. In 15 der 19 Sitzungen, in denen Blutungsereignisse auftraten, waren die Blutungen nämlich auf eine hämorrhagische Alveolitis eines Patienten mit systemischem Lupus erythematoses zurückzuführen.

Einfluss der extrakorporalen Antikoagulation

Zur extrakorporalen Antikoagulation dienten in unserem Kollektiv Citrat (57,3 %) und Heparin (42,7 %) (Tabelle 24). In einigen Studien kam eine einheitliche extrakorporale Antikoagulation, mit Citrat [83] oder Heparin [87] zur Anwendung. In anderen Studien zur Plasmapherese war die extrakorporale Antikoagulation ebenfalls nicht einheitlich und es kamen, wie bei Sutton et al. Citrat und Heparine zum Einsatz. [84]

Alle Patienten mit Blutungskomplikationen erhielten eine extrakorporale Antikoagulation mit Citrat. Da Citrat jedoch häufiger zur extrakorporalen Antikoagulation verwendet wurde, lässt sich kein eindeutiger Zusammenhang mit dieser Form der Antikoagulation beweisen. Auch in anderen Arbeiten unterscheiden sich die Inzidenzen von Blutungen nicht in Abhängigkeit von der Art der Antikoagulation. [83, 84]

Einfluss der Thrombozyten-Konzentration

Die durchschnittliche Thrombozyten-Konzentration fiel innerhalb eines Plasmapherese-Zyklus signifikant um ungefähr 21,5 % des mittleren Ausgangswertes ab, unterschritt aber nicht den Normwert (Tabelle 39).

Auch in anderen Studien wird ein Abfall der Thrombozyten-Konzentration unter Plasmapherese beschrieben. [96-98] Dieser scheint vor allem mit der Trennungsmethode zusammenzuhängen, da bei der Zentrifugation von bis zu 50 % niedrigeren Thrombozyten-Konzentrationen nach der Plasmapherese berichtet wird [97], bei der Membranplasmaseparation dagegen nur von ungefähr 15 % [96].

Die Thrombozytopenien waren jedoch nicht mit Blutungen assoziiert. In einem Fall war am ehesten die Kombination aus niedriger Thrombozytenzahl, der Vormedikation mit niedermolekularem Heparin und der Citrat-basierten Antikoagulation während der Plasmapherese ein begünstigender Faktor für das Auftreten einer Blutung an der Kathetereinstichstelle (Tabelle 42).

Zusammenfassend sind Blutungskomplikationen, die sich direkt auf die Plasmapherese zurückführen lassen, selten. Am häufigsten kommt es zu Blutungen im Bereich der Kathetereinstichstelle. Elektive Eingriffe, wie zum Beispiel eine Nierenbiopsie, werden in der Literatur frühestens 48 Stunden nach der letzten Plasmapherese empfohlen. [11] Bei Patienten mit erhöhter Blutungsneigung aufgrund ihrer Grunderkrankung ist unter Plasmapheresetherapie mit Blutungskomplikationen zu rechnen.

5.3.2 Thrombosen

Unter Plasmapherese kam es bei 5 (15,6 %) Patienten zu einer venösen Thrombose (Tabelle 43). Patienten mit einer venösen Thrombose oder Lungenembolie in der Vorgeschichte entwickelten während der Plasmapherese keine erneuten Thrombosen, sodass keine Begünstigung von erneuten Thrombosen durch eine Plasmapherese erkennbar war. Eine Korrelation zwischen dem Auftreten von Thrombosen und der Art der extrakorporalen Antikoagulation konnte nicht beobachtet werden.

In der Literatur finden sich thrombotische Ereignisse sowohl in Form von venösen Thrombosen als auch in Form von Thromben im extrakorporalen Kreislauf. [99] Einzelfälle von Lungenembolien, zerebralen Ischämien und Myokardinfarkten werden beschrieben, stellen aber die Ausnahme dar. [100]

Einfluss der Grunderkrankung

Es fiel auch hier auf, dass 3 der 5 von Thrombosen betroffenen Patienten an einem systemischen Lupus erythematodes litten. Bei 2 dieser 5 Patienten war ein primäres oder sekundäres Antiphospholipidsyndrom vorbekannt.

Sowohl für den systemischen Lupus erythematodes als auch für das Antiphospholipidsyndrom ist ein erhöhtes Thromboserisiko beschrieben, sodass auch hier am wahrscheinlichsten von einem Einfluss der Grunderkrankung auszugehen ist. [26, 70]

Einfluss des Kathetersystems

Ein Zusammenhang zwischen einer Thrombose und der Art und Lokalisation des Kathetersystems war in unserem Kollektiv nicht eindeutig ersichtlich. Lediglich ein Patient hatte im Bereich der Thrombose einen Femoraliskatheter liegen. Thrombosierte Kathetersysteme wurden als Katheterverschluss gewertet und werden im Rahmen der katheterassoziierten Komplikationen diskutiert.

In vorangehenden Arbeiten hingegen werden Thrombosen vor allem im Zusammenhang mit dem intravenösen Zugang beschrieben. So kam es bei Mokrzycki et al. in 0,6 % der Sitzungen zu katheterassoziierten Thrombosen. [83]

Thrombosen während der Plasmapherese stellen Einzelfälle dar. In unserem Kollektiv ist davon auszugehen, dass die thrombotischen Ereignisse auf die Grunderkrankung zurückzuführen sind. Deshalb ist ein intensiviertes Gerinnungsmanagement bei Patienten mit systemischem Lupus, insbesondere mit gleichzeitig sekundärem Antiphospholipidsyndrom, sinnvoll.

5.3.3 Blutdruckentgleisungen

In einigen Plasmapherese-Sitzungen kam es zu Blutdruckentgleisungen. Dabei waren hypotensive Entgleisungen (38, 9,7 %) in den Sitzungen nur geringfügig häufiger als hypertensive Entgleisungen (24, 6,2 %) (Tabelle 44). Sowohl die hypertensiven als auch die hypotensiven Ereignisse waren durch Basismaßnahmen gut beherrschbar und zogen keine instabilen Kreislaufsituationen nach sich.

Im Gegensatz zu unseren Ergebnissen stehen in der Literatur hypotensive Entgleisungen während der Plasmapherese im Vordergrund. Die angegebenen Häufigkeiten variieren dabei stark. Jedoch unterscheiden sich die Grenzwerte für die Definition einer Hypotension in den Studien oder sind gar nicht definiert, sodass ein Vergleich problematisch ist. Basic-Jukic et al. schildern in 0,6 % der Sitzungen hypotensive Episoden mit systolischen Blutdruckwerten unter 80 mmHg [87], während Rossi et al. in 7 % der Sitzungen vasovagale Reaktionen und Kreislaufversagen als Komplikationen aufführen [85]. Von hypertensiven Entgleisungen wird in der Literatur nicht berichtet. Dies ist wahrscheinlich nicht darauf zurückzuführen, dass keine hypertensiven Entgleisungen auftraten, sondern dass sie aufgrund mangelnder Symptome und guter Beherrschbarkeit nicht als Komplikation gewertet wurden.

Einfluss des initialen Blutdrucks

In 374 (94,4 %) der 396 Sitzungen lagen die systolischen Blutdruckwerte vor Beginn einer Plasmapherese-Sitzung im Bereich zwischen 100 mmHg und 180 mmHg (Abbildung 10). Der initiale systolische Blutdruckwert zeigte sich in unserem Kollektiv als potentieller Einflussfaktor auf Blutdruckentgleisungen (Tabelle 45). In allen 15 Sitzungen, in denen bei den Patienten initial hypotensive Blutdruckwerte gemessen wurden, konnten im Rahmen der Plasmapherese hypotensive Entgleisungen beobachtet werden. Ebenso erlitten in unserem Kollektiv alle Patienten mit einem initialen Blutdruck über 180 mmHg hypertensive Entgleisungen während der Plasmapherese.

In einer Studie über 1727 Plasmapherese-Sitzungen von Shemin et al. lag der durchschnittliche systolische Blutdruck vor Behandlungsbeginn bei 140 ± 24 mmHg. Auch hier konnte der Zusammenhang zwischen initial niedrigem Blutdruck und hypotensiven Entgleisungen gezeigt werden. Denn bei Patienten mit einem initialen Blutdruck unter 110 mmHg kam signifikant häufiger zu hypotensiven Entgleisungen unter Plasmapherese. [101]

Auf der Grundlage dieser Beobachtungen kann davon ausgegangen werden, dass initial hypo- oder hypertensive Blutdruckwerte die Wahrscheinlichkeit einer hypo- oder hypertensiven Blutdruckentgleisung während der Plasmapherese erhöhen. Es sollten demnach normotone Blutdrücke vor Beginn einer Plasmapherese-Sitzung angestrebt werden.

Einfluss der antihypertensiven Vormedikation

Patienten mit antihypertensiver Vormedikation entgleisten während der Plasmapherese sowohl hyper- als auch hypotensiv, wohingegen bei Patienten ohne antihypertensive Vormedikation keine hypertensiven Entgleisungen beobachtet wurden (Tabelle 47).

Die Elimination einiger antihypertensiver Medikamente durch die Plasmapherese könnte eine mögliche Ursache für hypertensive Entgleisungen bei diesen Patienten darstellen.

[102] Mit Antihypertensiva therapierte Patienten könnten also für hypertensive Entgleisungen während der Plasmapherese prädisponiert sein.

Einfluss der ACE-Hemmer

Ein Zusammenhang zwischen einer Therapie mit ACE-Hemmern und dem Auftreten hypotensiver Reaktionen zeigte sich in unserem Kollektiv nicht. 40,6 % der Patienten nahmen ACE-Hemmer während der Plasmapherese ein (Tabelle 12). Dabei kam es bei Patienten mit ACE-Hemmern nicht häufiger (4 von 13, 30,8 %) zu hypotensiven Entgleisungen als bei Patienten ohne ACE-Hemmer (5 von 15, 33,3 %) (Tabelle 48).

In einer Studie von Owen et al. erhielten 14 (4,7 %) von 299 Patienten ACE-Hemmer während der Plasmapherese. All diese Patienten entwickelten während der Plasmapherese atypische Reaktionen, wohingegen dies nur bei 20 (7 %) der 285 Patienten ohne ACE-Hemmer der Fall war. Dabei wurde eine Flush-Symptomatik oder Hypotension als atypische Reaktion gewertet. [103]

Die Ergebnisse unseres Kollektivs weisen, anders als bei Owen et al. postuliert [103], darauf hin, dass ACE-Hemmer unter dem Aspekt einer Hypotension während der Plasmapherese nicht abgesetzt werden müssen.

