

UNIVERSITÄTSKLINIKUM HAMBURG-EPPENDORF

Klinik für Kinder- und Jugendmedizin
Abteilung für Nephrologie

Prof. Dr. med. Kurt Ullrich

**Plasmapherese-Behandlung bei Kindern:
Indikationen und Outcome**

Dissertation

Zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
Der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg

vorgelegt von:

Felix Sebastian Lüdeke
aus Heidelberg

Hamburg 2011

Angenommen von der
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg am: 17.02.2012

Veröffentlicht mit Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.

Prüfungsausschuss, der Vorsitzende: Prof. Dr. med. M. Kemper

Prüfungsausschuss, zweiter Gutachter: Prof. Dr. med. R. Santer

Prüfungsausschuss, dritter Gutachter: Prof. Dr. med. U. Panzer

Inhaltsverzeichnis

1 Fragestellung	6
2 Einleitung	7
2.1 Definition der Plasmapherese	7
2.2 Historischer Hintergrund der Plasmapherese	7
2.3 Funktionsweise der Plasmapherese	8
2.4 Kosten der Plasmapherese	10
2.5 Substitutionslösungen	10
2.6 Indikationen zur Plasmapherese	12
2.7 Komplikationen der Plasmapherese	13
3 Patienten und Methoden	16
3.1 Patienten	16
3.2 Aufnahmekriterien	18
3.3 Ausschlusskriterien	19
3.4 Grunderkrankungen	19
3.4.1 Das hämolytisch-urämische Syndrom	19
3.4.2 Systemischer Lupus erythematoses	20
3.4.3 Glomerulopathien	21
3.4.4 Detoxifikation bei Leberdysfunktion	21
3.4.5 Plasmapherese nach Nierentransplantation	21
3.5 Art der Erhebung	22
3.6 Statistische Auswertung	22
3.7 Technische Daten und Durchführung bei den eigenen Patienten	22
3.8 Dokumentation	23
3.8.1 Patientenbezogene Daten	23
3.8.2 Laborparameter	24
3.8.3 Apparative Parameter der Plasmapherese	25
4 Ergebnisse	26
4.1 Allgemeine Ergebnisse der Plasmapherese	26
4.1.1 Patienten	26
4.1.2 Plasmapherese	27
4.1.3 Indikationen	28
4.1.4 Nebendiagnosen	29
4.1.5 Laborwerte/ apparative Diagnostik	31
4.1.6 Komplikationen	32
4.1.7 Verbesserung der initialen Symptomatik und Follow-up	33

4.2	Indikationsbezogene Ergebnisse	35
4.2.1	Das hämolytisch-urämisches Syndrom	35
4.2.1.1	Patienten	35
4.2.1.2	Plasmapherese	37
4.2.1.3	Laborparameter/ apparative Diagnostik	39
4.2.1.4	Nephrologische Nebendiagnosen	39
4.2.1.5	Neurologische Nebendiagnosen	39
4.2.1.6	Weitere Nebendiagnosen	42
4.2.1.7	Verbesserung der initialen Symptomatik und Follow-up .	42
4.2.2	Systemischer Lupus erythemathodes	45
4.2.2.1	Patienten	45
4.2.2.2	Plasmapherese	45
4.2.2.3	Laborparameter/ apparative Diagnostik	45
4.2.2.4	Nephrologische Nebendiagnosen	47
4.2.2.5	Neurologische Nebendiagnosen	47
4.2.2.6	Weitere Nebendiagnosen	47
4.2.2.7	Verbesserung der initialen Symptomatik und Follow-up .	47
4.2.3	Glomerulopathien	48
4.2.3.1	Patienten	48
4.2.3.2	Plasmapherese	48
4.2.3.3	Laborparameter/ apparative Diagnostik	49
4.2.3.4	Nephrologische Nebendiagnosen	50
4.2.3.5	Neurologische Nebendiagnosen	50
4.2.3.6	Weitere Nebendiagnosen	50
4.2.3.7	Verbesserung der initialen Symptomatik und Follow-up .	51
4.2.4	Leberdysfunktion	52
4.2.4.1	Patienten	52
4.2.4.2	Plasmapherese	53
4.2.4.3	Laborparameter/ apparative Diagnostik	53
4.2.4.4	Nephrologische Nebendiagnosen	53
4.2.4.5	Neurologische Nebendiagnosen	54
4.2.4.6	Weitere Nebendiagnosen	54
4.2.4.7	Verbesserung der initialen Symptomatik und Follow-up .	54
4.2.5	Nierentransplantation	55
4.2.5.1	Patienten	55
4.2.5.2	Plasmapherese	55
4.2.5.3	Laborparameter/ apparative Diagnostik	56
4.2.5.4	Nephrologische Nebendiagnosen	56
4.2.5.5	Neurologische Nebendiagnosen	56
4.2.5.6	Weitere Nebendiagnosen	56
4.2.5.7	Verbesserung der initialen Symptomatik und Follow-up .	57
5	Diskussion	58
5.1	Allgemeine Ergebnisse der Plasmapheresetherapie	58
5.1.1	Patienten und Plasmaphereseverfahren	58
5.1.2	Indikationen zur Plasmapheresetherapie	60
5.1.3	Komplikationen	61

5.1.4	Outcome und Überleben	62
5.2	Indikationsbezogene Diskussion	63
5.2.1	Hämolytisch-urämisches Syndrom	63
5.2.2	Systemischer Lupus erythematodes	67
5.2.3	Glomerulopathien	70
5.2.4	Detoxifikation bei Leberdysfunktion	73
5.2.5	Nierentransplantation	75
6	Zusammenfassung	79
	Abkürzungsverzeichnis	81
	Abbildungsverzeichnis	83
	Tabellenverzeichnis	84
	Literaturverzeichnis	85
	Danksagung	99
	Eidesstattliche Versicherung	100

1 Fragestellung

Diese Arbeit möchte mittels deskriptiver Statistik der Frage nach allgemeinen und indikationsbezogenen Ergebnissen der Plasmapheresebehandlung (PEX) im Kindesalter nachgehen. Im Rahmen der allgemeinen Ergebnisse geht es um die Beantwortung von Fragen zu den behandelten Patienten, den Indikationen, dem PEX-Verfahren, den Komplikationen und dem Outcome. So sollen 69 Patienten, die im Zeitraum von 1992 bis 2009 in der kindernephrologischen Abteilung des UKEs unter standardisierten Bedingungen behandelt wurden, anhand demographischer Daten, beispielsweise Alter und Geschlecht, systematisch dargestellt und evaluiert werden. Hierbei interessiert insbesondere die Frage nach der Ausgangssituation der Patienten vor PEX-Therapie, weshalb Faktoren wie Haupterkrankung, Nebendiagnosen und Komplikationen der Grunderkrankungen, sowie apparative Diagnostik und Ausgangslaborwerte untersucht werden sollen. Fragen nach der praktischen Durchführung der PEX bei Kindern soll mittels apparativer Parameter, unter anderem verwendete Substitutionslösungen, und der Darstellung behandlungsassoziierten Komplikationen nachgegangen werden. Von der Untersuchung des Outcomes werden Hinweise auf die kurz- und längerfristigen Effekte der PEX erhofft, weshalb der Fokus sowohl auf die initiale Verbesserung der Symptomatik als auch auf das Follow-up gelegt wird.

Die Fragestellung im indikationsbezogenen Teil untersucht gesondert den Effekt der PEX bei den Indikationen hämolytisch-urämisches Syndrom (HUS), systemischer Lupus erythematodes, Glomerulopathien, Leberdysfunktion sowie Nierentransplantation. Zum Teil, beispielsweise beim HUS, ist die PEX erst bei schweren Verläufen indiziert, weshalb insbesondere nephrologische und neurologische Komplikationen bzw. Nebendiagnosen gesondert aufgeführt werden sollen, deren genauere Darstellung in der Literatur selten ist. Ziel ist es, den möglichen therapeutischen Nutzen der PEX bei diesen Erkrankungen weiter zu präzisieren.

2 Einleitung

2.1 Definition der Plasmapherese

Synonyme: Plasmaseparation, Plasmaaustauschverfahren (Niemer 1992). Die Plasmapherese leitet sich vom griechischen Wort „aphairesis“ ab, denn das zugrunde liegende Verb bedeutet entfernen, auftrennen oder entziehen. Entsprechend erfolgt bei diesem Verfahren in einem ersten Schritt die Auftrennung des Blutes in die zellulären Bestandteile und das Blutplasma. Dies kann entweder mittels Blutzentrifuge mit Trennung im Schwerfeld oder mittels großporiger Membranen erfolgen (Glöckner 1997b). Anschließend wird das Plasma separiert und durch eine Humanalbuminlösung oder Spenderplasma (Fresh Frozen Plasma) ersetzt. Ziel der therapeutischen Plasmapherese (PEX) ist die schnelle und schonende Unterbrechung von pathologischen Kettenreaktionen durch den exogenen Entzug krankheitsverursachender Plasmabestandteile (Bombauer 1997) oder die Substitution großer Mengen „fehlender“ Substanzen.

2.2 Historischer Hintergrund der Plasmapherese

Die historischen Wurzeln der Plasmapherese reichen auf eines der ältesten Therapieverfahren der Welt zurück: den Aderlass. Die Grundlage war die von den Hippokratikern aus der ägyptischen und babylonischen Medizin übernommene und von Galen (129-199 n.Chr.) weiterentwickelte Krankheitslehre der Humoralpathologie (Glöckner 1997b). Dieser Lehre zufolge wurden Krankheiten aus der fehlerhaften Zusammensetzung des Blutes und der Körpersäfte (Dyskrasie) hervorgerufen. Modernere Krankheitskonzepte in Verbindung mit Erkenntnissen über die unterschiedlichen Blutbestandteile und ihre jeweilige Bedeutung führten zu differenzierteren Therapieansätzen (Hörl 2003), wie der Versuch nur einzelne pathogene Blutbestandteile zu entfernen und sie durch eine geeignete Lösung zu ersetzen. Diesen Ansätzen folgend, schuf Hedon 1902 erste Grundlagen für die moderne Plasmapherese, indem er Kaninchen ihre eigenen Erythrozyten reinfundierte. Im Jahre 1909 erfolgte dann der erste therapeutische Versuch am Menschen durch Fleig. Er untersuchte diese Methode bei Autotransfusionen mit gewaschenen Blutzellen bei Toxikämie und Heterotransfusionen bei Anämie (Greenwalt 1968). Den Begriff der Plasmapherese prägten Abel et al., denn in ihrer grundlegenden Arbeit aus dem Jahre 1914 wurde das Prinzip des Plasmaaustausches beschrieben und experimentell zur Behandlung der

Urämie bei beidseits nephrektomierten Hunden untersucht. Gewöhnlich starben die Tiere postoperativ nach 48-72 Stunden, nach einer Plasmapheresetherapie hingegen lebten sie 1-1,5 Tage länger als die Tiere der Kontrollgruppe. Bei ihren Versuchen entnahmen sie den Hunden große Blutmengen mittels eines Saugapparates, die dann mit Hirudin antikoaguliert, mit einer 0,85%igen Kochsalzlösung verdünnt und anschließend bei 3000 Umdrehungen/min eine Viertelstunde zentrifugiert wurden. Nach Entfernen des Plasmas mittels einer Saugpipette wurden die Korpuskel in einer 0,6%igen Kochsalzlösung suspendiert und wieder reinfundiert. Den Tieren wurde somit nur das Blutplasma entzogen und das Verfahren daher von Abel et al. als Plasmapherese bezeichnet (Abel 1994).

1926 wurde die Plasmapherese von Gilbert et al. erneut beim Menschen eingesetzt und im 2. Weltkrieg fand das Verfahren dann durch Tui et al. bei Blutspendern Einsatz, um den kriegsbedingten Blutplasmabedarf zu decken. Ab 1950 verwendete Grifols-Lucas in Lissabon die Plasmapherese zur Plasmagewinnung im Blutbankbetrieb (Speiser 1967). In diesen Jahren etablierte sich das Verfahren in Form der „Beuteltechnik“. Hierbei wurde den Patienten Blut in einen sterilen Beutel entnommen und nach Antikoagulation erfolgte mittels freier Sedimentation oder Zentrifugation die Auftrennung in Plasma und Erythrozyten. Durch Umdrehen des Beutels, Absaugen oder durch Verwendung einer Federpresse wurde das Plasma anschließend entfernt und das sedimentierte Erythrozytenkonzentrat mit Ringer-Lösung resuspendiert und zurücktransfundiert (Glöckner 1997b). Zur gleichen Zeit baute E.J. Cohn eine Milchzentrifuge so um, dass sie zur Plasmagewinnung genutzt werden konnte. Aber auf Grund der hohen Kosten konnte sie sich nicht durchsetzen und wurde bis 1953 nur in begrenzter Stückzahl gebaut. 1965 wurde dann die erste Blutzellzentrifuge von der Firma IBM als Zellseparator konstruiert. Das Blut wurde hier direkt in eine Zentrifugenkammer gepumpt, die aufgetrennten Blutfraktionen einzeln gesammelt und das Erythrozytensediment dem Spender direkt zurücktransfundiert. Mit dem Erscheinen weiterer Blutzentrifugen im Jahre 1970 begann der zunehmende klinische Einsatz der Plasmapherese (Speiser 1967). In den folgenden Jahren wurden erstmals Membranen entwickelt, die eine effektivere Auftrennung ermöglichten. Zu Beginn verwendete man Dialysemembranen aus Cellulose mit einer Porengröße von ca. 2,5 nm, die nur kleine Moleküle bis 1000 Dalton passieren ließen. Über Celluloseacetatmembranen ging die Entwicklung weiter bis zu den neusten Membranmaterialien wie z.B. Polypropylen, die eine Passage von hochmolekularen Plasmabestandteilen mit einem Molekulargewicht von ca. 2,5 Millionen Dalton zulassen (Glöckner 1997b).

2.3 Funktionsweise der Plasmapherese

Zentraler Bestandteil der Plasmapherese ist die Auftrennung des Blutes in korpuskuläre Anteile und Plasma. Dies kann entweder durch Zentrifugation oder durch Membranfiltration erfolgen.

Bei der Zentrifugation unterscheidet man eine intermittierende und eine kontinuierliche Methode. Bei der intermittierenden Variante wird dem Patienten auf einmal eine bestimmte Menge Blut abgenommen und diese separat in einem rotierenden Gefäß aufgetrennt. Dabei sammeln sich die roten Blutzellen an der Außenseite und das Plasma als leichtester Bestandteil bleibt zentral (Koch 1999). Bei der kontinuierlichen Methode wird ein rotierender „Trennring“ verwendet, der kontinuierlich mit Vollblut befüllt werden kann und so zu einer kontinuierlichen Auftrennung führt. Ein entscheidender Nachteil der Zentrifugen-Technik ist ein Verlust der Thrombozyten (Franz 1990). Beide Methoden sind für den Einsatz bei Kindern auf Grund des schwankenden Blutvolumens bzw. wegen des großen extrakorporalen Volumens ungeeignet.