Weitere Einflüsse

Die Anzahl der kardiovaskulären Risikofaktoren schien keinen Einfluss auf Blutdruckentgleisungen im Verlauf einer Plasmapherese zu haben (Tabelle 46). Im Verlauf einer Sitzung, in der eine lokale allergische Reaktion auftrat, kam es gleichzeitig zu einer hypotensiven Episode.

Es werden in der Literatur zahlreiche potentielle Ursachen für die Entstehung einer Hypotonie unter Plasmapherese aufgezählt. Darunter fallen vasovagale Reaktionen und

inadäquater Volumenersatz, aber auch allergische Reaktionen und durch Bradykinin vermittelte Reaktionen. [78]

Blutdruckentgleisungen während der Plasmapherese treten auf, stellen bei rechtzeitiger Identifizierung durch engmaschiges Monitoring aber eine durch Basismaßnahmen gut beherrschbare Komplikation dar. Normotone Blutdrücke vor Beginn einer Plasmapherese sollten angestrebt werden.

5.3.4 Herzrhythmusstörungen

In 3 (0,8 %) Sitzungen bei 2 (6,3 %) von 32 Patienten traten supraventrikuläre Herzrhythmusstörungen auf (Tabelle 49). Es ergaben sich hieraus keine hämodynamisch relevanten Konsequenzen (Tabelle 50).

Auch in anderen Studien traten Herzrhythmusstörungen auf. Mokrzycki et al. beobachteten in 0,1 % der Sitzungen Herzrhythmusstörungen, wobei nur symptomatische Vorfälle berücksichtigt wurden. [83] Bei Rossi et al. kam es in 0,7 % der Sitzungen zu bradykarden und tachykarden Herzrhythmusstörungen. [85]

Einfluss des ionisierten Calciums und der Antikoagulation

Das ionisierte Calcium erreichte nach der Plasmapherese wieder annähernd die Ausgangskonzentration. Dennoch wurden während der Plasmapherese signifikant geringere Konzentrationen erreicht, die deutlich unter dem Normwert lagen (Tabelle 31, 32, Abbildung 8). Klinische Symptome, wie Parästhesien oder Krämpfe wurden während der Plasmapherese nicht dokumentiert. Jedoch lag im Verlauf aller 3 Sitzungen, in denen Herzrhythmusstörungen auftraten, die minimale ionisierte Calcium-Konzentration unterhalb des Normbereichs. Die Citrat-basierte Antikoagulation könnte in 2 der 3 Sitzungen in Kombination mit der Substitution von FFP die Entstehung einer Hypocalcämie mit folgender Herzrhythmusstörung begünstigt haben (Tabelle 50). Denn in unserer Arbeit zeigte sich, dass die minimale ionisierte Calcium-Konzentration unter Citrat-basierter Antikoagulation signifikant geringer war als unter Heparin-basierter Antikoagulation (Tabelle 37). Zusätzlich lag bei beiden Patienten eine Niereninsuffizienz vor.

Andere Autoren beobachteten ebenfalls einen signifikanten Abfall des ionisierten Calciums unter Plasmapherese. [79, 104] In mehreren Studien wird der Zusammenhang zwischen einer hohen Citrat-Dosis im Rahmen der Citrat-basierten Antikoagulation und der Gabe von FFP, einer Hypocalcämie und der Verlängerung des QTc-Intervalls, die zu Herzrhythmusstörungen führen kann, beschrieben. [105, 106] Das Risiko ist bei

Leber- oder Niereninsuffizienz aufgrund der mangelnden Metabolisierung und Ausscheidung von Citrat möglicherweise erhöht. Auch Patienten mit einer kardialen Vorschädigung könnten gefährdeter sein. [8]

Es handelt es sich bei Herzrhythmusstörungen um eine seltene Komplikation. Insgesamt ist die Citrat-Antikoagulation bei Plasmapherese als ein sicheres Verfahren anzusehen. Um das Risiko für Herzrhythmusstörungen zu minimieren, ist ein engmaschiges Monitoring des ionisierten Calciums während der Plasmapherese zwingend erforderlich. Eine zu hohe Citrat-Zufuhr, insbesondere bei Risikopatienten, wie Patienten mit Niereninsuffizienz oder Leberinsuffizienz, muss vermieden werden.

5.3.5 Allergische Reaktionen und Transfusionsassoziierte Zwischenfälle

Allergische Reaktionen

Es kam in 2 (0,5 %) Sitzungen bei lediglich einem Patienten im Rahmen der Plasmapherese zu lokalen allergischen Reaktionen, in einer davon trat gleichzeitig eine Hypotension auf. Die Fortführung der Therapie war dadurch nicht beeinträchtigt. Der Patient erhielt in den folgenden Sitzungen Albumin als Plasmaersatzlösung.

Allergische Reaktionen während der Plasmapherese zählen zu den häufiger berichteten Komplikationen. Bei großen Studien variiert die Inzidenz. Cordoba et al. berichten in 0,4 % der Sitzungen nach FFP-Substitution von schwachen allergischen Reaktionen ohne Hypotension. [82] Bei Basic-Jukic kam es hingegen in insgesamt 78 von 4857 (1,6 %) Sitzungen zu allergischen Reaktionen, in 0,1 % der Sitzungen erlitten Patienten sogar schwere anaphylaktische Reaktionen. In Sitzungen mit FFP-Gabe ereigneten sich in 5 % der Sitzungen allergische Reaktionen, dahingegen traten solche unter Albumin-Substitution nur in 0,7 % der Sitzungen auf. [87] Auch Übersichtsarbeiten zeigten, dass eine erhöhte Inzidenz für allergische Reaktionen unter Plasmapherese insbesondere bei Substitution mit FFP besteht [11], jedoch auch allergische Reaktionen auf Humanalbumin möglich sind [86].

Allergische Reaktionen stellen insbesondere bei Substitution von FFP eine mögliche Komplikation während der Plasmapherese dar. In der Mehrzahl sind diese jedoch durch Basismaßnahmen und Umstellung der Plasmaersatzlösung gut beherrschbar, schwere anaphylaktische Reaktionen sind sehr selten.

TRALI

Ein weiteres Risiko beim Einsatz von Blutprodukten ist das Auftreten einer transfusionsassoziierten Lungeninsuffizienz (TRALI). Im Rahmen von 2 (0,01 %) Sitzungen 2 (6,3 %) verschiedener Patienten kam es in unserem Kollektiv im Verlauf der Plasmapherese durch FFP-Gabe zu einer TRALI, die zum Abbruch der Plasmapherese führte.

Es existieren mehrere Fallberichte zum Auftreten transfusionsassoziiierter Lungeninsuffizienzen beim therapeutischen Plasmaaustausch. [107, 108] Auch, wenn große Studien selten über TRALIs im Rahmen der Plasmapherese berichten, wird angenommen, dass die Inzidenz höher ist als beschrieben, da leicht verlaufende Reaktionen häufig nicht erkannt werden. [108]

Es handelt sich um eine seltene, aber potentiell lebensbedrohliche Komplikation, sodass bei Patienten mit Atemnot im Verlauf der Plasmapherese, die FFP als Plasmaersatz erhielten, eine TRALI in Betracht gezogen werden sollte.

5.3.6 Allgemeine Infekte

Während eines Plasmapherese-Zyklus oder innerhalb von 4 Wochen nach Therapieende traten in 16 (28,1 %) Zyklen bei 13 (40,6 %) Patienten Infekte auf (Tabelle 51). Dabei waren 4 Patienten von mehreren Infekten gleichzeitig betroffen, von denen 2 Patienten die Plasmapherese als Langzeittherapie erhielten (Tabelle 52).

Infektlokalisation

In unserem Kollektiv, das zu 50 % aus Lupuspatienten bestand, zählten Pneumonien, Harnwegsinfektionen und Hautinfekte sowohl vor als auch während und nach Plasmapherese zu den häufigsten Infekten (Abbildung 10 und 11).

Auch in zwei großen, prospektiven, kontrollierten Studien war bei Lupuspatienten unabhängig von der Therapie die Inzidenz für Pneumonien, Harnwegsinfektionen und Hautinfekte am höchsten. [109, 110] Pohl et al. beobachteten unter Plasmapherese ebenfalls am häufigsten sogenannte konventionelle Infekte, zu denen bakterielle Infektionen allgemein und Harnwegsinfektionen zählten. [93]

Einfluss der Plasmapherese

In 13 (22,8 %) Zyklen litten die Patienten bereits vor Beginn der Plasmapherese an einem Infekt. In 10 von 13 Fällen (76,9 %) erhielten diese Patienten eine vorbestehende Immunsuppression (Tabelle 54). Infekte während der Plasmapherese und im Zeitraum bis

4 Wochen danach traten ausnahmslos unter zusätzlich bestehender Immunsuppression auf (Tabelle 59-61). Allerdings sind diese Zahlen nur bedingt vergleichbar, da es sich hierbei nicht um zwei verschiedene, kontrollierte Gruppen handelt, sondern um einen Vergleich vor und während bzw. nach Plasmapherese innerhalb des gleichen Kollektivs. Da die Plasmapherese von einer hochdosierten Glukokortikoid-Gabe begleitet war und in den meisten Fällen während der Plasmapherese auch eine weitere oder neue immunsuppressive Therapie begonnen wurde, lässt sich lediglich die Aussage treffen, dass die Gesamtheit dieser Faktoren zu einer erhöhten Infektinzidenz führte. Durch die aber nur gering erhöhte Infektrate während der Plasmapherese im Vergleich zu davor ist anzunehmen, dass die Entstehung von Infekten am ehesten durch die intensivierete Immunsuppression und weniger durch die Plasmapherese selbst determiniert ist.

Mehrere Studien verglichen die Infekthäufigkeit bei Patienten mit immunsuppressiver Therapie und Plasmapherese im Vergleich zu Patienten mit alleiniger Immunsuppression und kamen zu widersprüchlichen Ergebnissen. Wing et al. kamen in ihrer retrospektiven Studie zu dem Ergebnis, dass es bei einem kleinen Patientenkollektiv mit Rapid Progressiver Glomerulonephritis unter Plasmapheresetherapie und gleichzeitiger Immunsuppression zu mehr Infekten kam (5 von 8 Patienten, 62,5 %) als bei alleiniger Immunsuppression (2 von 21 Patienten, 9,5 %). [94] Die Ergebnisse einer kontrollierten randomisierten Studie von Pohl et al. zeigen jedoch, dass das Infektrisiko bei 86 Patienten mit Lupus Nephritis, die Glukokortikoide und Cyclophosphamid erhielten, durch eine zusätzliche Plasmapherese nicht erhöht wurde. Während nur 15 % der Patienten mit immunsuppressiver Therapie und Plasmapherese innerhalb der ersten 5 Wochen Infekte bekamen, waren es in der Kontrollgruppe mit ausschließlich immunsuppressiver Therapie 20 % der Patienten. [93]

Einfluss der Immunsuppression

In 38,5 % der Zyklen mit Infekt vor Beginn der Plasmapherese erhielten die Patienten eine hochgradige Immunsuppression mit intravenösen Substanzen, wohingegen die Patienten ohne Infekte nur in 23,8 % der Zyklen mit einer Immunsuppression ähnlicher Intensität therapiert wurden (Tabelle 55). Die gleiche Beobachtung konnte bei Infekten während der Plasmapherese gemacht werden. Hier erhielten Patienten in 68,8 % der Zyklen, bei denen es während der Plasmapherese zu einem Infekt kam, eine Immunsuppression mit intravenösen Substanzen. Eine entsprechende Immunsuppression lag nur in 58,5 % der Zyklen ohne Infekt vor (Tabelle 61). Patienten mit Infekten erhielten also eine stärkere Immunsuppression als Patienten ohne Infekte, unabhängig davon, ob sie bereits plasmapheridiert wurden oder nicht.

Zusätzlich konnten Pryor et al. in ihrer Studie zeigen, dass bei Patienten mit systemischem Lupus erythematoses eine Immunsuppression mit Cyclophosphamid und Glukokortikoiden im Vergleich zu einer alleinigen hochdosierten Glukokortikoid-Therapie zu einer erhöhten Infektrate führt. [111] Dies weist ebenfalls auf einen Zusammenhang zwischen Intensität der Immunsuppression und Infektneigung hin.

Einfluss der Glukokortikoide

In unserem Kollektiv zeigte sich, dass die Höhe der Glukokortikoiddosis mit der Häufigkeit von Infekten assoziiert war. Unterhalb einer kumulativen Dosis von 2 g war der Anteil der Patienten mit Infekt während der Plasmapherese geringer. Bei höherer kumulativer Dosis wird die Tendenz deutlicher, denn bei Zyklen mit Infekten während der Plasmapherese wurde die kumulative Glukokortikoiddosis von 3g in 25 % der Fälle überschritten, wohingegen in Zyklen ohne Infekte die kumulative Dosis von 3 g nur in 2,5 % der Fälle überschritten wurde (Tabelle 62).

Der Einfluss einer hohen Glukokortikoiddosis auf die Infektrate konnte auch in einer prospektiv angelegten Studie mit 223 Lupuspatienten gezeigt werden. Dabei kam es bei Patienten mit einer Glukokortikoiddosis von über 40 mg pro Tag zu 179 Infekten/100 Patienten-Jahre, im Vergleich dazu erlitten Patienten ohne Glukokortikoide nur 35 Infekte/100 Patientenjahren. [112]

Es kann also angenommen werden, dass auch ein Großteil des Infekt-fördernden Einflusses der Immunsuppression auf die Glukokortikoide zurückzuführen ist.

Einfluss der Therapiedauer

Insbesondere Patienten mit Langzeittherapie waren im Rahmen der Plasmapherese von mehreren Infekten betroffen (Tabelle 57). So scheinen Patienten mit Langzeittherapie durch die hohe Anzahl an Sitzungen und Zyklen und die dadurch bedingte hohe kumulative Glukokortikoiddosis (Tabelle 18, 19) und starke Immunsuppression im Hinblick auf Infekte besonders gefährdet zu sein.

Auch Aringer et al., die in ihrer Studie das Infektrisiko bei mit Plasmapherese und Immunsuppression therapierten Lupus-Patienten untersuchten, beschrieben bei Patienten mit Langzeitplasmapherese mehr Infekte als bei Patienten, bei denen die Plasmapherese nur über einen kurzen Zeitraum zum Einsatz kam. [113]

Einfluss der Grunderkrankung

Die Häufigkeit, mit der Patienten mit Infekten von einer bestimmten Grunderkrankung betroffen waren, entsprach in etwa der Verteilung der Grunderkrankung im Gesamtkollektiv. Dies gilt sowohl für Infekte vor Beginn der Plasmapherese als auch für im Rahmen der

Plasmapherese aufgetretene Infekte (Tabelle 56 und 63). Innerhalb eines Kollektivs an Kollagenosen ließ sich somit kein Einfluss der Art der Kollagenose auf die Häufigkeit von Infekten erkennen.

Zusammenfassend zählen Infekte unter Plasmapheresetherapie zu den häufiger beobachteten Komplikationen, wobei Patienten mit Langzeit-Plasmapherese besonderes gefährdet zu sein scheinen. Dabei spielen vor allem konventionelle Infekte, wie Pneumonien, Harnwegsinfektionen und Hautinfekte eine Rolle. Ein großer Einfluss der begleitenden Immunsuppression in Abhängigkeit von deren Intensität, vor allem aber von Glukokortikoiden in Abhängigkeit der verabreichten Kumulativdosis, ist dabei anzunehmen. Deshalb sind alle Hygienemaßnahmen, die das Infektrisiko reduzieren und eine erhöhte Wachsamkeit bei Patienten mit Plasmapherese unverzichtbar. Des Weiteren muss diskutiert werden, ob ein Verzicht oder bedarfsgerechter Einsatz von Glukokortikoiden möglich ist.

5.3.7 Katheterassoziierte Komplikationen

Gefäßzugang

Als Gefäßzugang wurden in unserem Kollektiv hauptsächlich Shaldonkatheter (75,0 %), seltener Vorhofkatheter (10,4 %) oder Femoraliskatheter (4,5 %), das heißt Shaldon- oder Vorhofkatheter in Femoralisposition, eingesetzt. In einigen Fällen dienten auch arteriovenöse Fisteln (10,1 %) als intravenöser Zugang (Tabelle 25).

Auch in den meisten Kollektiven anderer Studien wurden vor allem zentralvenöse Katheter als Gefäßzugang genutzt. [83, 84]

Katheterassoziierte Blutungen

In 3 (0,8 %) von 396 Plasmapherese-Sitzungen, verteilt auf 2 (6,3 %) Patienten, traten Blutungen im Bereich der Kathetereinstichstelle auf (Tabelle 41). In einem Fall war wahrscheinlich die Kombination aus niedriger Thrombozytenzahl, der Vormedikation mit niedermolekularem Heparin und der Citrat-basierten Antikoagulation während der Plasmapherese ein begünstigender Faktor (Tabelle 42). Ein Zusammenhang mit der Art des Gefäßzugangs zeigte sich dabei nicht. Alle katheterassoziierten Blutungen waren durch Basismaßnahmen gut beherrschbar.

Eine ähnliche Inzidenz (1 % der Sitzungen) für katheterassoziierte Blutungen wurde in der Studie von Cordoba et al. beschrieben, in der auf eine extrakorporale Antikoagulation verzichtet wurde. [82] In zwei weiteren Arbeiten wurde in jeweils einem Fall von schweren

Blutungen nach Entfernung eines Femoraliskatheters berichtet, die nur durch Transfusion von Frischplasma beherrschbar waren. In beiden Fällen erfolgte eine extrakorporale Antikoagulation mit Citrat. [83, 84]

Katheterassoziierte Blutungskomplikationen sind selten, stellen aber unter den Blutungskomplikationen insgesamt den größten Anteil dar. Eindeutige Einflussfaktoren ließen sich nicht identifizieren, jedoch ist insbesondere bei blutungsgefährdeten Patienten erhöhte Vorsicht bei Katheteranlage und -entfernung geboten.

Pneumothorax

Bei keinem Patienten ließen sich Hinweise auf einen durch die Katheteranlage verursachten Pneumothorax finden, sodass es sich hierbei in Übereinstimmung mit der Literatur, in der eine Inzidenz zwischen 0,04 % und 0,1 % [83, 87] beschrieben ist, um eine seltene Komplikation handelt.

Katheterverschluss

In 15 (3,8 %) Sitzungen verteilt auf 5 (15,6 %) Patienten kam es zu einem Katheterverschluss. Das verwendete Kathetersystem und auch die Art der extrakorporalen Antikoagulation schienen dabei in unserem Kollektiv keine Rolle zu spielen (Tabelle 64). Es fiel jedoch auf, dass 2 (40 %) der 5 Patienten mit mehreren Katheterverschlüssen die Plasmapherese als Langzeittherapie erhielten. Ein Zusammenhang mit dem Auftreten von Katheterverschlüssen aufgrund der damit verbundenen hohen Anzahl an Plasmapherese-Sitzungen und einer langen Katheterverweildauer ist daher denkbar. Ein Patient litt unter einem Antiphospholipidsyndrom, sodass auch Grunderkrankungen mit erhöhter Thromboseneigung Katheterverschlüsse begünstigen könnten.

Cordoba et al. berichten in ihrer Studie, in der die Plasmapherese ohne extrakorporale Antikoagulation durchgeführt wurde, in 13 (2,6 %) Sitzungen von Katheterdysfunktionen. [82] In einer Übersichtsarbeit über Gefäßzugänge bei therapeutischer Plasmapherese wird, wie auch in unserem Kollektiv beobachtet, ein höheres Risiko für Katheterverschlüsse bei einer langen Katheterverweildauer beschrieben. [5]

Um das Risiko von Katheterverschlüssen zu minimieren, sind insbesondere bei Patienten mit langen Katheterverweildauern und erhöhter Thromboseneigung Maßnahmen zur Vermeidung von Koagelbildung im Kathetersystem essentiell.

Katheterassoziierte Infektionen

In unserem Kollektiv traten in 13 (3,3 %) Sitzungen bei 7 (21,9 %) Patienten Katheterinfektionen auf (Tabelle 65). Dabei handelte es sich bei 2 der Patienten um Patienten mit

Langzeit-Plasmapherese. Diese beiden Patienten waren auch stärker betroffen, denn sie erlitten im Gegensatz zu den übrigen 5 Patienten innerhalb eines Zyklus mehrere Katheterinfektionen. Während sich die übrigen Infektionen auf lokale Reaktionen an der Einstichstelle beschränkten, kam es bei einem Langzeittherapie-Patienten mit Vorhofkatheter zu einer Bakteriämie. Außerdem ist anzunehmen, dass das Risiko für katheter-assoziierte Infektionen, ebenso wie das allgemeine Infektrisiko, durch die begleitende Immunsuppression der Patienten erhöht wird.