Bei der heutzutage hauptsächlich eingesetzten Membranfiltration erfolgt die Auftrennung durch so genannte Kapillarplasmafilter, in denen mehrere hundert feiner Kapillaren zusammengebündelt sind. Die physikalischen Eigenschaften dieser Filter sind abhängig von der Art des verwendeten Materials mit einer definierten Porengröße, von der Oberfläche und von dem Füllungsvolumen. Die Trennungseigenschaften werden durch die Siebkoeffizienten für unterschiedliche Plasmaproteine beschrieben, die sich als Quotient aus der Konzentration im Filtrat bzw. im Plasma errechnen (s. Tabelle 2.1 aus Koch 1999).

Tabelle 2.1: Vor- und Nachteile der Zentrifugation und der Membranfiltration

	Vorteile	Nachteile
Membranmethode	-kaum Verlust von Blutzellen -kein Zitrat erforderlich -Kaskadenfiltration möglich	-benötigt großlumigen Zugang -benötigter Blutfluss größer 50ml/min -Elimination von Plasmabestandteilen durch Siebkoeffizienten der Membran limitiert
Zentrifugationsmethode	-Zythapherese möglich -etwas effizientere Elimination von Plasmaproteinen -einzelner peripherer venöser Zugang ausreichend	-Verlust von Blutzellen -Zitrat zur Antikoagulation nötig -hohe Kosten

Im Weiteren wird nur noch die Membranplasmapherese beschrieben, da sie das überwiegend angewendete Verfahren ist.

Der Zugang zum Blutkreislauf des Patienten muss einen ausreichenden und kontinuierlichen Blutfluss im extrakorporalen Blutkreislauf ermöglichen und kann auf zwei Arten erfolgen. Erstens über einen weitleumigen Katheter mit seitlicher Perforation (Shaldon-Katheter), der mittels Seldinger-Technik in eine zentrale Vene (V. jugularis interna,

V. subclavia, V. femoralis) eingeführt wird, bei Kindern meist die V. subclavia. Der Blutrückfluss erfolgt entweder über eine zweite Kanüle in eine periphere Armvene oder bei der Single-needle-Technik über den gleichen Katheter. Zweitens könnten bei günstigen Venenverhältnissen auch periphere Armvenen als alleiniger Zugang gewählt werden, um das Infektionsrisiko eines zentralen Katheters zu vermeiden (Glöckner 1997b).

Nach Entnahme und Antikoagulation wird das Blut in einen Plasmaseparator geleitet, der zur Vorbereitung mit einer heparinhaltigen Kochsalzlösung gespült wird. Dort kann das Plasma die Membranen passieren, während korpuskuläre Anteile zurückgehalten werden und auf der Unterseite des Separators wiederauftreten. Nach Beimischung einer durch einen Wärmeaustauscher temperierten und der entfernten Plasmamenge entsprechenden Substitutionslösung in der Luftfalle, strömt das Blut zum Patienten zurück. Für die Steuerung der Substitution wird meist ein gravimetrisches System benutzt, bei dem durch kontinuierliches Wiegen des filtrierten Plasmas die Substitution durch eine mikroprozessorgesteuerte Substratpumpe erfolgt (Glöckner 1997a).

2.4 Kosten der Plasmapherese

Die hier aufgeführte Kostenberechnung beruht auf einer Studie der Arbeitsgemeinschaft für Klinische Nephrologie zu den Zusatzentgelten für extrakorporale Verfahren aus dem Jahr 2004 (Kribben 2005). Die Berechnungen gelten für vollstationäre Leistungen und betreffen nur das Verfahren und nicht die fallassozierten Kosten, die über die Fallpauschale abgerechnet werden. Nicht einkalkuliert sind die Anschaffungskosten der Dialysegeräte, Monitore, Laborgeräte etc. Die verfahrensassozierten Kosten setzen sich aus der Summe der Sach- und der Personalkosten zusammen. Die Sachkosten schließen die Material- und Medikamentenkosten (u.a. Albumin und Frischplasma), Kosten für Untersuchungen sowie Kosten für Wartung und Reparatur der Geräte ein. Die Personalkosten betreffen den ärztlichen Dienst, angesetzt mit 0,73 Euro/Min, und den Pflegedienst, angesetzt mit 0,49 Euro/Min. Zusätzlich wurde eine Verwaltungspauschale von 10% der Sach- und Personalkosten berücksichtigt.

Demzufolge fallen im Durchschnitt Sachkosten in Höhe von 1260,30 Euro an. Daraus ergeben sich bei 300 Minuten für den direkten Pflegeaufwand und 60 Arztminuten insgesamt 1614,60 Euro für eine Plasmapherese.

2.5 Substitutionslösungen

Für den Austausch des Plasmas gegen eine geeignete Substitutionslösung gilt, dass er isovolämisch, isoosmotisch und mit weitgehend konstantem kolloidosmotischen Druck er-

folgen muss. Zum Erhalt des isoosmotischen Gleichgewichts und des kolloidosmotischen Druckes werden kolloidale Lösungen substituiert, beispielsweise Fresh Frozen Plasma (FFP) (Hörl 2003). Zum isovolämischen Austausch ist eine ungefähre Kenntnis des individuellen Plasmavolumens nötig. Das Plasmavolumen errechnet sich aus dem Körpergewicht (KG) und dem Hämatokrit (Hkt) nach der Formel:

$$\begin{aligned} 1 \text{ kg KG} &= 70 \text{ ml Blut} \\ &= 70 \text{ ml} \times 100\text{-Hkt}/100 \text{ Plasma} \end{aligned}$$

In der Regel werden ein bis maximal zwei Plasmavolumenäquivalente ausgetauscht. Der Austausch größerer Volumina führt nicht zu einer verbesserten Effektivität der Proteinelimination, denn auch ohne angenommenes extravasales Verteilungsvolumen werden beim Austausch einer, dem Plasmavolumen entsprechenden, Plasmamenge nur ca. 40-50% des pathogenen Faktors entsorgt. Ursächlich ist ein Verdünnungseffekt der durch die parallele Infusion von Substitutionslösung entsteht und der zur Folge hat, dass im Behandlungsverlauf eine zunehmende Menge an Substitutionslösung gemeinsam mit dem Plasma des Patienten verworfen wird (Koch 1999). Dies begrenzt die Effektivität der Therapie und führt zu einem Absinken der prozentualen Elimination potenzieller pathogener Substanzen. Ein anschließender zweiter Austausch eines Plasmavolumenäquivalents führt aus diesen Gründen nur zu einer Elimination von weiteren 15% des ursprünglich zu entfernenden Faktors.

Bedingt wird die Effektivität der Proteinelimination auch durch das Verteilungsvolumen und die Haltbarkeit des zu beseitigenden Faktors. Ein Wiederanstieg der Konzentration nach der Therapie kann im Falle einer extravasalen Speicherung durch eine Umverteilung aus dem Extra- in den Intravasalraum oder durch eine mögliche Neuproduktion des pathogenen Faktors möglich sein (Koch 1999). Der Wiederanstieg ist dabei abhängig von der Proteinmenge im Extravasalraum, der Biokinetik des Konzentrationsausgleichs zwischen Extra- und Intravasalraum und der Halbwertszeit des Proteins.

Als Plasmaersatzmittel werden im Wesentlichen zwei Arten von Präparaten eingesetzt:

1) Humanalbumin in isotoner Elektrolytlösung:

Humanalbumin ist ein menschliches Protein mit langer Halbwertszeit und hohem kolloidosmotischem Druck. Es wird gut vertragen, ist unabhängig von der Blutgruppenzugehörigkeit einsetzbar, Hepatitis- und HIV-sicher und ausreichend verfügbar. Eine 5%ige Humanalbuminlösung setzt sich wie folgt zusammen:

a) Arzneilich wirksame Anteile:

-50 g/l Plasmaproteine vom Menschen mit mindestens 96% Humanalbumin (d.h. mindestens 48 g auf 1.000 ml)

- b) Sonstige wirksame Bestandteile:
 - 155 mmol/l Natriumionen
 - 4 mmol/l Caprylat
 - 4 mmol/l N-acetyl-D,L-Tryptophan
 - max. 150 mmol/l Chloridionen
 - Wasser für Injektionszwecke

2) Frischplasma (Fresh Frozen Plasma, FFP):

Ein aus Spenderblut gewonnenes Substitut. Es enthält in physiologischer Konzentration die Gerinnungsfaktoren, die Faktoren der Fibrinolyse und des Komplementsystems sowie Proteine (u.a. Albumin) und Immunglobuline. Zu berücksichtigen ist das Infektionsrisiko, insbesondere für Hepatitis B und C sowie für HIV. Es wird daher vor allem zur Substitution von Plasmafaktoren (z.B. Gerinnungsfaktoren) eingesetzt.

Frischplasma ist wie folgt zusammengesetzt (1,0 ml (g) Infusionslösung):

- a) Arzneilich wirksame Anteile:
 - 0,8 ml gerinnungsaktives Plasma vom Menschen, Blutgruppe A, B, AB, 0 (aus Einzelspenden)
- b) Sonstige wirksame Bestandteile (0,2 ml Stabilisatorlösung):
 - 2,04 mg Citronensäure-Monohydrat
 - 2,24 mg Glukose
 - 0,24 mg Natriumdihydrogenphosphat-Monohydrat

Weitere Substitutionslösungen wie Dextrane, Hydroxyethylstärke (HES) sowie modifizierte Gelatinepräparate sind kostengünstig, kommen heutzutage aber nur noch selten zum Einsatz. Dies liegt zum einen an möglichen Unverträglichkeitsreaktionen, vor allem aber an der zum Teil wesentlich kürzeren Halbwertszeit (Dextran 6-8 Stunden; Humanalbumin 18 Tage), was eine alleinige Verwendung bei der PEX verhindert (Glöckner 1997b).

2.6 Indikationen zur Plasmapherese

Die Indikationen zur Plasmapherese beruhen auf zwei sich ergänzenden Wirkprinzipien:

- 1) der Entfernung von pathogenen Faktoren (Antikörper, Immunkomplexe, pathologische Proteine etc.) aus dem Blut und
- 2) der Substitution von Plasmabestandteilen (z.B. durch FFP).

Neben diesen Prinzipien gibt es für eine sinnvolle Anwendung drei Bedingungen, von denen mindestens eine erfüllt sein muss:

- Akute Toxizität*: eine schnelle Elimination aus der Extrazellulärflüssigkeit ist notwendig.
- Das *Molekulargewicht* der zu entfernenden Substanz muss über 15.000 Kilodalton liegen. Andernfalls wäre eine Hämofiltration per Hämodialyse sinnvoller.
- Eine *lange Halbwertszeit* der zu entfernenden Substanz: dann ist die extrakorporale Entfernung schneller als die endogene Clearance (Gabriels 2005).

Entsprechend dieser Grundlagen entwickelte die American Society for Apheresis Leitlinien, deren Einteilung hauptsächlich auf evidenzbasierten Erkenntnissen beruht. Die Leitlinien teilen die Indikationen in vier Kategorien ein (Gabriels 2005):

1. Standard und akzeptabel als primäre Therapie (auch ein Einsatz als primäres Hilfsmittel bei anderen primären Maßnahmen ist zulässig. Die Wirksamkeit fußt auf kontrollierten, klinischen Studien oder breiter publizierter Evidenz): u.a. Guillain-Barré-Syndrom, Myasthenia gravis, thrombotische thrombozytopenische Purpura, Goodpasture-Syndrom, Purpura nach Transfusion.

2. Allgemein akzeptierter supportiver Charakter: u.a. rapid progressive Glomerulonephritis, ABO-mismatch bei Knochenmarkstransplantation, Inhibitoren von Gerinnungsfaktoren, Lambert-Eaton Myasthenie-Syndrom, akute zentralnervöse demyelinisierende Erkrankung.

3. Keine klare Indikation (Mangelnde Evidenz bzw. widersprüchliche Studienergebnisse oder ein nicht dokumentiertes positives Verhältnis von Risiken und Nutzen. Einsatz nur nach sorgfältiger Risiken-Nutzen-Abwägung): u.a. systemischer Lupus erythematodes, Rückfall/Progress einer Multiplen Sklerose, hämolytisch-urämisches Syndrom, akutes Leberversagen, Raynaud-Syndrom, aplastische Anämie, Sensitivierung durch Nierentransplantation, rez. fokal segmentale Glomerulosklerose, Vaskulitis

4. Fehlende Wirksamkeit nachgewiesen (Eine klinische Anwendung bei diesen Diagnosen ist nur mit genehmigtem Studienprotokoll vertretbar): u.a. AIDS, Psoriasis, rheumatoide Arthritis, Schizophrenie, amyotrophe Lateralsklerose, chronische idiopathische thrombozytopenische Purpura, Lupus nephritis, Rejektion eines Nierentransplantates (außer vasculäre Rejektion), systemische AL-Amyloidose

2.7 Komplikationen der Plasmapherese

Die häufigsten Komplikationen der PEX sind distale und periorale Parästhesien, die durch eine zitratbedingte Hypokalzämie ausgelöst werden. Durch die Bildung von löslichem Kalziumzitrat kommt es zu einem Abfall des freien Serumkalziums, was unter Umständen zu schwerwiegenden Komplikationen wie Herzrhythmusstörungen führen kann. Als Pro-

phylaxe kann man ca. 15 Minuten nach Beginn der PEX-Behandlung Kalziumlösung infundieren oder Kalzium oral verabreichen. Zu beachten ist, dass es bei Patienten mit Niereninsuffizienz bei der Verstoffwechslung großer Mengen Zitrat zu einer Anhäufung von Bikarbonat und damit zu einer alkalischen Stoffwechsellage kommen kann (Antonic et al. 2009).