Im Gegensatz dazu beschrieben andere Autoren niedrigere Inzidenzen (0,06 - 1,2 %) für Katheterinfektionen. [82, 87] Jedoch war in diesen Studien auch die durchschnittliche Zyklus- und Sitzungsanzahl pro Patient geringer. In der Übersichtsarbeit über Gefäßzugänge wurde die Hypothese, dass Therapieintensität oder -dauer einen Einfluss auf die Entstehung von Katheterinfektionen haben könnten, bestätigt. [5]

Aufgrund der häufig begleitenden Immunsuppression ist das bei jedem zentralvenösen Zugang bestehende Infektionsrisiko während einer Plasmapherese zusätzlich erhöht. Auch hier sind Patienten mit langen Katheterverweildauern besonders gefährdet. Strikte Hygienemaßnahmen beim Umgang mit dem zentralvenösen Katheter sollten eingehalten werden.

5.3.8 Dialyse

Insgesamt wurden nach 67 (16,9 %) der 396 Plasmapherese-Sitzungen Dialysen durchgeführt. Die Mehrzahl der Dialysen (54, 80,6 %) war aufgrund eines Nierenversagens in Zusammenhang mit der Grunderkrankung indiziert (Tabelle 66). In 6 (9,0 %) Sitzungen war die Dialysepflicht Konsequenz einer Alkalose.

Einfluss des Säure-Basen-Haushalts

Der pH-Wert sowie auch die Bikarbonat-Konzentration und der Base Excess im venösen Blut stiegen im Verlauf der Plasmapherese signifikant an (Tabelle 27). Hierbei zeigte sich jedoch kein signifikanter Unterschied dieser Parameter zwischen Sitzungen mit Citrat-Antikoagulation oder Heparin-Antikoagulation (Tabelle 30). In 6 (1,5 %) der 396 Sitzungen erfolgte aufgrund einer alkalischen Stoffwechsellage, mit Bikarbonat-Werten zwischen 33,5 mmol/l und 47,2 mmol/l nach der Plasmapherese, im Anschluss an die Plasmapherese eine Dialyse. Da in unserem Kollektiv alle Patienten FFP als Plasmaersatz erhielten, war wahrscheinlich in 3 der 6 Sitzungen die Kombination aus FFP, Citrat und

eingeschränkter Nierenfunktion ursächlich für die alkalische Stoffwechsellage (Tabelle 67).

Einige Autoren, bei denen Albumin als Plasmaersatz eingesetzt wurde, beobachteten keine Veränderung der Bikarbonat-Konzentration während der Plasmapherese. [114] Marques et al. zeigten auch, dass die Bikarbonat-Konzentration bei Patienten, die FFP und damit eine höhere Citrat-Dosis erhielten, im Verlauf der Plasmapherese anstieg, wohingegen bei mit Albumin substituierten Patienten ein Abfall der Bikarbonat-Konzentration zu verzeichnen war. [115]

Nierenfunktion und Einfluss auf den Säure-Basen-Haushalt

Die durchschnittliche Serumkreatinin-Konzentration lag im untersuchten Kollektiv sowohl vor als auch nach einem Plasmapherese-Zyklus etwas über dem Normwert (Tabelle 38). Dies ist darauf zurückzuführen, dass viele (18, 56,3 %) Patienten unter einer Nierenbeteiligung im Rahmen ihrer Grunderkrankung litten. 8 (25 %) Patienten waren aufgrund der eingeschränkten Nierenfunktion dialysepflichtig. Es zeigte sich im gesamten Kollektiv ein leichter, wenn auch nicht signifikanter Abfall der Serumkreatinin-Konzentration nach einem Plasmapherese-Zyklus. Bei Patienten mit renaler Beteiligung im Rahmen der Grunderkrankung war der Abfall größer, wenn auch hier nicht signifikant (Tabelle 38).

Auch in anderen Studien konnte bei Patienten mit systemischem Lupus nach Plasmapherese eine Abnahme des Serumkreatinins und eine Zunahme der Kreatinin-Clearance beobachtet werden. [3, 35] Lewis et al. führten eine kontrollierte Studie zur Plasmapherese bei Patienten mit Lupus-Nephritis durch. Dabei nahm in der Gruppe, die zusätzlich zur immunsuppressiven Therapie eine vierwöchige Plasmapheresetherapie erhielt, in den ersten Wochen nach Plasmapherese die Serumkreatinin-Konzentration ab. Es war jedoch auch in der Gruppe mit alleiniger, immunsuppressiver Therapie ein Abfall des Serumkreatinins zu verzeichnen. [33]

Im Vergleich mit den Ergebnissen aus der Literatur ist daher davon auszugehen, dass der Abfall der Serumkreatinin-Konzentration nach einem Plasmapherese-Zyklus in unserem Kollektiv, insbesondere bei Patienten mit renaler Beteiligung, am ehesten auf eine Verbesserung der Nierenfunktion und weniger auf eine Elimination des Kreatinins durch den Plasmaaustausch zurückzuführen ist.

Eine eingeschränkte Nierenfunktion scheint, insbesondere in Verbindung mit externer Citrat-Zufuhr, zusätzlich einen Einfluss auf die Entstehung einer metabolischen Alkalose während der Plasmapherese zu haben. Denn in 3 von 6 Sitzungen, in denen aufgrund einer alkalischen Stoffwechsellage nach der Plasmapherese dialysiert wurde, lag

zusätzlich eine Niereninsuffizienz vor. In diesen 3 Fällen erfolgte die extrakorporale Antikoagulation zudem mit Citrat und als Plasmaersatz wurde FFP verwendet (Tabelle 67). Pearl et al. bestätigen anhand von zwei Fallberichten, dass das Risiko einer metabolischen Alkalose vor allem für Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion erhöht ist, denen im Rahmen einer Plasmapherese mit mehreren Sitzungen große Mengen Citrat zugeführt werden. [116]

Eine Dialyse im Anschluss an die Plasmapherese ist in einigen Fällen aufgrund einer alkalischen Stoffwechsellage notwendig. Es handelt sich aber um eine Komplikation, die durch Anpassung der Antikoagulation und des Plasmaersatzes bei Risikopatienten mit eingeschränkter Nieren- oder Leberfunktion vorgebeugt werden kann.

5.3.9 Todesfälle

In unserem Kollektiv war von 4 Todesfällen innerhalb des Beobachtungszeitraums keiner direkt auf die Plasmapheresetherapie zurückzuführen (Tabelle 68). Ein Patient verstarb mehr als zwei Jahre nach der letzten Plasmapherese-Sitzung, ein weiterer aufgrund einer respiratorischen Insuffizienz im Rahmen eines fortgeschrittenen Lupus erythematodes am Tag der letzten Plasmapherese-Sitzung. 2 Patienten verstarben einen Tag bzw. 93 Tage nach ihrer letzten Plasmapherese-Sitzung im Rahmen von Infekten. Einer dieser beiden Patienten erhielt eine intensive Immunsuppression mit Cyclophosphamid.

In einer Metaanalyse zählten Mokrzycki et al. 8 mit der Plasmapheresetherapie assoziierte Todesfälle in insgesamt 15.658 Sitzungen, was einer Inzidenz von 0,05 % entspricht. Zu den Ursachen zählten Lungenödeme, Lungenembolien und kardiale Arrhythmien. [83] Pohl et al. berichten in ihrer Studie von Infektionen als Todesursache bei Patienten mit Immunsuppression und Plasmapherese. Jedoch bestand hier kein Unterschied zwischen Patienten mit alleiniger Immunsuppression und der Plasmapherese-Gruppe. [93]

Todesfälle, die direkt auf die Plasmapherese zurückzuführen sind, sind äußerst selten. Vielmehr scheint das Mortalitätsrisiko der Patienten aufgrund ihrer häufig fortgeschrittenen Grunderkrankung und begleitenden immunsuppressiven Therapie erhöht zu sein. Es ist anzunehmen, dass die durch Infektionen bedingte Mortalitätsrate bei immunsupprimierten Patienten durch die Plasmapherese nicht weiter erhöht wird.

5.3.10 Übersicht über Komplikationsraten

Die in der aktuellen Studie beobachtete Komplikationsrate ist insgesamt mit anderen Kollektiven vergleichbar. Es ist jedoch zu beachten, dass sich Definitionen der einzelnen Komplikationen in verschiedenen Studien unterscheiden oder nicht eindeutig definiert sind.

Komplikationen	Aktuelle Studie	Mokrzycki et al.[83]	Sutton et al.[84]	Rossi et al.[85]	Cordoba et al.[82]	Basic-Jukic et al.[87]
	n=396	n=699	n=5235	n=926	n=500	n=4857
Blutungen	4,8 %	0,1 %	0,1 %	0,2 %		0,06 %
Hypotensive Blutdruckentgleisungen	9,6 %	1,4 %	2,3 %	7 %	3,6 %	0,6 %
Hypertensive Blutdruckentgleisungen	6,1 %					
Herzrhythmusstörungen	0,8 %	0,1 %	0,1 %	0,7 %	0 %	
Allergische Reaktionen	0,5 %			1,0 %	0,4 %	1,6 %
Katheterassoziierte Blutungen	0,8 %				1,0 %	
Pneumothorax	0 %	0,1 %				0,04 %
Katheterverschluss	3,8 %		0,1 %		2,6 %	
Katheterinfektion	3,3 %	0,3 %			1,2 %	0,06 %
metabolische Alkalose (Dialyse)	1,5 %					

Tabelle 69: Vergleich der Inzidenzen von Komplikationen in der Literatur: Vergleich der Inzidenzen von sitzungsbezogenen Komplikationen der vorliegenden (aktuellen) Studie mit den Inzidenzen anderer Studien (n= Anzahl der Sitzungen)

5.4 Limitationen und Stärken

Limitationen

Aufgrund des retrospektiven Studiendesigns lagen teilweise unvollständige Datensätze vor, sodass die Auswertung von einigen Parametern in einzelnen Sitzungen nicht möglich war. Angesichts der retrospektiven Analyse ist auch die fehlende Dokumentation einiger Komplikationen nicht auszuschließen. Zudem basieren die Daten auf einem relativ kleinen Patientenkollektiv, wodurch insbesondere bei patientenbezogenen Komplikationen keine signifikanten Ergebnisse erzielt wurden. Auf dieser Basis lassen sich deshalb lediglich Hypothesen erstellen und keine Kausalzusammenhänge folgern.

Dennoch ist die beobachtete Komplikationsrate mit den Ergebnissen anderer Arbeiten vergleichbar, sodass die Ergebnisse dieser Arbeit insgesamt als repräsentativ anzunehmen sind.

Stärken

Es handelt sich nach unserem Wissenstand bei der Krankheitsgruppe der Kollagenosen um ein bisher noch nicht publiziertes Kollektiv in Bezug auf die Risiken einer Plasmapheresetherapie. Trotz der geringen Patientenzahl wurden bei diesem Kollektiv viele Plasmapherese-Sitzungen durchgeführt, die hinsichtlich der Komplikationen ausgewertet werden konnten. Hierbei ergaben sich auch bisher nicht beschriebene Beobachtungen, wie zum Beispiel das Risiko von hypertensiven Entgleisungen während einer Plasmapherese.

5.5 Fazit

Insgesamt handelt sich bei der Plasmapherese um ein komplikationsarmes Verfahren. Zu den häufigeren Komplikationen zählen sowohl hypo- als auch hypertensive Blutdruckentgleisungen, katheterassoziierte Komplikationen und allgemeine Infekte. Diese sind in der Regel gut beherrschbar. Potentiell lebensbedrohliche Komplikationen, wie eine TRALI oder Herzrhythmusstörungen stellen Einzelfälle dar und sind durch engmaschiges Monitoring frühzeitig erkennbar.

Es ließen sich verschiedene Einflussfaktoren identifizieren, die das Auftreten von Komplikationen möglicherweise begünstigen. Blutungen und Thrombosen können mit der Grunderkrankung assoziiert sein. Der initiale Blutdruck zeigte sich als potentieller Einflussfaktor für Blutdruckentgleisungen während der Plasmapherese. Mit Antihypertensiva therapierte Patienten könnten für hypertensive Entgleisungen während der Plasmapherese prädisponiert sein. Außerdem birgt eine hohe Citrat-Zufuhr, ob als Antikoagulation oder in FFP verabreicht, das Risiko für alkalische Stoffwechsellentgleisungen und Herzrhythmusstörungen. Patienten, bei denen die Plasmapherese als Langzeittherapie zum Einsatz kommt, sind im Hinblick auf katheterassoziierte Komplikationen und allgemeine Infekte besonders gefährdet. Zusätzlich begünstigt die begleitende Immunsuppression das Auftreten systemischer und lokalisierter Infektionen.

Ein besonders intensives Gerinnungsmanagement bei Patienten mit systemischem Lupus erythematoses ist sinnvoll. Elektive operative Eingriffe oder Biopsien sollten während und kurz nach der Plasmapherese vermieden oder nur mit besonderer Umsicht durchgeführt werden. Normotone Blutdrücke sollten vor Beginn der Plasmapherese angestrebt werden. ACE-Hemmer müssen unter dem Aspekt einer Hypotension während der Plasmapherese nicht abgesetzt werden. Bei Patienten mit Atemnot im Verlauf der Plasmapherese sollte eine TRALI frühzeitig in Betracht gezogen werden. Die Prozedur begleitende Blutdruckmessungen, EKG und regelmäßige Kontrollen der Blutgas- und Calciumwerte helfen, mögliche Komplikationen frühzeitig zu erkennen. Außerdem kann eine Anpassung von extrakorporaler Antikoagulation und Plasmaersatz, insbesondere bei Risikopatienten mit eingeschränkter Nierenfunktion, das Risiko für Herzrhythmusstörungen und alkalischen Stoffwechsellentgleisungen verringern.

6 Zusammenfassung

Hintergrund

Die Indikation zur Plasmapherese bei Kollagenosen besteht überwiegend dann, wenn konventionelle Therapiemaßnahmen versagt haben oder die Erkrankung lebenswichtige Organe gefährdet und für den Patienten vital bedrohlich ist. Nachdem es sich um ein invasives Verfahren handelt, muss der Nutzen gegen mögliche Komplikationen abgewogen werden. Deshalb wurde die Sicherheit der Plasmapherese in einem Kollektiv mit Kollagenosen in dieser Arbeit untersucht.

Methoden

Durch eine retrospektive Datenanalyse anhand von Plasmapherese-Protokollen, Krankenakten und elektronisch gespeicherten Daten wurden 396 Sitzungen von 32 Patienten mit einer Kollagenose, die im Zeitraum von 01.01.2005 bis 31.01.2011 im Klinikum Rechts der Isar unter standardisierten Bedingungen eine Plasmapherese erhielten, systematisch evaluiert und ausgewertet.

Ergebnisse

Häufiger kam es zu katheterassoziierten Komplikationen und allgemeinen Infekten, wobei Patienten mit langer Therapiedauer besonders gefährdet zu sein schienen. Bei den Infekten war ein großer Einfluss der Immunsuppression in Abhängigkeit von deren Intensität anzunehmen. Auch traten häufiger hypo- und hypertensive Blutdruckentgleisungen auf, es zeigten sich der initiale Blutdruck und die antihypertensive Vormedikation als potentielle Einflussfaktoren. Die selteneren Blutungen und Thrombosen waren weniger mit der Plasmapherese selbst, sondern mit der Grunderkrankung assoziiert. Potentiell lebensbedrohliche Komplikationen wie schwere anaphylaktische Reaktionen, TRALI oder Herzrhythmusstörungen stellten Einzelfälle dar. Eine hohe Citrat-Zufuhr schien das Risiko für alkalische Stoffwechsellentgleisungen und Herzrhythmusstörungen insbesondere bei niereninsuffizienten Patienten zu erhöhen.

Schlussfolgerung

Insgesamt handelt sich bei der Plasmapherese um ein komplikationsarmes Verfahren. Durch begleitende Blutdruckmessungen, EKG und regelmäßige Kontrollen der Blutgas- und Calciumwerte können Komplikationen meist frühzeitig erkannt werden. Bestimmte Patienten scheinen aufgrund einer Langzeittherapie, ihrer Grunderkrankung oder einer eingeschränkten Nierenfunktion im Hinblick auf Komplikationen besonders gefährdet zu sein. Hier kann eine Anpassung von Antikoagulation und Plasmaersatz sinnvoll sein.

Literaturverzeichnis

1. Kambic, H.E. and Y. Nose, *Historical perspective on plasmapheresis*. Ther Apher, 1997. **1**(1): p. 83-108.
2. Abel, J.J., L.G. Rowntree and B.B. Turner, *Plasma removal with return of corpuscles (plasmapheresis)*. *The Journal of Pharmacology and experimental therapeutics* Vol. V. No. 6, July, 1914. Transfus Sci, 1990. **11**(2): p. 166-77.
3. Jones, J.V., R.H. Cumming, R.C. Bucknall and C.M. Asplin, *Plasmapheresis in the management of acute systemic lupus erythematosus?* Lancet, 1976. **1**(7962): p. 709-11.
4. Schwartz, J., J.L. Winters, A. Padmanabhan, R.A. Balogun, M. Delaney, M.L. Linenberger, Z.M. Szczepiorkowski, M.E. Williams, Y. Wu and B.H. Shaz, *Guidelines on the use of therapeutic apheresis in clinical practice-evidence-based approach from the Writing Committee of the American Society for Apheresis: the sixth special issue*. J Clin Apher, 2013. **28**(3): p. 145-284.
5. Golestaneh, L. and M.H. Mokrzycki, *Vascular access in therapeutic apheresis: update 2013*. J Clin Apher, 2013. **28**(1): p. 64-72.
6. Samtleben, W., D.H. Randerson, M. Blumenstein, R. Habersetzer, B. Schmidt and H.J. Gurland, *Membrane plasma exchange: principles and application techniques*. J Clin Apher, 1984. **2**(2): p. 163-9.
7. Stegmayr, B., J. Ptak and B. Wikstrom, *World apheresis registry report*. Transfus Apher Sci, 2007. **36**(1): p. 13-6.
8. Lee, G. and G.M. Arepally, *Anticoagulation techniques in apheresis: from heparin to citrate and beyond*. J Clin Apher, 2012. **27**(3): p. 117-25.
9. Wehrli, G., *Therapeutic apheresis instrumentation*. J Clin Apher, 2011. **26**(5): p. 286-90.
10. Kaplan, A.A., *Therapeutic plasma exchange: a technical and operational review*. J Clin Apher, 2013. **28**(1): p. 3-10.
11. Reimann, P.M. and P.D. Mason, *Plasmapheresis: technique and complications*. Intensive Care Med, 1990. **16**(1): p. 3-10.
12. Williams, M.E. and R.A. Balogun, *Principles of separation: indications and therapeutic targets for plasma exchange*. Clin J Am Soc Nephrol, 2014. **9**(1): p. 181-90.
13. Klemperer, P., *The concept of collagen diseases*. Am J Pathol, 1950. **26**(4): p. 505-19.
14. von Muhlen, C.A. and E.M. Tan, *Autoantibodies in the diagnosis of systemic rheumatic diseases*. Semin Arthritis Rheum, 1995. **24**(5): p. 323-58.

15. Trager, J. and M.M. Ward, *Mortality and causes of death in systemic lupus erythematosus*. *Curr Opin Rheumatol*, 2001. **13**(5): p. 345-51.
16. McCarty, D.J., S. Manzi, T.A. Medsger, Jr., R. Ramsey-Goldman, R.E. LaPorte and C.K. Kwok, *Incidence of systemic lupus erythematosus. Race and gender differences*. *Arthritis Rheum*, 1995. **38**(9): p. 1260-70.
17. Meyer, A., N. Meyer, M. Schaeffer, J.E. Gottenberg, B. Geny and J. Sibilia, *Incidence and prevalence of inflammatory myopathies: a systematic review*. *Rheumatology (Oxford)*, 2015. **54**(1): p. 50-63.
18. Airio, A., H. Kautiainen and M. Hakala, *Prognosis and mortality of polymyositis and dermatomyositis patients*. *Clin Rheumatol*, 2006. **25**(2): p. 234-9.
19. Mayes, M.D., J.V. Lacey, Jr., J. Beebe-Dimmer, B.W. Gillespie, B. Cooper, T.J. Laing and D. Schottenfeld, *Prevalence, incidence, survival, and disease characteristics of systemic sclerosis in a large US population*. *Arthritis Rheum*, 2003. **48**(8): p. 2246-55.
20. Moinzadeh, P., A. Fehr, B. Damm, T. Krieg and N. Hunzelmann, *[The German Network for Systemic Scleroderma]*. *Hautarzt*, 2007. **58**(10): p. 858-63.
21. Westhoff, G. and A. Zink, *[Epidemiology of primary Sjorgren's syndrome]*. *Z Rheumatol*, 2010. **69**(1): p. 41-9.
22. Cervera, R., M.C. Boffa, M.A. Khamashta and G.R. Hughes, *The Euro-Phospholipid project: epidemiology of the antiphospholipid syndrome in Europe*. *Lupus*, 2009. **18**(10): p. 889-93.
23. Petri, M., *Epidemiology of the antiphospholipid antibody syndrome*. *J Autoimmun*, 2000. **15**(2): p. 145-51.
24. Klippel, J.H., *Primer on the rheumatic diseases*. 13th ed. 2008, New York, NY: Springer. xix, 721 p.
25. Gaubitz, M., *Epidemiology of connective tissue disorders*. *Rheumatology (Oxford)*, 2006. **45 Suppl 3**: p. iii3-4.
26. Tsokos, G.C., *Systemic lupus erythematosus*. *N Engl J Med*, 2011. **365**(22): p. 2110-21.
27. D'Cruz, D.P., M.A. Khamashta and G.R. Hughes, *Systemic lupus erythematosus*. *Lancet*, 2007. **369**(9561): p. 587-96.
28. Appel, G.B., F.G. Silva, C.L. Pirani, J.I. Meltzer and D. Estes, *Renal involvement in systemic lupus erythematosus (SLE): a study of 56 patients emphasizing histologic classification*. *Medicine (Baltimore)*, 1978. **57**(5): p. 371-410.
29. Bernatsky, S., J.F. Boivin, L. Joseph, S. Manzi, E. Ginzler, D.D. Gladman, M. Urowitz, P.R. Fortin, M. Petri, S. Barr, C. Gordon, S.C. Bae, D. Isenberg, A. Zoma, C. Aranow, M.A. Dooley, O. Nived, G. Sturfelt, K. Steinsson, G. Alarcon, J.L.