Bei den Plasmaersatzmitteln sind vor allem gefrorene Frischplasmen (FFP) für Komplikationen verantwortlich. So kann es nach FFP-Gabe zu anaphylaktoiden Reaktionen mit Symptomen wie Fieber, Krämpfen, Spastiken und Hypotonie kommen. Echte allergische Reaktionen mit Urticaria bis hin zum anaphylaktischen Schock mit Herzlungenversagen sind allerdings eher selten, stellen aber trotzdem die häufigste Ursache ernster, potentiell tödlicher Nebenwirkungen dar. Die Gefahr einer solchen Reaktion kann durch eine Vormedikation mit Antihistaminika gemindert werden. Als weitere schwerwiegende Komplikation kann es zu Infektionen durch FFP kommen. Um das Infektionsrisiko zu senken, empfiehlt es sich daher möglichst großvolumige FFPs (400-600 ml) von einem Spender einzusetzen. Das Risiko einer Infektion pro Einheit Transfusion wird auf folgende Wahrscheinlichkeiten taxiert: Hepatitis B 1 : 63.000, Hepatitis C 1 : 103.000, HIV 1 : 677.000 (Schreiber et al. 1996).

Durch den Einsatz von Humanalbumin als Plasmaersatzmittel kann das Risiko einer Infektion heutzutage praktisch vermieden werden. Als Folge einer Albuminsubstitution ist jedoch eine Hypokaliämie möglich, da es durch die Dilution zu einem Absinken des Serumkaliumspiegels und in der Folge zu potenziell lebensbedrohlichen Herzrhythmusstörungen kommen kann.

Der Einsatz eines zentralen Venenkatheters kann zu Komplikationen wie Hämatomen im Bereich der Punktionsstelle, Katheterinfektionen, Pneumothorax, Schmerzen bzw. Nervenschädigungen und Gefäßkomplikationen (Thrombose, Perforation, Dissektion oder AV-Fisteln) führen.

Komplikationen, die durch das Verfahren selbst ausgelöst werden, sind vor allem hypotensive Episoden (Bramlage et al. 2009), größtenteils hervorgerufen durch vasovagale Reaktionen, unzureichenden Plasmaersatz, Flüssigkeitsverschiebungen in den Kompartimenten oder Anaphylaxie. Bei Techniken mit kontinuierlichem Fluss sollte man daher das extrakorporale Volumen kleinergleich 15% halten und als Prophylaxe bzw. Therapie kommen zusätzliche Infusionen oder eine erhöhte Rückgaberate in Frage.

Beim Auftreten von Dyspnoe sind viele Ursachen möglich, beispielsweise ein Lungenödem als Folge einer Volumenüberladung, eine Anaphylaxie mit Bronchospasmus oder eine Lungenembolie bei unzureichend antikoagulierte Blut.

Daneben gibt es weitere Komplikationen, die aber auf Grund ihrer Seltenheit im klinischen Alltag eher eine untergeordnete Rolle spielen. Beispielsweise wurde über eine erhöhte Infektanfälligkeit spekuliert, da die PEX die Immunglobuline reduziert. Bei entsprechender

Prädisposition (Immunsuppression durch die Grunderkrankung, Venenverweilkatheter als Eintrittspforte für Bakterien, Austausch großer Plasmamengen) kann daher eine Substitution mit Immunglobulinen sinnvoll sein. Auch wurde über eine erhöhte Blutungsneigung bzw. auffällige Laborparameter (PTT) durch die Entfernung von Gerinnungsfaktoren, wie Fibrinogen, und die Zugabe von Antikoagulans berichtet (Perdue et al. 2001). Bei Medikamenten mit einer hohen Proteinbindung kann es zudem zu einer Senkung des Serumspiegels kommen und gegebenenfalls eine erneute Einnahme sinnvoll sein.

Insgesamt kann die PEX als ein sicheres und nebenwirkungsarmes Verfahren gelten, denn auftretende Komplikationen sind meist milde und nur sehr selten schwerwiegend (Bramlage et al. 2009).

Die Sterblichkeit unter PEX-Therapie beträgt 0,03-0,05%, das heißt 3-5 Todesfälle pro 10.000 Sitzungen. Häufigste Todesursache sind respiratorische und kardiale Zwischenfälle, vor allem bei FFP-Substitution. Als kardiale Ursache treten häufig Arrhythmien auf und bei pulmonalem Versagen kommen gehäuft ein nicht-kardiales Lungenödem und ARDS als Ursache vor. Seltener sind Anaphylaxie, Gefäßkomplikationen, Hepatitis, Sepsis oder Thrombose ursächlich (Franz 1990).

3 Patienten und Methoden

3.1 Patienten

Im Zeitraum von 1992 bis 2009 wurden insgesamt 69 Patienten, 38 Mädchen und 31 Jungen, in 411 PEX-Sitzungen in der kindernephrologischen Abteilung des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf behandelt (Tabelle 3.1-3).

Tabelle 3.1: Übersicht über die behandelten Patienten

Patient	Alter (Jahre)	Geschlecht	Indikation	N PEX (insgesamt)
1	2,5	w	GN	4
2	1,7	m	NTX	3
3	12,8	w	NTX	9
4	14,8	m	Leukämie	5
5	3,3	w	LD	1
6	5,3	w	LD	7
7	4,8	w	HUS	1
8	2,1	m	HUS	10
9	1,1	m	HUS	4
10	7	m	GN	9
11	10,7	m	MS	7
12	12,8	m	SLE	3
13	12,8	m	NTX	3
14	8	w	NTX	3
15	2,6	m	ITP	23
16	15,8	w	GN	3
17	6,3	m	LD	5
18	3,3	w	HUS	2
19	2,7	m	aHUS	55

Tabelle 3.2: Übersicht über die behandelten Patienten

Patient	Alter (Jahre)	Geschlecht	Indikation	N PEX (insgesamt)
20	12	m	TTP	3
21	8,2	w	HUS	2
22	0,7	m	HUS	3
23	3,8	m	HUS	3
24	34	w	HUS	3
25	2,8	m	HUS	3
26	4	w	HUS	3
27	5,5	w	HUS	4
28	4,4	w	HUS	5
29	5,4	w	LD	5
30	12,2	m	LD	2
31	1,3	m	HUS	6
32	1,3	m	aHUS	4
33	16	w	SLE	3
34	14,8	m	GN	8
35	17,3	w	SLE	7
36	6,6	m	HUS	5
37	3,4	m	GN	1
38	2	w	HUS	4
39	11,9	w	SLE	9
40	8,3	m	LD	3
41	4,8	w	ITP	1
42	3,3	m	HUS	5
43	2	w	Juv.Arthritis	5
44	13	w	GN	4
45	13,7	w	MG	5
46	15,6	m	M. Wegener	10
47	13,3	w	GN	2
48	13,7	w	SLE	6
49	5,2	w	aHUS	16
50	20,3	m	SLE	14
51	4,9	m	HUS	3

Tabelle 3.3: Übersicht über die behandelten Patienten

Patient	Alter (Jahre)	Geschlecht	Indikation	N PEX (insgesamt)
52	8,5	w	LD	6
53	1,2	m	HUS	4
54	17,7	w	unbekannt	9
55	8,5	w	GN	15
56	0,8	w	aHUS	6
57	6,5	w	HUS	3
58	13,9	w	MG	4
59	15,4	w	GN	2
60	3,7	w	HUS	1
61	7,9	m	HUS	1
62	11	m	NTX	1
63	3,9	w	Leukämie	1
64	3,6	w	HUS	2
65	14,5	w	aHUS	15
66	13,5	m	LD	3
67	8,3	w	aHUS	13
68	0,8	m	aHUS	3
69	9,5	m	HUS	4
31 Jungen				411
38 Mädchen				

3.2 Aufnahmekriterien

In der Studie wurden alle Patienten erfasst, die im Zeitraum vom 02.01.1992 bis zum 20.05.2009 mindestens eine Plasmapheresetherapie auf der Intensiv- oder den peripheren Stationen der Klinik für Kinder- und Jugendmedizin des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf (UKE) erhalten haben. Es erfolgte eine retrospektive Datenauswertung von insgesamt 69 Patienten. Die zu erhebenden Daten sind zu Beginn der Studie nach Literaturrecherche festgelegt worden und unter 4.4 aufgeführt.

3.3 Ausschlusskriterien

Auf Basis der erhobenen Daten wurden die unterschiedlichen Teilbereiche ausgewertet und es wurde versucht möglichst viele Patienten in die einzelnen Untersuchungen mit einzubeziehen. Einige Datensätze waren jedoch lückenhaft und konnten daher nur teilweise ausgewertet werden.

3.4 Grunderkrankungen

3.4.1 Das hämolytisch-urämische Syndrom

Das hämolytisch-urämische Syndrom (HUS) ist gekennzeichnet durch die Trias aus hämolytischer Anämie, Thrombozytopenie und akutem Nierenversagen. Die Inzidenz wird in Mitteleuropa auf 1 bis 1,5/ 100 000 Kinder geschätzt, meist in einem Alter zwischen einem und fünf Jahren (Zimmerhackl 2002). Pathogenetisch unterscheidet man die typische von der atypischen Variante. Das typische HUS (D+) wird meist durch enterohämorrhagische E.coli (EHEC) verursacht, die über spezielle Rezeptoren an Darmepithelien binden. Diese Rezeptoren kommen bei Kindern häufiger vor, weshalb sie für die Erkrankung anfälliger sind. Nach Anheftung produzieren die EHEC-Bakterien ein zellzerstörendes Toxin (Shiga-like Toxin STX2), welches zunächst lokal durch Zerstörung der Darmepithelien die initiale Durchfall-Symptomatik auslöst. Anschließend entfaltet es nach Übertritt in die Blutbahn eine systemische Wirkung, insbesondere an den Zellen des zentralen Nervensystems und des glomerulären Endothels. In der Folge werden Gerinnungsprozesse ausgelöst, die unter anderem zum Verschluss der glomerulären Kapillaren führen. Die Anämie entsteht durch das Bakterienprodukt Hämolysin, welches Erythrozyten zerstört.

Vom Nicht-Durchfall (D-), Nicht-EHEC (EHEC-) HUS (atypisches HUS) spricht man, wenn Hinweise auf EHEC fehlen (Zimmerhackl et al. 2007). Oft ist dann mit einem Wiederauftreten der Erkrankung zu rechnen, da hierbei eine dauernde Aktivierung des Komplementsystems in der Pathogenese eine wichtige Rolle zu spielen scheint. So wurden bei einer großen Anzahl untersuchter Kinder Störungen mehrerer Regulatorproteine des Komplementsystems, des Faktors H, des Membran Cofaktor Proteins (MCP) oder des Faktors I gefunden. Ebenso wurde über Mutationen bei Faktor B und C3 berichtet (Loirat et al. 2008).

Die Therapie des HUS erfolgt zunächst symptomatisch. In der Phase der Diarrhoe mittels Infusionen zum Ausgleich von Elektrolytstörungen und Exikose, im Falle einer häufig auftretenden globalen Niereninsuffizienz erfolgt eine Dialyse, bei Anämie werden Erythrozytenkonzentrate transfundiert, üblicherweise bei bis zu 80% der Patienten notwendig, und bei Thrombozytopenie erfolgt eine Substitution mit Thrombozyten (Zimmerhackl 2002).

Antibiotika werden heute, ebenso wie Loperamid, nicht mehr eingesetzt (Perez et al. 1998; Wong et al. 2000; Zimmerhackl 2000). Eine PEX-Therapie erfolgt bei protrahiertem oder komplikationsreichem Verlauf. Neuerdings wird bei Patienten mit typischem HUS bei Nichtansprechen der PEX-Behandlung auch der, bei der Therapie des atypischen HUS schon länger verwendete, monoklonale Antikörper Eculizumab eingesetzt (Lapeyraque et al. 2011).

Im Säuglingsalter ist die Prognose oft gut. Meist kommt es auch nach länger anhaltender Anurie zu einer vollständigen Genesung. Bei einem nicht unerheblichen Teil der Fälle jedoch kann auch noch nach Jahren trotz anfänglicher Normalisierung der Nierenfunktion eine Niereninsuffizienz auftreten. Das Mortalitätsrisiko beträgt circa 3 bis 5% und das HUS ist nach dem Infektionsschutzgesetz namentlich meldepflichtig.

3.4.2 Systemischer Lupus erythematodes

Als Lupus bezeichnet man eine Systemerkrankung der Haut und des Gefäßbindegewebes zahlreicher Organe mit einer Vaskulitis der kleinen Arterien. Die Ätiologie der Erkrankung ist unbekannt. Die Pathogenese beruht vermutlich auf einer durch einen Virusinfekt ausgelösten Zytolyse mit Freisetzung von DNA. Durch einen Mangel an DNase wird eine Immunreaktion gegen die DNA ausgelöst, die durch eine defekte Suppressorfunktion der T-Lymphozyten als Autoimmunreaktion persistiert. Es bilden sich Immunkomplexe, die sich in prädisponierten Gefäßregionen (z.B. den Glomeruli) ablagern. Über eine Komplementaktivierung wird dadurch eine Kette von Reaktionen in Gang gesetzt, die letztlich in der lokalen Gewebszerstörung endet. Die Symptome des systemischen Lupus erythematodes (SLE) sind entsprechend vielfältig und reichen von unspezifischen Beschwerden über Muskel- und Gelenkbeschwerden bis zu Hautveränderungen und Organmanifestationen. Diagnostiziert wird anhand der SLE-Kriterien des American College of Rheumatology, wobei mindestens vier der dort aufgeführten elf Kriterien erfüllt sein müssen. Die Therapie des SLE ist kompliziert und erfordert einen stadiengerechten interdisziplinären Ansatz. Als Medikamente werden unter anderem NSAR, Kortikosteroide und Immunsuppressiva eingesetzt. Die Anwendung der PEX zielt auf die Entfernung der Autoantikörper. Der Verlauf des SLE variiert erheblich, kann aber insbesondere im Kindesalter schwerwiegend sein und zu einer hohen Morbidität und Mortalität führen. So treten bei Kindern in 30-70% der Fälle renale Schädigungen auf (Niaudet 2000), weshalb die Lupus-Nephritis als wichtiger prognostischer Faktor gilt. Die 10-Jahresüberlebensrate des SLE liegt bei 90%, häufigste Todesursache sind kardiovaskuläre Erkrankungen.

3.4.3 Glomerulopathien

Glomerulopathien, insbesondere die Glomerulonephritiden (GN; griech. Nephros, Niere; -itis, Entzündung), umfassen Erkrankungen der Glomeruli beider Nieren. Die bei uns aufgetretenen Indikationen waren eine fokal segmental sklerosierende Glomerulosklerose (FSGS), eine membrano-proliferative GN und die rapid-progressive GN.

Bei der rapid progressiven GN (RPGN) im Kindesalter kommt es zu einer Verschlechterung der Nierenfunktion im Sinne eines intrarenalen Nierenversagens innerhalb von drei Monaten. In der Biopsie zeigt sich bei bis zu 50% der Patienten eine Halbmondbildung. Leitsymptome sind rascher Abfall der GFR bis zum Nierenversagen mit Dialysepflichtigkeit, Proteinurie mit eventuellem nephrotischem Syndrom und Hypertonie. Die Einteilung der RPGN erfolgt in drei Klassen. Abhängig von der Pathogenese erfolgt eine Therapie durch eine hoch dosierte Immunsuppression mit Steroiden in Kombination mit Zytostatika, sowie gegebenenfalls PEX.

Die fokal segmental sklerosierende Glomerulosklerose (FSGS) ist eine Nierenerkrankung, die sowohl als eigenständige Erkrankung existiert, ihre histologischen Merkmale aber auch im Endstadium vieler Glomerulonephritiden oder als Folge von glomerulärer Überbelastung auftreten (Keller 2010). Die Therapie der bioptisch gesicherten FSGS erfolgt ebenfalls durch die Gabe von Kortikosteroiden, unter Umständen ergänzt durch Immunsuppressiva und PEX (Passerini et al. 2009).

Die membrano-proliferative GN ist eine sehr seltene Erkrankung vor allem des Kindesalters. Die typischen Symptome sind Proteinurie, Hämaturie, nephritisches und nephrotisches Syndrom. Ein spezifisches Therapieregim existiert nicht.

3.4.4 Detoxifikation bei Leberdysfunktion

Die Ursachen eines Leberversagens sind sehr unterschiedlich, im Kindesalter meist angeborene Erkrankungen wie Gallengangsatresie. Bei Leberdysfunktion wird die PEX insbesondere zur Entfernung proteingebundener Toxine, sowie zur Substitution von fehlenden leberabhängigen Gerinnungsfaktoren eingesetzt. Ein vollständiger Ersatz der Leberfunktion ist jedoch nicht möglich, weshalb nur eine vorübergehende Korrektur von Teilfunktionen erfolgen kann.

3.4.5 Plasmapherese nach Nierentransplantation

Immunologischen Reaktionen bei einer Transplantation bestimmen ganz wesentlich das Transplantationsergebnis. Eine Immunmodulation mittels PEX zur Reduktion von Antikörpern, ergänzt durch weiter immunsuppressive Maßnahmen, erachtet man bei Nierentransplantation in drei Fällen für sinnvoll: vor Transplantation bei hoch-sensibilisierten

Empfängern, bei humoraler Rejektion sowie bei ABO-inkompatibler Transplantation. Bei der ABO-inkompatiblen Transplantation soll durch die Reduktion von Blutgruppen-Antikörpern eine inkompatible Transplantation ermöglicht werden. Die Verminderung von präformierten Antikörpern, die im Transplantat eine Vaskulitis auslösen, sind bei der humoralen Abstoßung das Ziel. Nach Schwangerschaften, Bluttransfusionen oder vorangegangenen Transplantationen kann es durch die Bildung von Antikörpern zu einer HLA-Sensibilisierung kommen, was die Chance auf ein passendes Organ reduziert. Eine Desensibilisierung mittels PEX soll in diesem Fall Antikörper-Titer soweit absenken, dass Transplantationen möglich werden.

3.5 Art der Erhebung

Die Studie ist eine retrospektiv statistische Erhebung. Gegenstand der Analyse sind die Indikationen und das Outcome der Plasmapheresetherapie bei pädiatrischen Patienten. Einer genaueren Analyse wurden die Patienten mit der Diagnose HUS unterzogen. Ort der Studie war die Klinik für Kinder- und Jugendmedizin des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf.

3.6 Statistische Auswertung

Eine systematische Beschreibung der Daten erfolgte mittels deskriptiver Statistik. Zur statistischen Erfassung und Auswertung wurden die Programme SPSS® und Excel® von Microsoft® verwendet.

Kategoriale Merkmale wie das Geschlecht wurden auf die Anzahl von Beobachtungen innerhalb der jeweiligen Kategorie bezogen und zum Beispiel als Prozentwert mit Bezug zur Gesamtzahl der beobachteten Patienten dargestellt (Lange 2001).

Zur statistischen Beschreibung von quantitativen Merkmalen, wie z.B. Laborwerten, wurden als Lagemaß der **Median (m)** und als Streuungsmaß die **Range (R)** verwendet.

3.7 Technische Daten und Durchführung bei den eigenen Patienten

Zur Funktionsweise der Membranplasmapherese siehe 1.3. Die Plasmapherese fand als kontinuierliche Membranplasmaseparation mit Rollerpumpe nach Doppellumen-Methode statt. Verwendet wurde das Gerät BM 25 der Firma Edwards®, welches aus zwei separaten Einheiten BM 14 und BM 11 besteht. Die Einheit BM 11 enthält die so genannte

Blutpumpe, die Einheit BM 14 die Substitutions- und die Filtrationspumpe. Die Blutpumpe wurde auf etwa 5-10 ml/min/kg Körpergewicht eingestellt, meist jedoch mindestens 60-100 ml/min, um Koagulationen im System zu verhindern. Der Substitutions- bzw. Filtratpumpe wurde die in der definierten Zeit auszutauschende Gesamtmenge vorgegeben, was meist der vorher berechneten 1,5-fachen Plasmamenge entsprach. Bei der Einstellung war darauf zu achten, dass über dem Filter kein zu hoher Druck herrscht (weniger als 75 mm Hg, um u.a. Hämolyse und sekundäre Membranen zu vermeiden).

Als Filter wurden in früheren Jahren Modelle der Firma Fresenius Medical Care® aus Polypropylen (P1, P2) eingesetzt. Heute verwendet man Filter der Firma ASAHIKASEI KURARAY MEDICAL® aus Polyethylen mit dem Namen Plasmaflo OP 02 (Porengröße 0,2 μm^2) bzw. OP 05 (Porengröße 0,5 μm^2).

Zu Beginn der PEX wurde das System mit einer isotonischen Kochsalzlösung zur Entlüftung und Entfernung von Membranbeschichtungen gespült und mit einer Initialdosis von 10.000 I.E. Heparin antikoaguliert. Die Antikoagulation der Patienten während der PEX erfolgte in Abhängigkeit ihrer klinischen Situation mit 50-100 I.E./kg/KG Heparin intravenös. Der Heparinbedarf wurde mit Hilfe der ACT (activated clotting time) bestimmt, die mit einem ACT-Messgerät der Firma QuestMedical Inc. (ACTester) gemessen wurde. Der Zielbereich für die ACT lag hierbei zwischen 120 und 180 Sekunden. Die Durchführung der Plasmapherese erfolgte tagsüber und dauerte ca. 2 Stunden. Als Substitutat wurden je nach Indikation 5% Humanalbumin oder FFP verwendet. Als Katheter kam ein doppelwelliger Shaldon-Katheter der Firma GemCat mit einer Länge im Gefäßsystem zwischen 75 mm und 200 mm und einem Außendurchmesser zwischen 6,5 und 11 French zum Einsatz.

3.8 Dokumentation

Anhand der Krankenakten und elektronisch gespeicherten Daten (IX-Serve®, Orbis®) der kindernephrologischen Abteilung des UKEs wurde eine explorative Datenanalyse vorgenommen und unter 3.8.1 genannte Parameter erhoben.

3.8.1 Patientenbezogene Daten

-**Geschlecht:** männlich/weiblich

-**Alter** (in Jahren), **Gewicht** (in kg), **Körpergröße** (in cm): erhoben zum Zeitpunkt der ersten PEX-Sitzung. Bei Patienten die mehrfach therapiert wurden, wurden aus Übersichtsgründen die veränderten Körperdaten nicht erneut erfasst und somit auch nicht zusätzlich in die Auswertung mit aufgenommen.

-**Beginn/ Ende der Plasmapheresetherapie:** die jeweils erste und letzte Sitzung eines Patienten ungeachtet einzelner Zyklen bzw. Pausen.

- Anzahl der PEX-Sitzungen:** alle Sitzungen aller Zyklen.
- Behandlungszyklen:** die Grenze zwischen zwei Behandlungszyklen lag bei mindestens einem Monat ohne PEX-Therapie.
- Hauptdiagnose:** Indikation, die zur PEX-Therapie geführt hat.
- Nebendiagnosen:** eingeteilt in Infektionen, nephrologische, neurologische, pulmonale, hämatologische, endokrinologische sowie sonstige Nebendiagnosen (Nd.). Bei mehreren Nebendiagnosen wurden die beiden erfasst, die im Bezug auf die PEX am relevantesten erschienen. Zum Teil wurden Nebendiagnosen durch entsprechende Hauptdiagnosen miterfasst, zum Beispiel das akute Nierenversagen oder Gastroenteritiden beim typischen HUS, und dann nicht mehr gesondert genannt. Im indikationsbezogenen Teil werden neurologische und nephrologische Nebendiagnosen gesondert aufgeführt, vereinzelt waren bei parallel bestehender Symptomatik Mehrfachnennungen möglich.
- Peritonealdialyse:** ja/ nein
- apparative Diagnostik:** erfasst wurde die zeitnah zur PEX durchgeführte apparative Diagnostik.
- Komplikationen:** ja/nein
- Überleben:** ja/nein
- initiale Problematik verbessert:** ja/nein
- Follow-up:** Krankheitszustand zum Zeitpunkt des diesbezüglich letzten Patientenkontaktes. Das Ergebnis wurde in fünf Gruppen gegliedert:
 - 1) Restitutio ad integrum (Restitutio): Ausheilung der Erkrankung ohne dauerhafte Organschäden bei vormals gesunden Patienten.
 - 2) Residualsyndrom (Residuum): anhaltende Organschäden durch die Erkrankung bei vormals gesunden Patienten.
 - 3) persistierende Erkrankung (persist. Erkr.): unverändert anhaltende Erkrankung bei Patienten mit schon bestehender chronischer Grunderkrankung.
 - 4) Organfunktion verbessert (Orgfkt. verbess.): verbesserte Funktion des vorrangig geschädigten Organs.
 - 5) Tod im weiteren Verlauf (Tod i.V.)

3.8.2 Laborparameter

Die Laborwerte wurden jeweils vor der ersten Sitzung erhoben und stellen den Median der Werte vor PEX-Therapie dar.

- Thrombozyten** (Normwert: altersabhängig)
- Kreatinin** (Normwert: altersabhängig)
- Hämoglobin** (Normwert: altersabhängig)
- Harnstoff** (Normwert: altersabhängig)

-Laktatdehydrogenase (LDH) (Normwert: altersabhängig)

3.8.3 Apparative Parameter der Plasmapherese

-Filtertyp

-Blutfluss (in ml/min)

-Substitutionsmenge (in ml)

-Substitutionslösung (5%iges Humanalbumin bzw. Fresh Frozen Plasma)

4 Ergebnisse

4.1 Allgemeine Ergebnisse der Plasmapherese

4.1.1 Patienten

Im Zeitraum von 1992 bis 2009 wurden insgesamt 69 Patienten behandelt, 38 Mädchen und 31 Jungen. Die Stammdaten zeigen Tabelle 4.1 und Abbildung 4.1.

Tabelle 4.1: Alter, Gewicht und Größe aller Patienten

	Median	Range
Alter (in Jahren)	6,5	8 Monate – 20,3
Gewicht (in kg)	23,05	7,5-100
Größe (in cm)	126	51-187

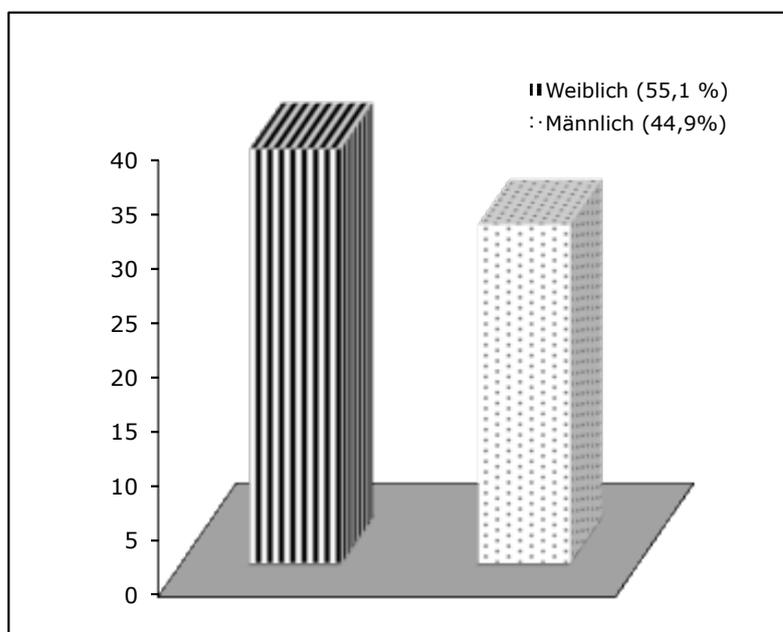


Abbildung 4.1: Geschlechterverteilung aller Patienten

4.1.2 Plasmapherese

Im untersuchten Zeitraum wurden insgesamt 411 PEX-Sitzungen durchgeführt. Im Median erhielt jeder Patient vier Sitzungen bei einer Range von einer bis 55 Sitzungen. Die Anzahl der Behandlungszyklen variierte zwischen einem und sieben (Abbildung 4.2). Der Blutfluss betrug im Median 87,5 ml/min bei einer Range von 40-135 ml/min. Die Patienten erhielten im Median 1300 ml Substitutionslösung bei einer Range von 450-3000 ml. Als Substitutionslösung kam 5%-Humanalbumin bei 74% der Patienten und FFP bei 26% der Patienten zum Einsatz (Abbildung 4.3). In 43% der Fälle wurde ein Filter mit einer Porengröße von 0,2 m² und in 57% der Fälle ein Filter mit einer Porengröße von 0,5 m² verwendet. Bei vier Patienten waren die Protokolle retrospektiv nicht mehr auswertbar.