- Senecal, M. Zimmer, J. Hanly, S. Ensworth, J. Pope, S. Edworthy, A. Rahman, J. Sibley, H. El-Gabalawy, T. McCarthy, Y. St Pierre, A. Clarke and R. Ramsey-Goldman, *Mortality in systemic lupus erythematosus*. *Arthritis Rheum*, 2006. **54**(8): p. 2550-7.
30. *Guidelines for referral and management of systemic lupus erythematosus in adults. American College of Rheumatology Ad Hoc Committee on Systemic Lupus Erythematosus Guidelines*. *Arthritis Rheum*, 1999. **42**(9): p. 1785-96.
 31. Chambers, S.A. and D. Isenberg, *Anti-B cell therapy (rituximab) in the treatment of autoimmune diseases*. *Lupus*, 2005. **14**(3): p. 210-4.
 32. Wei, N., J.H. Klippel, D.P. Huston, R.P. Hall, T.J. Lawley, J.E. Balow, A.D. Steinberg and J.L. Decker, *Randomised trial of plasma exchange in mild systemic lupus erythematosus*. *Lancet*, 1983. **1**(8314-5): p. 17-22.
 33. Lewis, E.J., L.G. Hunsicker, S.P. Lan, R.D. Rohde and J.M. Lachin, *A controlled trial of plasmapheresis therapy in severe lupus nephritis. The Lupus Nephritis Collaborative Study Group*. *N Engl J Med*, 1992. **326**(21): p. 1373-9.
 34. Wallace, D.J., D. Goldfinger, S.H. Pepkowitz, M. Fichman, A.L. Metzger, J.O. Schroeder and H.H. Euler, *Randomized controlled trial of pulse/synchronization cyclophosphamide/apheresis for proliferative lupus nephritis*. *J Clin Apher*, 1998. **13**(4): p. 163-6.
 35. Jones, J.V., R.H. Cumming, P.A. Bacon, J. Evers, I.D. Fraser, J. Bothamley, C.R. Tribe, P. Davis and G.R. Hughes, *Evidence for a therapeutic effect of plasmapheresis in patients with systemic lupus erythematosus*. *Q J Med*, 1979. **48**(192): p. 555-76.
 36. Parry, H.F., C.J. Moran, M.L. Snaith, J.D. Richards, A.H. Goldstone, L.J. Nineham, F.C. Hay, W.J. Morrow and I.M. Roitt, *Plasma exchange in systemic lupus erythematosus*. *Ann Rheum Dis*, 1981. **40**(3): p. 224-8.
 37. Schiel, R. and R. Bambauer, *Therapeutic plasma exchange and cyclosporine in the treatment of systemic lupus erythematosus*. *Ther Apher*, 1999. **3**(3): p. 234-9.
 38. Dalakas, M.C., *Polymyositis, dermatomyositis and inclusion-body myositis*. *N Engl J Med*, 1991. **325**(21): p. 1487-98.
 39. Dalakas, M.C. and R. Hohlfeld, *Polymyositis and dermatomyositis*. *Lancet*, 2003. **362**(9388): p. 971-82.
 40. Callen, J.P., *Dermatomyositis*. *Lancet*, 2000. **355**(9197): p. 53-7.
 41. de Merieux, P., M.A. Verity, P.J. Clements and H.E. Paulus, *Esophageal abnormalities and dysphagia in polymyositis and dermatomyositis*. *Arthritis Rheum*, 1983. **26**(8): p. 961-8.

42. Haupt, H.M. and G.M. Hutchins, *The heart and cardiac conduction system in polymyositis-dermatomyositis: a clinicopathologic study of 16 autopsied patients.* Am J Cardiol, 1982. **50**(5): p. 998-1006.
43. Lakhanpal, S., J.T. Lie, D.L. Conn and W.J. Martin, 2nd, *Pulmonary disease in polymyositis/dermatomyositis: a clinicopathological analysis of 65 autopsy cases.* Ann Rheum Dis, 1987. **46**(1): p. 23-9.
44. Sigurgeirsson, B., B. Lindelof, O. Edhag and E. Allander, *Risk of cancer in patients with dermatomyositis or polymyositis. A population-based study.* N Engl J Med, 1992. **326**(6): p. 363-7.
45. Choy, E.H. and D.A. Isenberg, *Treatment of dermatomyositis and polymyositis.* Rheumatology (Oxford), 2002. **41**(1): p. 7-13.
46. Miller, F.W., S.F. Leitman, M.E. Cronin, J.E. Hicks, R.L. Leff, R. Wesley, D.D. Fraser, M. Dalakas and P.H. Plotz, *Controlled trial of plasma exchange and leukapheresis in polymyositis and dermatomyositis.* N Engl J Med, 1992. **326**(21): p. 1380-4.
47. Dau, P.C. and J.L. Bennington, *Plasmapheresis in childhood dermatomyositis.* J Pediatr, 1981. **98**(2): p. 237-40.
48. Brewer, E.J., Jr., E.H. Giannini, R.D. Rossen, B. Patten and E. Barkley, *Plasma exchange therapy of a childhood onset dermatomyositis patient.* Arthritis Rheum, 1980. **23**(4): p. 509-13.
49. Dau, P.C., *Plasmapheresis in idiopathic inflammatory myopathy. Experience with 35 patients.* Arch Neurol, 1981. **38**(9): p. 544-52.
50. Silver, R.M., *Clinical aspects of systemic sclerosis (scleroderma).* Ann Rheum Dis, 1991. **50 Suppl 4**: p. 854-61.
51. Steen, V.D. and T.A. Medsger, Jr., *Severe organ involvement in systemic sclerosis with diffuse scleroderma.* Arthritis Rheum, 2000. **43**(11): p. 2437-44.
52. Hudson, M., B. Thombs, M. Baron and G. Canadian Scleroderma Research, *Time to diagnosis in systemic sclerosis: is sex a factor?* Arthritis Rheum, 2009. **61**(2): p. 274-8.
53. Kowal-Bielecka, O., R. Landewe, J. Avouac, S. Chwiesko, I. Miniati, L. Czirjak, P. Clements, C. Denton, D. Farge, K. Fligelstone, I. Foldvari, D.E. Furst, U. Muller-Ladner, J. Seibold, R.M. Silver, K. Takehara, B.G. Toth, A. Tyndall, G. Valentini, F. van den Hoogen, F. Wigley, F. Zulian, M. Matucci-Cerinic and E. Co-Authors, *EULAR recommendations for the treatment of systemic sclerosis: a report from the EULAR Scleroderma Trials and Research group (EUSTAR).* Ann Rheum Dis, 2009. **68**(5): p. 620-8.

54. McCune, M.A., R.K. Winkelmann, P.J. Osmundson and A.A. Pineda, *Plasma exchange: a controlled study of the effect in patients with Raynaud's phenomenon and scleroderma*. J Clin Apher, 1983. **1**(4): p. 206-14.
55. Dau, P.C., M.B. Kahaleh and R.W. Sagebiel, *Plasmapheresis and immunosuppressive drug therapy in scleroderma*. Arthritis Rheum, 1981. **24**(9): p. 1128-36.
56. Cozzi, F., P. Marson, M. Rosada, G. De Silvestro, A. Bullo, L. Punzi and S. Todesco, *Long-term therapy with plasma exchange in systemic sclerosis: effects on laboratory markers reflecting disease activity*. Transfus Apher Sci, 2001. **25**(1): p. 25-31.
57. Mascaro, G., G. Cadario, G. Bordin, M. Tarditi, G. Ferraris, A. Monteverde, L. Castano and A. Monteverde, *Plasma exchange in the treatment of nonadvanced stages of progressive systemic sclerosis*. J Clin Apher, 1987. **3**(4): p. 219-25.
58. Skopouli, F.N., U. Dafni, J.P. Ioannidis and H.M. Moutsopoulos, *Clinical evolution, and morbidity and mortality of primary Sjogren's syndrome*. Semin Arthritis Rheum, 2000. **29**(5): p. 296-304.
59. Fox, R.I., *Sjogren's syndrome*. Lancet, 2005. **366**(9482): p. 321-31.
60. Kruize, A.A., R.J. Hene, A. van der Heide, C. Bodeutsch, P.C. de Wilde, O.P. van Bijsterveld, J. de Jong, T.E. Feltkamp, L. Kater and J.W. Bijlsma, *Long-term followup of patients with Sjogren's syndrome*. Arthritis Rheum, 1996. **39**(2): p. 297-303.
61. Quismorio, F.P., Jr., *Pulmonary involvement in primary Sjogren's syndrome*. Curr Opin Pulm Med, 1996. **2**(5): p. 424-8.
62. Gamron, S., G. Barberis, C.M. Onetti, I. Strusberg, E. Hliba, G. Martellotto, H.G. Jara and A.M. Sesin, *Mesangial nephropathy in Sjogren's syndrome*. Scand J Rheumatol, 2000. **29**(1): p. 65-7.
63. Delalande, S., J. de Seze, A.L. Fauchais, E. Hachulla, T. Stojkovic, D. Ferriby, S. Dubucquoi, J.P. Pruvo, P. Vermersch and P.Y. Hatron, *Neurologic manifestations in primary Sjogren syndrome: a study of 82 patients*. Medicine (Baltimore), 2004. **83**(5): p. 280-91.
64. Voulgarelis, M., U.G. Dafni, D.A. Isenberg and H.M. Moutsopoulos, *Malignant lymphoma in primary Sjogren's syndrome: a multicenter, retrospective, clinical study by the European Concerted Action on Sjogren's Syndrome*. Arthritis Rheum, 1999. **42**(8): p. 1765-72.
65. Ramos-Casals, M., A.G. Tzioufas and J. Font, *Primary Sjogren's syndrome: new clinical and therapeutic concepts*. Ann Rheum Dis, 2005. **64**(3): p. 347-54.