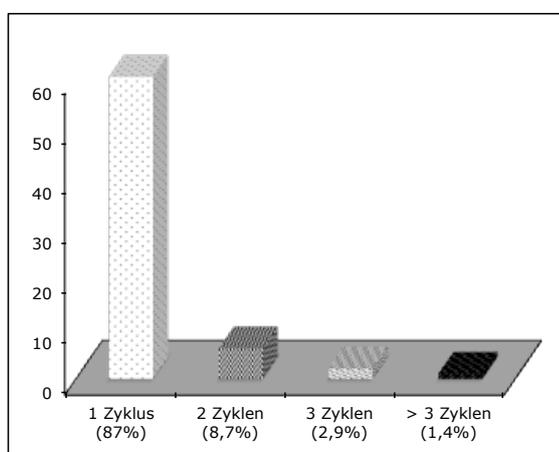


Abbildung 4.2: Anzahl der Behandlungszyklen

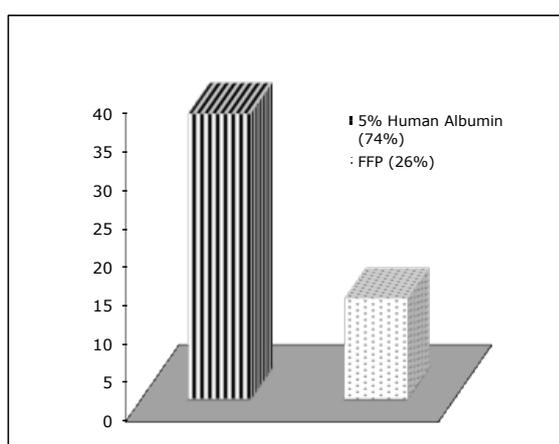


Abbildung 4.3: Verwendete Substitutionslösung

4.1.3 Indikationen

Das Spektrum der im UKE behandelten Krankheiten umfasste insgesamt dreizehn unterschiedliche Indikationen (Abbildung 4.4). Die häufigste war das hämolytisch-urämische Syndrom mit 30 Patienten. Neun Patienten wurden wegen einer Glomerulonephritis bzw. Glomerulopathie, acht wegen einer Leberdysfunktion und sechs wegen eines systemischen Lupus erythematodes behandelt. Bei fünf Patienten erfolgte die PEX-Behandlung im Rahmen einer Nierentransplantation und jeweils zwei Patienten wurden wegen Leukämie, Myasthenia gravis oder idiopathischer thrombozytopenischer Purpura therapiert. Die übrigen Indikationen waren Einzelfälle wie Multiple Sklerose, juvenile chronische Arthritis, thrombotisch-thrombozytopenische Purpura und M. Wegener. Bei einem Patienten war die Grunderkrankung auf Grund fehlender Akten nicht mehr zu eruieren.

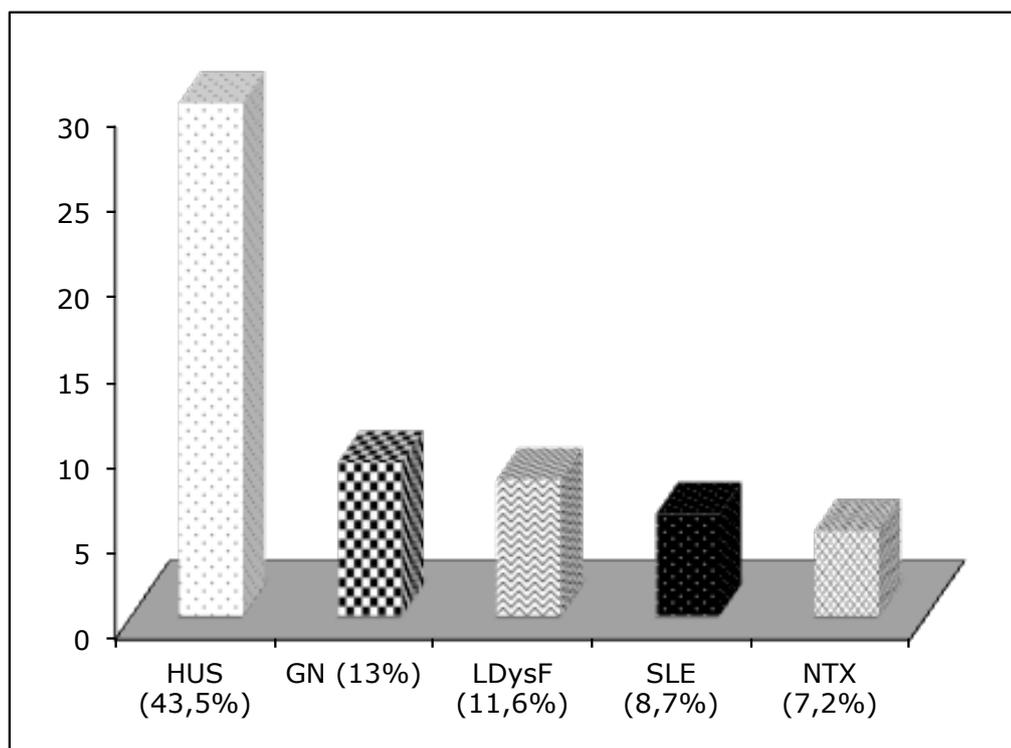


Abbildung 4.4: Indikationen zur PEX (Auswahl)

4.1.4 Nebendiagnosen

Die aufgetretenen Nebendiagnosen wurden in sieben Bereiche eingeteilt (Abbildung 4.5).

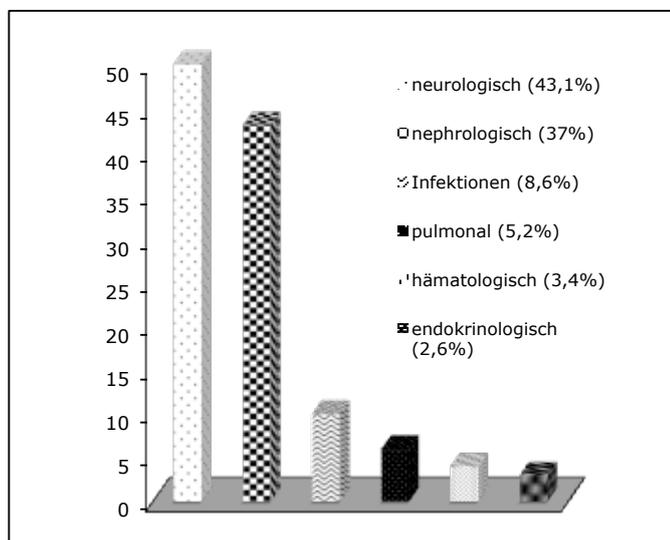


Abbildung 4.5: Nebendiagnosen (Auswahl)

Häufige nephrologische Nebendiagnosen waren das akute und das chronische Nierenversagen (ANV/CNV) bei sechs bzw. 19 Patienten und das nephrotische Syndrom bei sechs Patienten. Weitere renal bedingte Nebendiagnosen waren Hypertonie bei acht, Anämie bei vier und Osteopathie bei drei Patienten (Abbildung 4.6).

Die neurologischen Nebendiagnosen umfassten bei 28 Patienten Krampfanfälle, die bei 24 Patienten primär generalisiert und bei vier Patienten fokalen Ursprungs waren. An psychomotorischen Veränderungen (20 Patienten) traten verwaschene Sprache, Wesensveränderung oder erhöhter Muskeltonus auf. Zwei Patienten litten an einer Enzephalopathie (Abbildung 4.7).

Die Infektionen verliefen, bis auf eine Ausnahme (chronische Hepatitis C), akut. Bei drei Patienten in Form einer Sepsis (Klebsiellen und Staph. aureus), bei zwei als Peritonitis und bei jeweils einem als Candidainfektion, als Infekt der oberen Luftwege, als Harnwegsinfekt und als Katheterinfektion. Respiratorische Beeinträchtigungen traten bei drei Patienten in Form von Pleuraergüssen auf. Zwei Patienten litten an einem akuten Lungenversagen und einer an einer Lungenhypoplasie. An endokrinologischen Erkrankungen bestanden bei zwei Patienten ein Diabetes mellitus Typ I und bei einem Patienten ein Schmitt-Syndrom. Hämatologische Nebendiagnosen waren bei jeweils einem Patienten eine Immunthrombozytopenie, eine APC-Resistenz, eine autoimmunhämolytische Anämie und eine Beta-Thalassämie minor. An sonstigen Nebendiagnosen traten in vier Fällen eine Pankreatitis und in je einem Fall eine HUS-assoziierte Myokardischämie, eine Hepatomegalie und eine frühkindliche Arthritis auf.

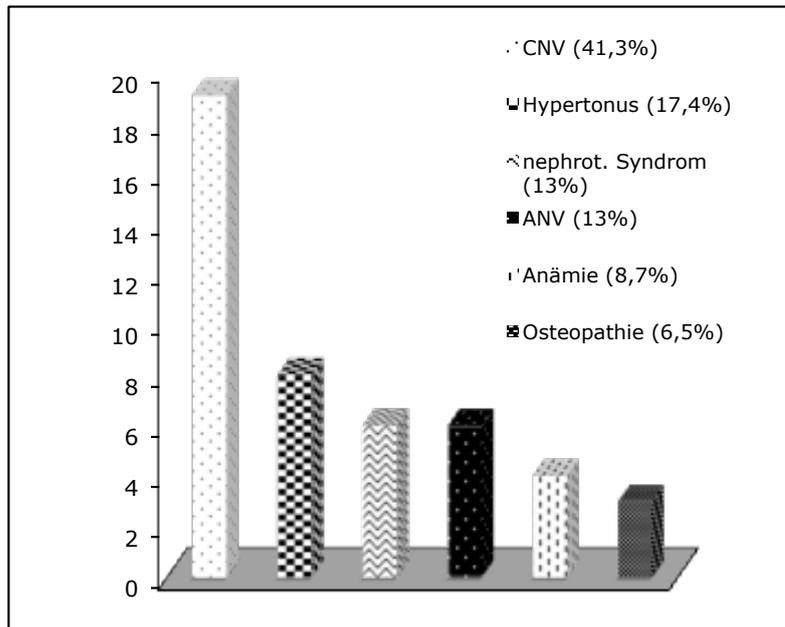


Abbildung 4.6: Nephrologische Nebendiagnosen

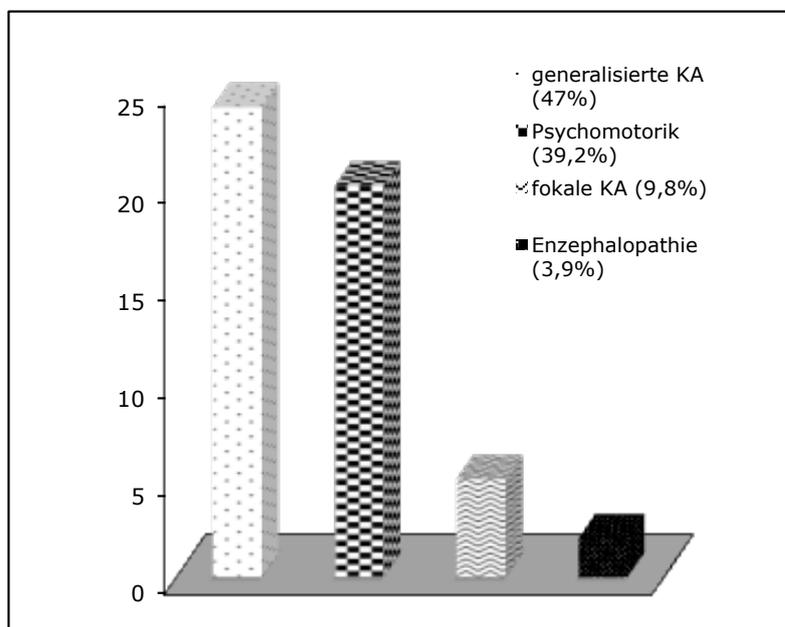


Abbildung 4.7: Neurologische Nebendiagnosen

4.1.5 Laborwerte/ apparative Diagnostik

Tabelle 4.2: Laborwerte aller Patienten vor PEX-Therapie

	Median	Range
Thrombozyten (Tausend/ μ l)	93,5	6-659
Hämoglobin (g/dl)	8,85	4,4-15,1
Harnstoff (mg/dl)	76	10-259
Kreatinin (mg/dl)	3,4	0,2-9,4
Laktatdehydrogenase (U/l)	1202,5	80-4777

An apparativer neurologischer bzw. neuroradiologischer Diagnostik wurde in 18 Fällen ein cCT, in 17 Fällen ein EEG und in vier Fällen ein cMRT durchgeführt. Die kardiologische Diagnostik umfasste bei 12 Patienten eine Echokardiographie und bei sechs Patienten ein EKG. Eine Sonographie des Abdomens erfolgte bei 22 Patienten und ein Röntgen-Thorax bei 14 Patienten (Abbildung 4.8).

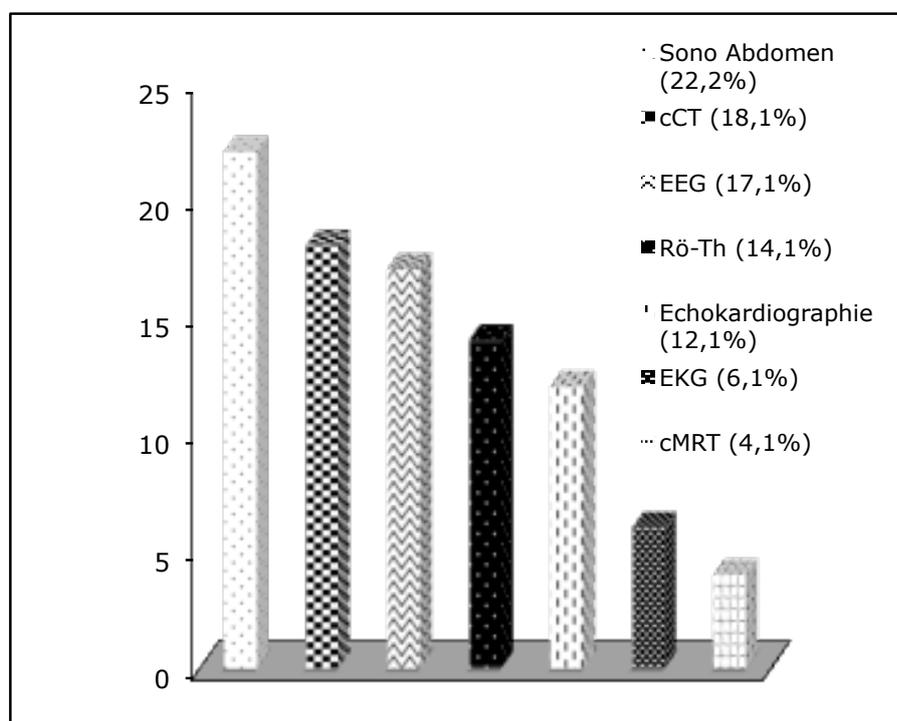


Abbildung 4.8: Apparative Diagnostik

4.1.6 Komplikationen

Bei den 411 durchgeführten Plasmapherese-Sitzungen traten in elf Fällen behandlungsassoziierte Komplikationen auf (Abbildung 4.9). Am häufigsten, in vier Fällen, wurde während der Therapie eine arterielle Hypotonie beobachtet. In zwei Fällen kam es zu einer allergischen Reaktion in Form von generalisiertem Juckreiz, einmal begleitet von Rötungen und Exanthenen, was zum Abbruch der PEX-Therapie führte. Einmalig kam es unter der Therapie zu psycho-motorischer Unruhe. Komplikationen mit dem Gerät bzw. Zugang traten als Clotten des Filters (2 Fälle) und als blutiger bzw. infizierter Katheter (jeweils ein Fall) auf.

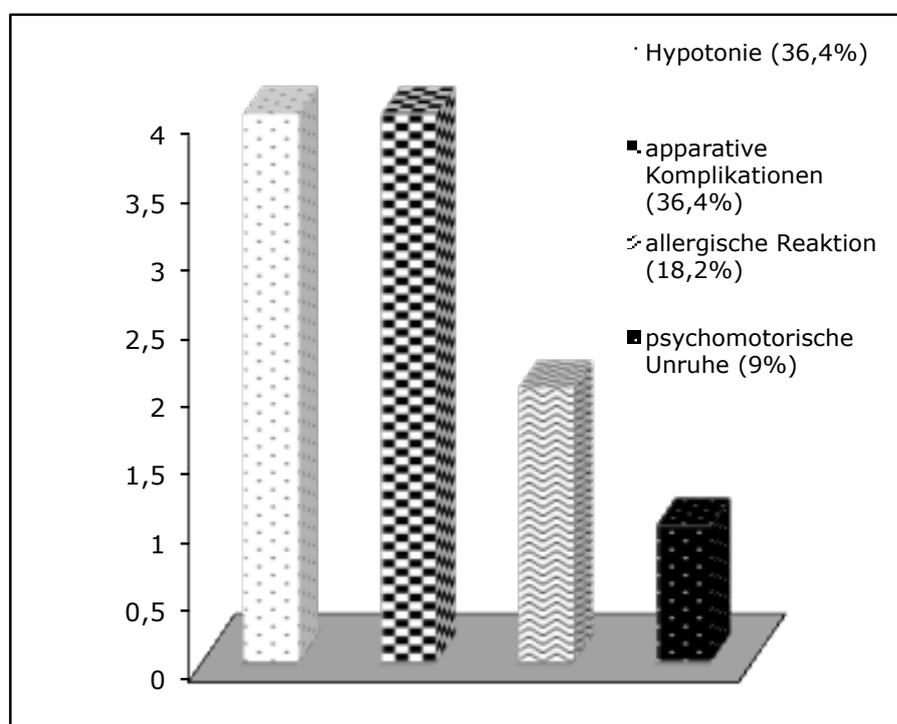


Abbildung 4.9: Behandlungsassoziierte Komplikationen

4.1.7 Verbesserung der initialen Symptomatik und Follow-up

Bei 31 Patienten zeigte sich eine Verbesserung der initialen Symptomatik, bei 34 gab es keine Verbesserung und bei vier war das Ergebnis retrospektiv nicht mehr auszumachen (Abbildung 4.10).

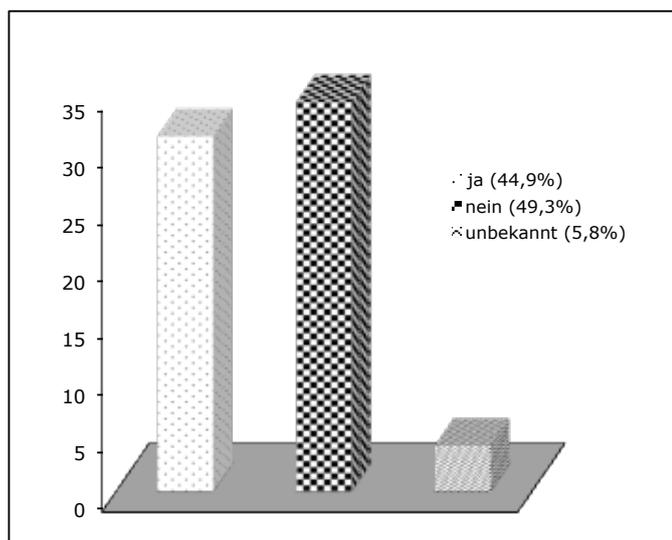


Abbildung 4.10: Verbesserung der initialen Symptomatik aller Patienten

Das Follow-up aller Erkrankungen ergab in 25 Fällen eine fortbestehende Grunderkrankung, in 20 Fällen eine vollständige Ausheilung, in neun Fällen ein Residualsyndrom, in acht Fällen eine verbesserte Organfunktion und in sechs Fällen verstarben die Patienten im weiteren Verlauf. Bei einem Patient waren die abschließenden Akten nicht mehr einsehbar (Abbildung 4.11).

Der Tod im weiteren Verlauf trat bei einem der 29 HUS-Patienten auf. Jeweils einen Todesfall gab es auch bei den Patienten mit Leberdysfunktion, Glomerulopathie und systemischem Lupus erythematodes. Einen Todesfall bei jeweils nur zwei behandelten Patienten waren bei den Diagnosen Leukämie und idiopathischer thrombozytopenischer Purpura zu verzeichnen (Abbildung 4.12).

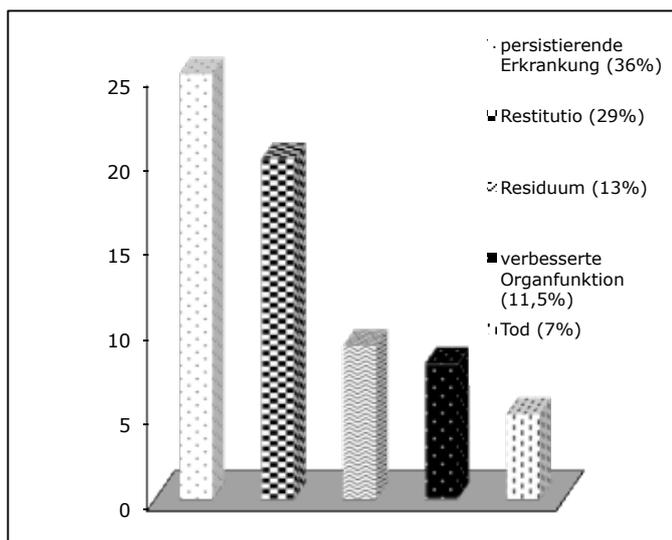


Abbildung 4.11: Follow-up

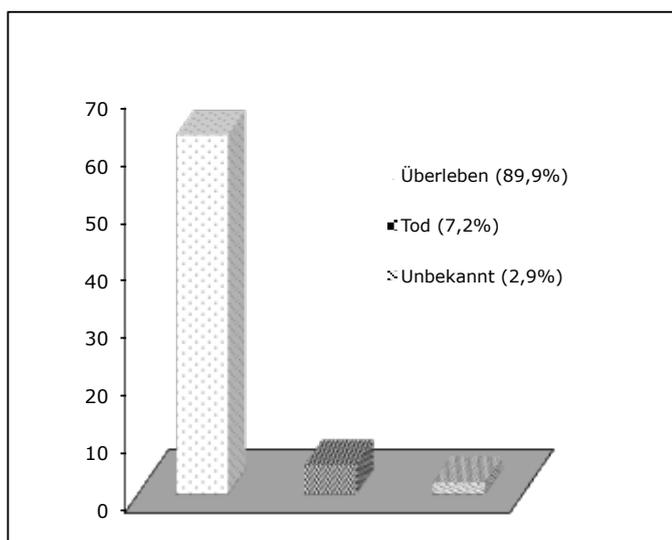


Abbildung 4.12: Überleben

4.2 Indikationsbezogene Ergebnisse

4.2.1 Das hämolytisch-urämisches Syndrom

4.2.1.1 Patienten

Tabelle 4.3: Übersicht über die HUS-Patienten

Patienten	Geschlecht	Alter(Jahre)	Indikation	N PEX	Outcome
1	w	4,8	HUS	1	Residuum
2	m	2,1	HUS	10	Residuum
3	m	1,1	HUS	4	Restitutio
4	w	3,3	HUS	2	Restitutio
5	m	2,6	aHUS	55	Residuum
6	w	8,1	HUS	2	Restitutio
7	m	0,6	HUS	3	Restitutio
8	m	3,8	HUS	3	Restitutio
9	w	2,8	HUS	3	Restitutio
10	m	2,9	HUS	3	Restitutio
11	w	4	HUS	3	Residuum
12	w	5,5	HUS	4	Restitutio
13	w	4,4	HUS	5	Restitutio
14	m	1,3	HUS	6	Restitutio
15	m	1,3	aHUS	4	Restitutio
16	m	6,5	HUS	5	Restitutio
17	w	2	HUS	4	Restitutio
18	m	3,3	HUS	5	Restitutio
19	w	5,1	aHUS	16	Residuum
20	m	4,9	HUS	3	Restitutio
21	m	1,1	HUS	4	Restitutio
22	w	0,8	aHUS	6	Tod i.V.
23	w	6,5	HUS	3	Restitutio

Tabelle 4.4: Übersicht über die HUS-Patienten

Patienten	Geschlecht	Alter(Jahre)	Indikation	N PEX	Outcome
24	w	3,6	HUS	1	Restitutio
25	m	7,9	HUS	1	Restitutio
26	w	3,6	HUS	2	Restitutio
27	w	14,5	aHUS	15	Residuum
28	w	8,25	aHUS	13	Residuum
29	m	0,8	aHUS	3	Residuum
30	w	9,5	HUS	4	Residuum

In dem Zeitraum von 1992 bis 2009 wurden insgesamt 30 Patienten mit hämolytisch-urämischem Syndrom (HUS) behandelt, 23 von ihnen litten an der klassischen und sieben an der atypischen Variante (Abbildung 4.13). Die Geschlechterverteilung war mit 16 Mädchen (53%) und 14 Jungen (47%) nahezu ausgeglichen.

Eine Übersicht über den Median und die Range von Alter, Gewicht und Größe der Patienten geben die Tabellen 4.5 und 4.6.

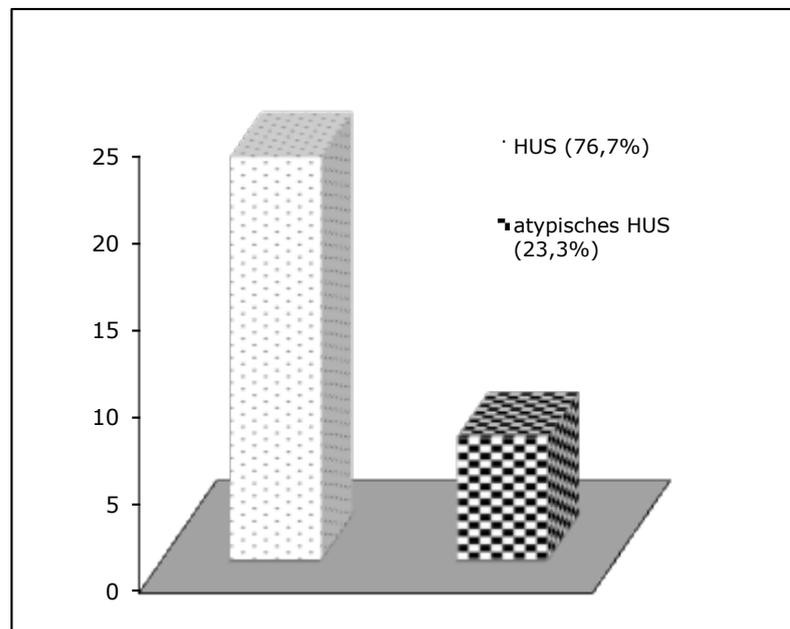


Abbildung 4.13: HUS/atypisches HUS

Tabelle 4.5: Alter, Gewicht und Größe bei Patienten mit typischem HUS

	Median	Range
Alter (in Jahren)	3,6	8 Monate- 9,5
Gewicht (in kg)	15,8	8,3-32
Größe (in cm)	108,5	69-143

Tabelle 4.6: Alter, Gewicht und Größe bei Patienten mit atypischem HUS

	Median	Range
Alter (in Jahren)	2,6	10 Monate-14,5
Gewicht (in kg)	23	7,5-61,5
Größe (in cm)	112	73-152

4.2.1.2 Plasmapherese

Bei den HUS-Patienten wurden insgesamt 193 PEX-Sitzungen durchgeführt. Im Median erhielt jeder Patient 4 Sitzungen bei einer Range von einer bis 55 Sitzungen (Abbildung 4.14 und 4.15). Komplikationen wurden in drei Fällen beobachtet (Tabelle 4.7).

Tabelle 4.7: Sitzungen und Komplikationen bei HUS-Patienten

	HUS	aHUS
Anzahl Sitzungen insgesamt	81	112
Sitzungen pro Patient	3 (1-10)	13 (3-55)
Komplikationen	-Schwindel/Erbrechen(n 1)	-Schwindel/Erbrechen(n 1) -Allergische Reaktion (n 1)

Der Blutfluss aller HUS-Patienten während der Plasmapherese-Sitzungen betrug im Median 80 ml/min bei einer Range von 45 bis 135 ml/min. Im Median wurden 1150 ml substituiert bei einer Range von 500-3000 ml (Tabelle 4.8). Als Substitutionslösung kam in 83% der Fälle 5%-iges Humanalbumin und in 17% der Fälle FFP zum Einsatz. An Filtern wurde in 65% der Fälle eine Porengröße von 0,2 μm^2 und in 35% der Fälle eine Porengröße von 0,5 μm^2 verwendet.