66. Simon, J.A., A. Lazo-Langner, A. Duarte-Rojo, A. Velazquez-Gonzalez, S.A. Sanchez-Guerrero and J. Sanchez-Guerrero, *Serum hyperviscosity syndrome responding to therapeutic plasmapheresis in a patient with primary Sjogren's syndrome*. *J Clin Apher*, 2002. **17**(1): p. 44-6.
67. Konttinen, Y.T., E. Kinnunen, M. von Bonsdorff, P. Lillqvist, I. Immonen, V. Bergroth, M. Segerberg-Konttinen and C. Friman, *Acute transverse myelopathy successfully treated with plasmapheresis and prednisone in a patient with primary Sjogren's syndrome*. *Arthritis Rheum*, 1987. **30**(3): p. 339-44.
68. Mok, C.C., S.S. Tang, C.H. To and M. Petri, *Incidence and risk factors of thromboembolism in systemic lupus erythematosus: a comparison of three ethnic groups*. *Arthritis Rheum*, 2005. **52**(9): p. 2774-82.
69. Asherson, R.A., M.A. Khamashta, J. Ordi-Ros, R.H. Derksen, S.J. Machin, J. Barquinero, H.H. Outt, E.N. Harris, M. Vilardell-Torres and G.R. Hughes, *The "primary" antiphospholipid syndrome: major clinical and serological features*. *Medicine (Baltimore)*, 1989. **68**(6): p. 366-74.
70. Ruiz-Irastorza, G., M. Crowther, W. Branch and M.A. Khamashta, *Antiphospholipid syndrome*. *Lancet*, 2010. **376**(9751): p. 1498-509.
71. Asherson, R.A., R. Cervera, P.G. de Groot, D. Erkan, M.C. Boffa, J.C. Piette, M.A. Khamashta, Y. Shoenfeld and G. Catastrophic Antiphospholipid Syndrome Registry Project, *Catastrophic antiphospholipid syndrome: international consensus statement on classification criteria and treatment guidelines*. *Lupus*, 2003. **12**(7): p. 530-4.
72. Rodriguez-Pinto, I., R. Cervera and G. Espinosa, *Rituximab and its therapeutic potential in catastrophic antiphospholipid syndrome*. *Ther Adv Musculoskelet Dis*, 2015. **7**(1): p. 26-30.
73. Waterer, G.W., B. Latham, J.A. Waring and E. Gabbay, *Pulmonary capillaritis associated with the antiphospholipid antibody syndrome and rapid response to plasmapheresis*. *Respirology*, 1999. **4**(4): p. 405-8.
74. Frampton, G., J.S. Cameron, M. Thom, S. Jones and M. Raftery, *Successful removal of anti-phospholipid antibody during pregnancy using plasma exchange and low-dose prednisolone*. *Lancet*, 1987. **2**(8566): p. 1023-4.
75. Cervera, R. and C.R.P. Group, *Catastrophic antiphospholipid syndrome (CAPS): update from the 'CAPS Registry'*. *Lupus*, 2010. **19**(4): p. 412-8.
76. McClain, R.S., D.R. Terrell, S.K. Vesely and J.N. George, *Plasma exchange complications in patients treated for thrombotic thrombocytopenia purpura-hemolytic uremic syndrome: 2011 to 2014*. *Transfusion*, 2014. **54**(12): p. 3257-9.

77. Singer, D. and J. Cohen, *Safety of plasma exchange*. Lancet, 1982. **2**(8313): p. 1468.
78. Kaplan, A., *Complications of apheresis*. Semin Dial, 2012. **25**(2): p. 152-8.
79. Cid, J., G. Carbasse, B. Andreu, A. Baltanas, A. Garcia-Carulla and M. Lozano, *Efficacy and safety of plasma exchange: an 11-year single-center experience of 2730 procedures in 317 patients*. Transfus Apher Sci, 2014. **51**(2): p. 209-14.
80. Stramer, S.L., *Current risks of transfusion-transmitted agents: a review*. Arch Pathol Lab Med, 2007. **131**(5): p. 702-7.
81. Mokrzycki, M.H. and R.A. Balogun, *Therapeutic apheresis: a review of complications and recommendations for prevention and management*. J Clin Apher, 2011. **26**(5): p. 243-8.
82. Cordoba, J.P., C. Larrarte and M.C. Medina, *Experience in therapeutic plasma exchange by membrane filtration at an academic center in Colombia: Registry of the first 500 sessions*. J Clin Apher, 2015.
83. Mokrzycki, M.H. and A.A. Kaplan, *Therapeutic plasma exchange: complications and management*. Am J Kidney Dis, 1994. **23**(6): p. 817-27.
84. Sutton, D.M., R.C. Nair and G. Rock, *Complications of plasma exchange*. Transfusion, 1989. **29**(2): p. 124-7.
85. Rossi, P.L., L. Cecchini, G. Menichella, G. De Rosa, G. Alfano, L. Pierelli, A. Testa, A. Candido, M. Vittori and G. Mango, *Comparison of the side effects of therapeutic cytapheeresis and those of other types of hemapheresis*. Haematologica, 1991. **76 Suppl 1**: p. 75-80.
86. Sprenger, K.B., *Continuous membrane plasma separation: three years of experience*. Life Support Syst, 1983. **1**(4): p. 235-46.
87. Basic-Jukic, N., P. Kes, S. Glavas-Boras, B. Brunetta, L. Bubic-Filipi and Z. Puretic, *Complications of therapeutic plasma exchange: experience with 4857 treatments*. Ther Apher Dial, 2005. **9**(5): p. 391-5.
88. Bland, J.M. and D.G. Altman, *Correlation, regression, and repeated data*. BMJ, 1994. **308**(6933): p. 896.
89. Sutton, E.J., J.E. Davidson and I.N. Bruce, *The systemic lupus international collaborating clinics (SLICC) damage index: a systematic literature review*. Semin Arthritis Rheum, 2013. **43**(3): p. 352-61.
90. Bruce, I.N., A.G. O'Keefe, V. Farewell, J.G. Hanly, S. Manzi, L. Su, D.D. Gladman, S.C. Bae, J. Sanchez-Guerrero, J. Romero-Diaz, C. Gordon, D.J. Wallace, A.E. Clarke, S. Bernatsky, E.M. Ginzler, D.A. Isenberg, A. Rahman, J.T. Merrill, G.S. Alarcon, B.J. Fessler, P.R. Fortin, M. Petri, K. Steinsson, M.A. Dooley, M.A. Khamashta, R. Ramsey-Goldman, A.A. Zoma, G.K. Sturfelt, O. Nived, C.

- Aranow, M. Mackay, M. Ramos-Casals, R.F. van Vollenhoven, K.C. Kalunian, G. Ruiz-Irastorza, S. Lim, D.L. Kamen, C.A. Peschken, M. Inanc and M.B. Urowitz, *Factors associated with damage accrual in patients with systemic lupus erythematosus: results from the Systemic Lupus International Collaborating Clinics (SLICC) Inception Cohort*. *Ann Rheum Dis*, 2015. **74**(9): p. 1706-13.
91. Romero-Diaz, J., D. Isenberg and R. Ramsey-Goldman, *Measures of adult systemic lupus erythematosus: updated version of British Isles Lupus Assessment Group (BILAG 2004), European Consensus Lupus Activity Measurements (ECLAM), Systemic Lupus Activity Measure, Revised (SLAM-R), Systemic Lupus Activity Questionnaire for Population Studies (SLAQ), Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index 2000 (SLEDAI-2K), and Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology Damage Index (SDI)*. *Arthritis Care Res (Hoboken)*, 2011. **63 Suppl 11**: p. S37-46.
 92. Schoenfeld, S.R., S. Kasturi and K.H. Costenbader, *The epidemiology of atherosclerotic cardiovascular disease among patients with SLE: a systematic review*. *Semin Arthritis Rheum*, 2013. **43**(1): p. 77-95.
 93. Pohl, M.A., S.P. Lan and T. Berl, *Plasmapheresis does not increase the risk for infection in immunosuppressed patients with severe lupus nephritis. The Lupus Nephritis Collaborative Study Group*. *Ann Intern Med*, 1991. **114**(11): p. 924-9.
 94. Wing, E.J., F.J. Bruns, D.S. Fraley, D.P. Segel and S. Adler, *Infectious complications with plasmapheresis in rapidly progressive glomerulonephritis*. *JAMA*, 1980. **244**(21): p. 2423-6.
 95. Sanoff, S.L., R.A. Balogun and P.L. Lobo, *The role of therapeutic apheresis in high immunologic risk renal transplantation: a review of current trends*. *Semin Dial*, 2012. **25**(2): p. 193-200.
 96. Kaplan, A.A. and S.E. Halley, *Plasma exchange with a rotating filter*. *Kidney Int*, 1990. **38**(1): p. 160-6.
 97. Keller, A.J., A. Chirnside and S.J. Urbaniak, *Coagulation abnormalities produced by plasma exchange on the cell separator with special reference to fibrinogen and platelet levels*. *Br J Haematol*, 1979. **42**(4): p. 593-603.
 98. Flaum, M.A., R.A. Cuneo, F.R. Appelbaum, A.B. Deisseroth, W.K. Engel and H.R. Gralnick, *The hemostatic imbalance of plasma-exchange transfusion*. *Blood*, 1979. **54**(3): p. 694-702.
 99. Sultan, Y., A. Bussel, P. Maisonneuve, M. Poupenev, X. Sitty and P. Gajdos, *Potential danger of thrombosis after plasma exchange in the treatment of patients with immune disease*. *Transfusion*, 1979. **19**(5): p. 588-93.