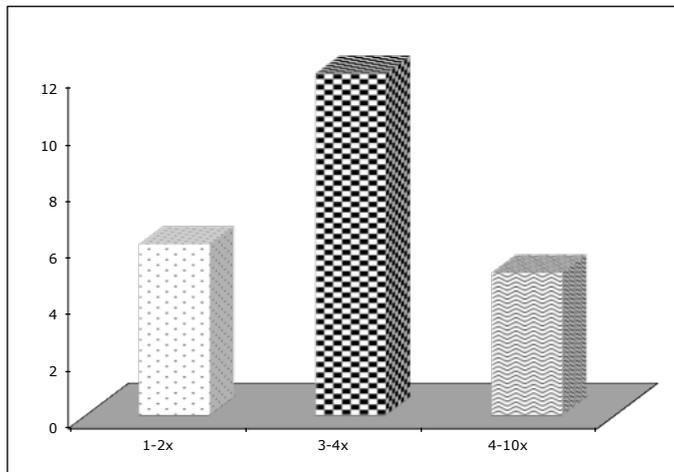


Abbildung 4.14: Anzahl der Sitzungen beim HUS

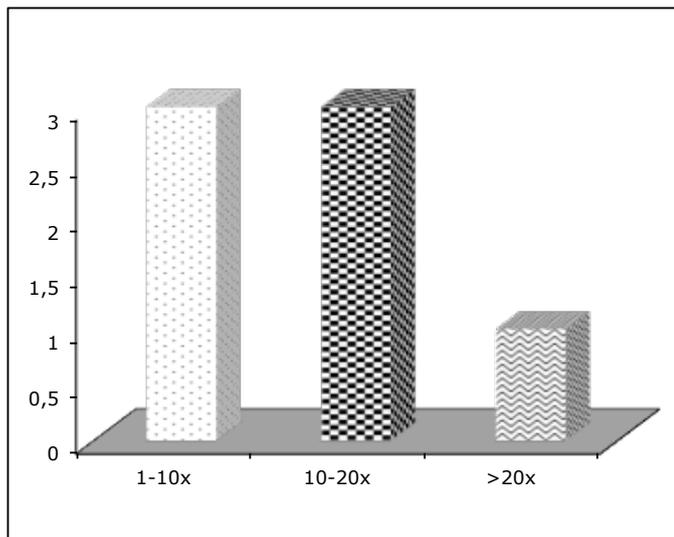


Abbildung 4.15: Anzahl der Sitzungen beim atypischen HUS

Tabelle 4.8: Blutfluss und Substitutionsmenge bei HUS-Patienten

	Median		Range	
	HUS	aHUS	HUS	aHUS
Blutfluss (in ml/min)	70	100	45-135	55-130
Substitutionsmenge (in ml)	1200	1100	650-2000	500-3000

4.2.1.3 Laborparameter/ apparative Diagnostik

Der Median der Laborwerte vor PEX-Therapie bei den jeweiligen Untergruppen ist in Tabelle 4.9 und 4.10 zusammengefasst. Die apparative Diagnostik mit zeitlichem Bezug zur PEX-Therapie ist in Abbildung 4.16 dargestellt.

Tabelle 4.9: Laborwerte vor PEX-Therapie (typisches HUS)

	Median	Range
Thrombozyten (Tausend/ μ l)	64,5	21-430
Hämoglobin (g/dl)	8,35	4,4-11,6
Harnstoff (mg/dl)	86	38-144
Kreatinin (mg/dl)	4,95	1,1-9,3
Laktatdehydrogenase (U/l)	2487	125-4084

Tabelle 4.10: Laborwerte vor PEX-Therapie (atypisches HUS)

	Median	Range
Thrombozyten (Tausend/ μ l)	105,5	33-231
Hämoglobin (g/dl)	8,2	5,9-9,4
Harnstoff (mg/dl)	89,5	51-152
Kreatinin (mg/dl)	4,65	3,1-7,9
Laktatdehydrogenase (U/l)	1122	153-4777

4.2.1.4 Nephrologische Nebendiagnosen

Alle Patienten litten bis auf eine Ausnahme an einem akuten Nierenversagen. Beim atypischen HUS kam es in einem Fall zu einem akuten, sonst zu einem chronischen Nierenversagen. Sonstige Diagnosen waren:

- Renaler Hypertonus (3 Patienten)
- Renale Anämie (1 Patient)

Bei 22 Patienten wurde zum Ausgleich des Nierenversagens eine Peritonealdialyse durchgeführt, darunter auch bei allen sieben Patienten mit atypischem HUS.

4.2.1.5 Neurologische Nebendiagnosen

Von den 30 behandelten Kindern mit HUS litten 25 an neurologischen Symptomen, meistens zerebrale Krampfanfälle und psychomotorische Auffälligkeiten (Abbildung 4.17).

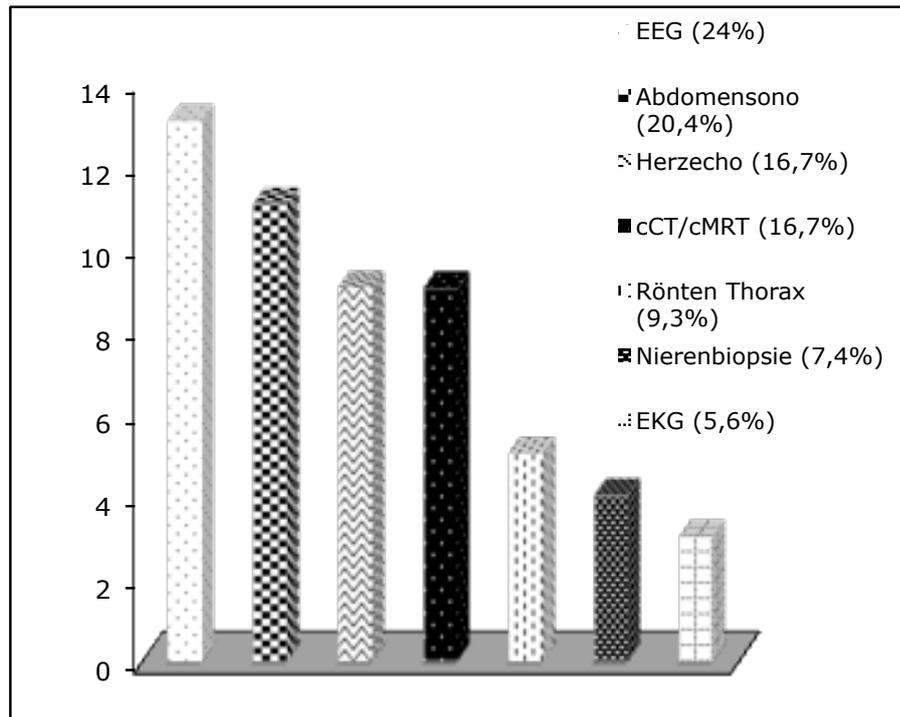


Abbildung 4.16: Apparative Diagnostik bei HUS-Patienten

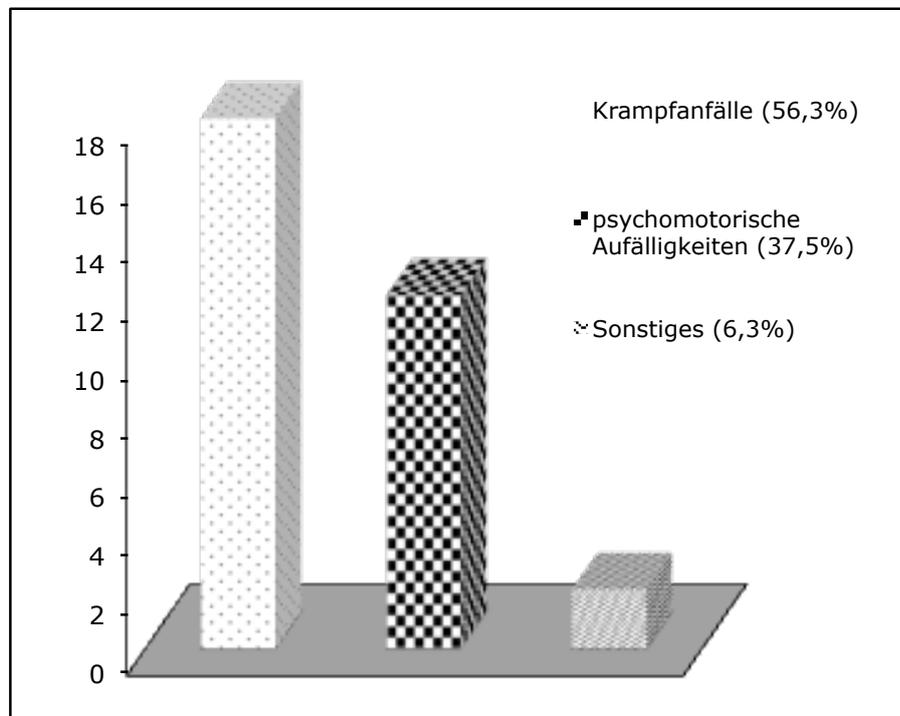


Abbildung 4.17: Neurologische Symptome der HUS-Patienten

Im Folgenden eine Einzelübersicht über die aufgetretenen neurologischen Symptome, ggf. ergänzt durch apparative Befunde:

Patienten mit typischem HUS:

- 1) einmaliger generalisierter tonisch-klonischer Krampfanfall
- 2) mehrfache tonisch-fokale Krampfanfälle
- 3) mehrfache generalisierte tonisch-klonische Krampfanfälle
- 4) mehrfache generalisierte tonisch-klonische Krampfanfälle (ehemaliges Frühgeborenes (30. SSW); zusätzlich: Innenohrschwerhörigkeit, Entwicklungsverzögerung)
- 5) einmaliger generalisierter tonisch-klonischer Krampfanfall
- 6) einmaliger generalisierter tonisch-klonischer Krampfanfall; zusätzlich orale Automatismen und Schielen
- 7) mehrfache generalisierte tonisch-klonische Krampfanfälle; zusätzlich Hirnödem und ein Residualsyndrom (EEG: pathologische Verlangsamung; MRT: beidseits hämorrhagisch transformierter Linsenkern; akustische evozierte Potentiale: Reizweiterleitungsstörung im Pons bzw. Mittelhirn; somatosensible Potentiale: Nervus Medianus: ohne Befund, Nervus Tibialis: über primären Kortex keine reproduzierbaren Potentiale)
- 8) einmaliger generalisierter tonisch-klonischer Krampfanfall; zusätzlich Defizite im Aufmerksamkeits- und Konzentrationsvermögen
- 9) Status epilepticus mit komplexfokalen Anfällen; zusätzlich vaskuläre Enzephalopathie
- 10) mehrfache generalisierte tonisch-klonische Krampfanfälle; passagere Halbseitenparese auf der rechten Körperseite
- 11) mehrfache generalisierte tonisch-klonische Krampfanfälle
- 12) mehrfache generalisierte tonisch-klonische Krampfanfälle; zusätzlich eine psychotische Symptomatik, einen passageren Strabismus convergens nach rechts und eine inkomplette Parese des linken Armes.
- 13) mehrfache generalisierte tonisch-klonische Krampfanfälle
- 14) Status epilepticus; zusätzlich Mittelhirnsyndrom, Z.n. hypoxischem Hirnschaden
- 15) mehrfache generalisierte tonisch-klonische Anfälle (EEG: diffuse Verlangsamung über beiden Hemisphären 3. Grades mit besonderer Ausprägung über den vorderen Gebieten; Amplitudenabflachung beidseits parietooccipital)
- 16) mehrfache fokale Krampfanfälle; zusätzlich Schläfrigkeit (verlangsamtes EEG)
- 17) motorische Verlangsamung („kann noch nicht so schnell laufen“)
- 18) Enzephalopathie
- 19) neurologisches Residualsyndrom (EEG: pathologische Verlangsamungen; cranielle Sonographie: unauffällig; MRT: Diffusionsstörung im Nucleus ventralis posterolateralis)
- 20) Strabismus (nach links und rechts); verwaschene Sprache; psychomotorische Verlangsamung; Muskelhypertonus
- 21) Wesensveränderung

Patienten mit atypischem HUS:

- 22) einmaliger generalisierter tonisch-klonischer Krampfanfall; zusätzlich hochgradige Schwerhörigkeit und eine akute Psychose
- 23) einmaliger generalisierter tonisch-klonischer Krampfanfall (cCT: fronto-basal bis rostrale Stammganglienregion und der Linsenkern sind hypodens demarkiert)
- 24) generalisierte zerebrale Erregbarkeitssteigerung; Vigilanzminderung
- 25) amnestische Aphasien; Unruhe, Angstzustände; Hyperakusis; Doppelbilder

4.2.1.6 Weitere Nebendiagnosen

Weitere Nebendiagnosen waren:

- Pankreatische Mitbeteiligung bis zur Pankreatitis (4 Patienten)
- Generalisierte Ödeme, Pleura- und Perikarderguss (3 Patienten)
- Peritonitis (2 Patienten)
- Sepsis (2 Patienten)
- Katheterinfektion (1 Patient)
- Infekt der oberen Luftwege (1 Patienten)
- HUS-assoziiertes Diabetes (1 Patient)
- HUS-assoziierte Myokardischämie (1 Patient)
- Hepatomegalie (1 Patient)

4.2.1.7 Verbesserung der initialen Symptomatik und Follow-up

Eine Verbesserung der initialen Symptomatik wurde in 76,7% der Fälle (22 Patienten) festgestellt, bei 23,3% (8 Patienten) zeigte sich nach PEX keine Besserung (Abbildung 4.18 und 4.19).

Betrachtet man gesondert die Patienten mit neurologischen Komplikationen so kam es von 21 Patienten mit typischem HUS bei 18 zu einer Verbesserung sowohl der neurologischen wie auch der HUS-Symptome. Bei den vier Patienten mit atypischem HUS hingegen verbesserten sich weder HUS- noch neurologische Symptome.

Bei Kindern ohne neurologische Symptome besserte sich die initiale Symptomatik bei beiden mit typischem HUS. Bei den drei atypischen HUS-Patienten besserte sie sich in einem Fall, in den anderen beiden nicht.

Das Follow-up zeigte bei 20 Patienten eine Restitutio ad integrum, bei neun verblieben nephrologische bzw. neurologische Residualsyndrome und einer verstarb. Für die einzel-

nen Krankheitsbilder verteilte sich das Ergebnis auf 19 Fälle mit einer Restitutio und vier mit Residualsyndrom beim typischen HUS (Abbildung 4.20). Beim atypischen HUS kam es in einem Fall zu einer Restitutio, bei fünf verblieben Residualsyndrome und ein Patient verstarb im weiteren Verlauf (Abbildung 4.21).