100. Ziselman, E.M., M.B. Bongiovanni and H.A. Wurzel, *The complications of therapeutic plasma exchange*. Vox Sang, 1984. **46**(5): p. 270-6.
101. Shemin, D., D. Briggs and M. Greenan, *Complications of therapeutic plasma exchange: a prospective study of 1,727 procedures*. J Clin Apher, 2007. **22**(5): p. 270-6.
102. Ibrahim, R.B., C. Liu, S.M. Cronin, B.C. Murphy, R. Cha, P. Swerdlow and D.J. Edwards, *Drug removal by plasmapheresis: an evidence-based review*. Pharmacotherapy, 2007. **27**(11): p. 1529-49.
103. Owen, H.G. and M.E. Brecher, *Atypical reactions associated with use of angiotensin-converting enzyme inhibitors and apheresis*. Transfusion, 1994. **34**(10): p. 891-4.
104. Silberstein, L.E., S. Naryshkin, J.J. Haddad and J.F. Strauss, 3rd, *Calcium homeostasis during therapeutic plasma exchange*. Transfusion, 1986. **26**(2): p. 151-5.
105. Ludbrook, J. and V. Wynn, *Citrate intoxication; a clinical and experimental study*. Br Med J, 1958. **2**(5095): p. 523-8.
106. Olson, P.R., C. Cox and J. McCullough, *Laboratory and clinical effects of the infusion of ACD solution during plateletpheresis*. Vox Sang, 1977. **33**(2): p. 79-87.
107. P'Ng S, S., A.S. Hughes and J.P. Cooney, *A case report of transfusion-related acute lung injury during plasma exchange therapy for thrombotic thrombocytopenia purpura*. Ther Apher Dial, 2008. **12**(1): p. 78-81.
108. Askari, S., K. Nollet, S.M. Debol, C.G. Brunstein and T. Eastlund, *Transfusion-related acute lung injury during plasma exchange: Suspecting the unsuspected*. J Clin Apher, 2002. **17**(2): p. 93-6.
109. Bosch, X., A. Guilabert, L. Pallares, R. Cerveral, M. Ramos-Casals, A. Bove, M. Ingelmo and J. Font, *Infections in systemic lupus erythematosus: a prospective and controlled study of 110 patients*. Lupus, 2006. **15**(9): p. 584-9.
110. Gladman, D.D., F. Hussain, D. Ibanez and M.B. Urowitz, *The nature and outcome of infection in systemic lupus erythematosus*. Lupus, 2002. **11**(4): p. 234-9.
111. Pryor, B.D., S.G. Bologna and L.E. Kahl, *Risk factors for serious infection during treatment with cyclophosphamide and high-dose corticosteroids for systemic lupus erythematosus*. Arthritis Rheum, 1996. **39**(9): p. 1475-82.
112. Ginzler, E., H. Diamond, D. Kaplan, M. Weiner, M. Schlesinger and M. Seleznick, *Computer analysis of factors influencing frequency of infection in systemic lupus erythematosus*. Arthritis Rheum, 1978. **21**(1): p. 37-44.

113. Aringer, M., J.S. Smolen and W.B. Graninger, *Severe infections in plasmapheresis-treated systemic lupus erythematosus*. *Arthritis Rheum*, 1998. **41**(3): p. 414-20.
114. Orlin, J.B. and E.M. Berkman, *Partial plasma exchange using albumin replacement: removal and recovery of normal plasma constituents*. *Blood*, 1980. **56**(6): p. 1055-9.
115. Marques, M.B. and S.T. Huang, *Patients with thrombotic thrombocytopenic purpura commonly develop metabolic alkalosis during therapeutic plasma exchange*. *J Clin Apher*, 2001. **16**(3): p. 120-4.
116. Pearl, R.G. and M.H. Rosenthal, *Metabolic alkalosis due to plasmapheresis*. *Am J Med*, 1985. **79**(3): p. 391-3.

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Epidemiologie der Kollagenosen	5
Tabelle 2: Definitionen Blutdruck	16
Tabelle 3: Berechnung statistischer Größen bei abhängigen Werten	19
Tabelle 4: Patienten-, Zyklus- und Sitzungsbezogene Daten	20
Tabelle 5: Daten zur Erstellung von Kreuztabellen.....	21
Tabelle 6: Grunderkrankungen	22
Tabelle 7: Organbeteiligung.....	24
Tabelle 8: Scores.....	25
Tabelle 9: Kardiovaskuläre Risikofaktoren	25
Tabelle 10: Thrombozytenaggregationshemmung und Antikoagulation.....	26
Tabelle 11: Anzahl der antihypertensiven Medikamente	27
Tabelle 12: Art der antihypertensiven Medikation.....	27
Tabelle 13: Immunsuppression.....	28
Tabelle 14: Gruppeneinteilung der Immunsuppressiva	28
Tabelle 15: Anzahl der Immunsuppressiva vor dem Plasmapherese-Zyklus	29
Tabelle 16: Indikation ohne vorbestehende Immunsuppression	29
Tabelle 17: Anzahl der Immunsuppressiva während des Plasmapherese-Zyklus	30
Tabelle 18: Kumulative Glukokortikoiddosis insgesamt.....	32
Tabelle 19: Kumulative Glukokortikoiddosis ohne Langzeittherapie-Patienten	32
Tabelle 20: Anzahl der Immunsuppressiva nach dem Plasmapherese-Zyklus	32
Tabelle 21: Indikationen.....	35
Tabelle 22: Daten zur Plasmapherese insgesamt	36
Tabelle 23: Daten zur Plasmapherese ohne Langzeittherapie-Patienten	37
Tabelle 24: Antikoagulation während der Plasmapherese	38
Tabelle 25: Kathetersystem	38
Tabelle 26: Normwerte	39
Tabelle 27: Blutgaswerte, Hämoglobin und ionisiertes Calcium.....	40
Tabelle 28: Blutgaswerte und Hämoglobin bei Citrat-Antikoagulation.....	41
Tabelle 29: Blutgaswerte und Hämoglobin bei Heparin-Antikoagulation.....	41
Tabelle 30: Blutgaswerte und Hämoglobin unter Citrat- und Heparin-Antikoagulation.....	42
Tabelle 31: Verlaufswerte ionisiertes Calcium	43
Tabelle 32: Signifikanzen für ionisiertes Calcium	43
Tabelle 33: Verlaufswerte ionisiertes Calcium bei Citrat-Antikoagulation.....	44
Tabelle 34: Signifikanzen für ionisiertes Calcium bei Citrat-Antikoagulation	44
Tabelle 35: Verlaufswerte ionisiertes Calcium bei Heparin-Antikoagulation.....	45

Tabelle 36: Signifikanzen für ionisiertes Calcium bei Heparin-Antikoagulation	45
Tabelle 37: Ionisiertes Calcium unter Citrat- und Heparin-Antikoagulation	46
Tabelle 38: Kreatinin	47
Tabelle 39: Thrombozyten	47
Tabelle 40: Blutdruckabfall und Blutdruckanstieg	48
Tabelle 41: Blutungen	49
Tabelle 42: Potentielle Einflussfaktoren bei Blutungen.....	49
Tabelle 43: Potentielle Einflussfaktoren bei Thrombosen.....	50
Tabelle 44: Blutdruckentgleisungen.....	51
Tabelle 45: Initialer Blutdruck und Blutdruckentgleisungen	52
Tabelle 46: Kardiovaskuläre Risikofaktoren und Blutdruckentgleisungen	52
Tabelle 47: Antihypertensive Medikation und Blutdruckentgleisungen.....	52
Tabelle 48: ACE-Hemmer und hypotensive Blutdruckentgleisungen	53
Tabelle 49: Herzrhythmusstörungen und Laborparameter	54
Tabelle 50: Potentielle Einflussfaktoren Herzrhythmusstörungen	54
Tabelle 51: Allgemeine Infekte	55
Tabelle 52: Anzahl der Infekte	55
Tabelle 53: Mehrere Infekte vor dem Plasmapherese-Zyklus	56
Tabelle 54: Immunsuppression und Infekte vor dem Plasmapherese-Zyklus	57
Tabelle 55: Intensität der Immunsuppression und Infekte vor dem Plasmapherese-Zyklus	58
Tabelle 56: Grunderkrankung und Infekte vor dem Plasmapherese-Zyklus.....	58
Tabelle 57: Mehrere Infekte während des Plasmapherese-Zyklus.....	59
Tabelle 58: Immunsuppression vor Zyklusbeginn bei Infekten während des Plasmapherese-Zyklus	61
Tabelle 59: Immunsuppression während des Zyklus bei Infekten während des Plasmapherese-Zyklus	62
Tabelle 60: Immunsuppression nach dem Zyklus bei Infekten während des Plasmapherese-Zyklus	63
Tabelle 61: Intensität der Immunsuppression und Infekte während des Plasmapherese-Zyklus	64
Tabelle 62: Glukokortikoiddosis und Infekte	64
Tabelle 63: Grunderkrankung und Infekte während des Plasmapherese-Zyklus	65
Tabelle 64: Potentielle Einflussfaktoren bei Katheterverschlüssen	66
Tabelle 65: Katheterassoziierte Infektionen.....	67
Tabelle 66: Dialyse-Indikationen.....	67
Tabelle 67: Potentielle Einflussfaktoren bei alkalischen Stoffwechsellentgleisungen	68

Tabelle 68: Todesursachen	69
Tabelle 69: Vergleich der Inzidenzen von Komplikationen in der Literatur	87

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Prinzip der Plasmapherese	3
Abbildung 2: Organbeteiligung	23
Abbildung 3: Immunsuppression vor dem Plasmapherese-Zyklus.....	30
Abbildung 4: Immunsuppression während des Plasmapherese-Zyklus	31
Abbildung 5: Immunsuppression nach dem Plasmapherese-Zyklus	33
Abbildung 6: Indikationen	34
Abbildung 7: Zyklusanzahl der Patienten insgesamt.....	37
Abbildung 8: Verlaufswerte ionisiertes Calcium	43
Abbildung 9: Initialer Blutdruck	48
Abbildung 10: Infektlokalisierung vor dem Plasmapherese-Zyklus	56
Abbildung 11: Infektlokalisierung während des Plasmapherese-Zyklus	60

Danksagung

Mein Dank gilt dem Leiter der Abteilung für Nephrologie des Universitätsklinikums München, Univ.-Prof. Dr. med. Dr. h.c. Uwe Heemann, für die Überlassung des Themas und die fachliche Betreuung meiner Promotionsarbeit.

Insbesondere möchte ich auch meinem betreuenden Oberarzt, PD Dr. med. Klaus Thürmel, danken. Er stand mir bei Problemen immer helfend zur Seite und trug durch sein Fachwissen, konstruktive Vorschläge und Ideen maßgeblich zur Entstehung dieser Arbeit bei. Auch stellte er mir seine Räumlichkeiten für die Erhebung der Daten zur Verfügung, sodass durch die räumliche Nähe offene Fragen schnell gelöst werden konnten.

Zuletzt möchte ich mich von Herzen bei meinen Eltern und meinem Freund für ihre grenzenlose Geduld und Unterstützung während der Erstellung dieser Dissertation bedanken. Sie begleiteten mich durch alle Höhen und Tiefen und gaben mir den nötigen Rückhalt. Auch verliehen sie durch inhaltliche, sprachliche und formelle Verbesserungsvorschläge der Arbeit ihren letzten Schliff. Ohne ihre Mithilfe wäre diese Dissertation nicht zustande gekommen - vielen Dank!