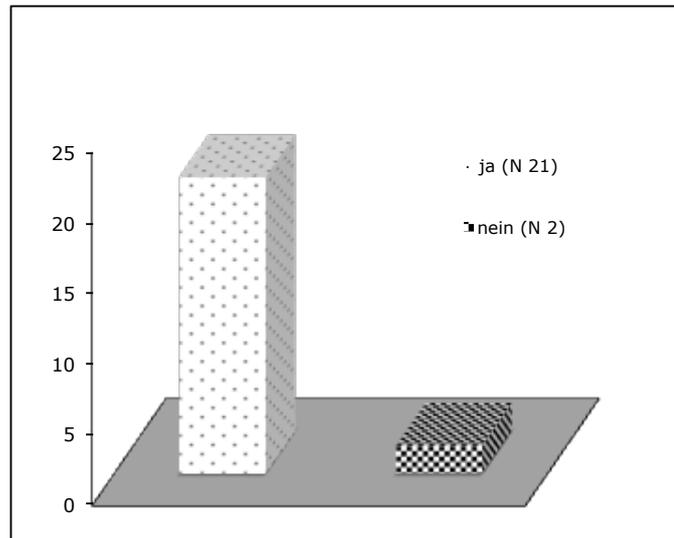


Abbildung 4.18: Verbesserung der initialen Symptomatik beim typischen HUS

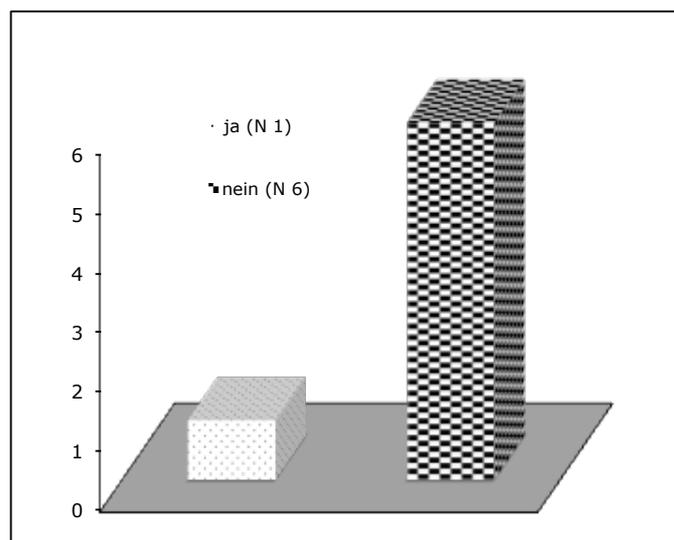


Abbildung 4.19: Verbesserung der initialen Symptomatik beim atypischen HUS

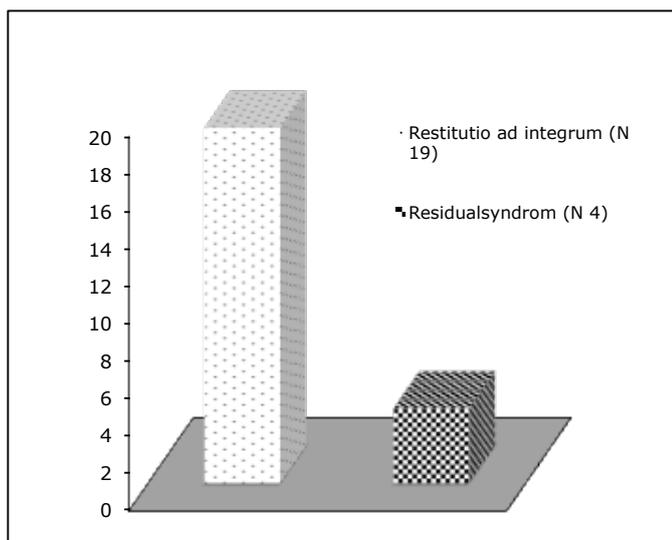


Abbildung 4.20: Follow-up beim typischen HUS

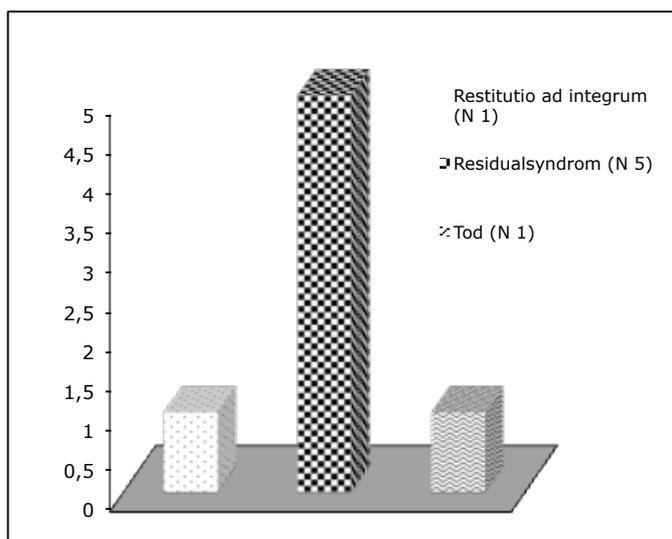


Abbildung 4.21: Follow-up beim atypischen HUS

4.2.2 Systemischer Lupus erythematoses

4.2.2.1 Patienten

Behandelt wurden insgesamt sechs Patienten mit systemischem Lupus erythematoses, vier Mädchen und zwei Jungen (Tabelle 4.11). Eine Übersicht über die Stammdaten der Patienten zeigt Tabelle 4.12.

Tabelle 4.11: Übersicht über die SLE-Patienten

Patienten	Geschlecht	Alter (in Jahren)	N PEX	Outcome)
1	m	12,8	3	Orgfkt. verbess.
2	w	16	3	Orgfkt. verbess.
3	w	17,3	7	Orgfkt. verbess.
4	w	11,9	9	Tod i.V.
5	w	13,6	6	Orgfkt. verbess.
6	m	20,3	14	Orgfkt. verbess.

Tabelle 4.12: Alter, Gewicht und Größe der SLE-Patienten

	Median	Range
Alter (in Jahren)	14,8	11,9-20,3
Gewicht (in kg)	61,2	46,8 bis 76,6
Größe (in cm)	161	142-187

4.2.2.2 Plasmapherese

Eine Übersicht über Median und Range bezüglich der Anzahl der PEX-Sitzungen, den Komplikationen und den apparativen Ergebnissen zeigt Tabelle 4.13.

4.2.2.3 Laborparameter/ apparative Diagnostik

Die Laborwerte vor Beginn der PEX-Therapie sind in Tabelle 4.14 dargestellt. Die apparative Diagnostik umfasste je einmal ein EKG, ein EEG, eine Echokardiographie, eine Abdominalsonographie und zweimal ein cCT.

Tabelle 4.13: Sitzungen, Komplikationen und apparative Ergebnisse bei SLE-Patienten

Sitzungen insgesamt	42
Sitzungen pro Patient	6,5 (3-14)
Therapiezyklen pro Patient	1 Zyklus (n 4), 2 Zyklen (n 2)
Behandlungsassoziierte Komplikationen	Verstopfter Filter (n 1)
Blutfluss (in ml/min)	100 (95-120)
Substitutionslösung	Hum5% (n 6)
Substituierte Menge (in ml)	3000 (2000-3000)
Filter (Porengröße)	0,2 m ² (n 1), 0,5 m ² (n 5)

Tabelle 4.14: Laborwerte vor PEX-Therapie bei SLE-Patienten

	Median	Range
Thrombozyten (Tausend/ μ l)	319,5	104-399
Hämoglobin (g/dl)	8,75	5,9-10,1
Harnstoff (mg/dl)	66	42-259
Kreatinin (mg/dl)	2,95	0,3-8,4
Laktatdehydrogenase (U/l)	333	229-460

4.2.2.4 Nephrologische Nebendiagnosen

Fünf Patienten litten an einer chronischen Niereninsuffizienz, bedingt durch eine Lupus Nephritis. Die Ergebnisse der Nierenbiopsien waren wie folgt:

- schwere, vernarbte intra-/ extrakapilläre Glomerulonephritis vom SLE-assoziierten Typ und mäßige herdförmige Tubulusathrophie mit interstitieller Fibrose
- Lupusnephritis Typ 4 mit Halbmondbildung und fokaler Nekrose
- fokale segmentale intra- und extrakapilläre Glomerulonephritis (Typ 4)
- SLE-assoziierte membrano-proliferative Glomerulonephritis

Weitere nephrologische Diagnosen waren in zwei Fällen eine renale Anämie und in je einem Fall ein renaler Hypertonus und ein nephrotisches Syndrom. Bei einem Patient musste auf Grund seiner unzureichenden Nierenfunktion eine Peritonealdialyse durchgeführt werden.

4.2.2.5 Neurologische Nebendiagnosen

Bei zwei der Patienten war im Verlauf ein tonisch-klonisch generalisierter Krampfanfall aufgetreten. Beide erhielten ein cCT, in dem vaskuläre Läsionen festgestellt wurden.

4.2.2.6 Weitere Nebendiagnosen

Bei einem Patienten wurde eine frühkindliche Arthritis diagnostiziert.

4.2.2.7 Verbesserung der initialen Symptomatik und Follow-up

Bei fünf Patienten konnte eine Verbesserung der Nierenfunktion mit verminderter Proteinurie und gesenkten Retentionsparametern, ein Abklingen der neurologischen Komplikationen sowie ein verbesserter Allgemeinzustand festgestellt werden.

Auch im Follow-up ergab sich bei den Patienten eine anhaltend verbesserte Nierenfunktion bei stabilem Allgemeinzustand ohne erneute neurologische Komplikationen. Ein Patient zeigte initial keine Verbesserungen und starb im weiteren Verlauf.

4.2.3 Glomerulopathien

4.2.3.1 Patienten

Behandelt wurden insgesamt neun Patienten mit der Hauptdiagnose Glomerulopathie, drei Mädchen und sechs Jungen (Tabelle 4.15). Glomerulonephritiden, die im Rahmen eines systemischen Lupus erythematodes auftraten, werden gesondert besprochen (siehe systemischer Lupus erythematodes). Eine Übersicht über weitere Daten der Patienten zeigt Tabelle 4.16. Die behandelten Glomerulopathien waren unterschiedlicher Ätiologie:

1) rapid-progressiver Verlauf:

- intra- und extrakapilläre Glomerulonephritis vom Antibasalmembran-Typ
- P-ANCA positive Glomerulonephritis (GN)
- Immunkomplex-Glomerulonephritis, möglicherweise vom postinfektiösen Typ.

2) chronischer Verlauf:

- membrano-proliferative Glomerulonephritis Typ 2
- fokal segmental sklerosierenden Glomerulosklerose mit familiärem, steroidresistentem nephrotischen Syndrom.

Tabelle 4.15: Übersicht über Patienten mit Glomerulopathien

Patienten	Geschlecht	Alter(in Jahren)	N PEX	Outcome
1	w	2,5	4	persist. Erkr.
2	m	7	9	persist. Erkr.
3	w	15,75	3	persist. Erkr.
4	m	14,8	8	persist. Erkr.
5	m	3,4	1	Tod i.V.
6	w	13	4	persist. Erkr.
7	w	13,25	2	persist. Erkr.
8	w	8,5	15	Orgfkt. verbess.
9	w	15,4	2	persist. Erkr.

4.2.3.2 Plasmapherese

Eine Übersicht über Median und Range bezüglich Anzahl der PEX-Sitzungen, den Komplikationen und den apparativen Ergebnissen zeigt Tabelle 4.17.

Tabelle 4.16: Alter, Gewicht und Größe der Patienten mit Glomerulopathien

	Median	Range
Alter (in Jahren)	13	2,5-15,75
Gewicht (in kg)	45	11,5-100
Größe (in cm)	153	86-182

Tabelle 4.17: Sitzungen, Komplikationen und apparative Ergebnisse bei Glomerulopathien

Sitzungen insgesamt	48
Sitzungen pro Patient	4 (1-15)
Therapiezyklen pro Patient	1 Zyklus (n 8), 2 Zyklen (n 1)
Behandlungsassoziierte Komplikationen	Keine
Blutfluss (in ml/min)	90 (60-120)
Substitutionslösung	Hum% (n 8), FFP (n 1)
Substituierte Menge (in ml)	2000 (1000-3000)
Filter (Porengröße)	0,5 m ² (n 9)

4.2.3.3 Laborparameter/ apparative Diagnostik

Die Laborwerte zu Beginn der PEX-Therapie sind in Tabelle 4.18 dargestellt. Die durchgeführte apparative Diagnostik (Abbildung 4.22) umfasste eine abdominale Sonographie (5 Patienten), neurologische Diagnostik mit cCT (2 Patienten), cMRT (1 Patient), Schädelsonographie (1 Patient) und EEG (1 Patient), kardiologische Diagnostik mit EKG (2 Patienten) und Echokardiographie (2 Patienten) sowie radiologische Aufnahmen des Thorax (4 Patienten) und der Hand (1 Patient).

Tabelle 4.18: Laborwerte vor PEX-Therapie bei Patienten mit Glomerulopathien

	Median	Range
Thrombozyten (Tausend/ μ l)	266	110-659
Hämoglobin (g/dl)	9,7	7,3-15,1
Harnstoff (mg/dl)	61	24-104
Kreatinin (mg/dl)	4,6	1,9-9,4

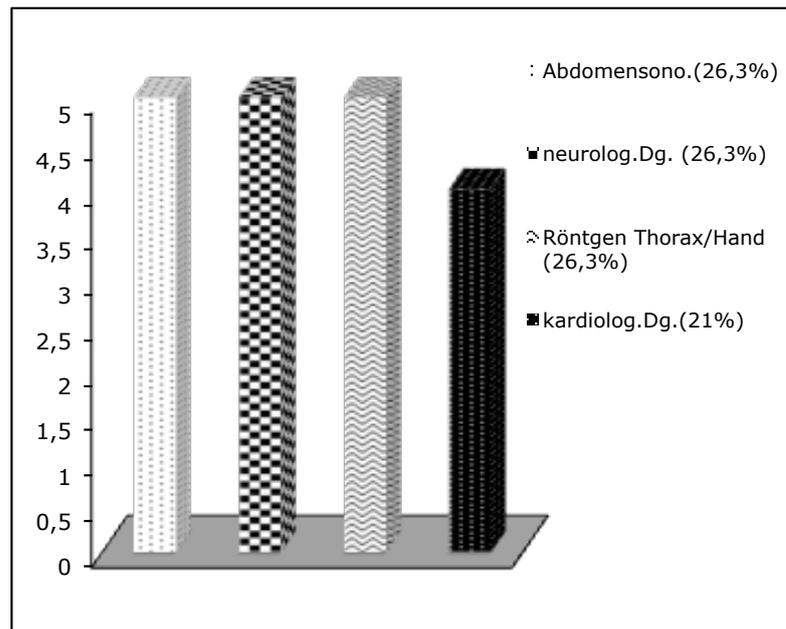


Abbildung 4.22: apparative Diagnostik bei Glomerulopathien

4.2.3.4 Nephrologische Nebendiagnosen

An assoziierten Erkrankungen traten in zwei Fällen eine renale Anämie und in je einem Fall ein renaler Hypertonus und eine renale Osteopathie auf. Jeweils zwei Patienten erhielten eine Hämodialyse bzw. Hämofiltration und einer eine Peritonealdialyse.

4.2.3.5 Neurologische Nebendiagnosen

In drei Fällen kam es zu einem generalisierten tonisch-klonischen Krampfanfall. Neuroradiologisch (cCT) wurde in einem Fall eine posteriore Leukenzephalopathie diagnostiziert.

4.2.3.6 Weitere Nebendiagnosen

Aufgetretene Nebendiagnosen bei jeweils einem Patienten waren:

- Sepsis, die sich zu einem toxischen Schocksyndrom entwickelte
- APC-Resistenz
- β -Thalassämie minor

4.2.3.7 Verbesserung der initialen Symptomatik und Follow-up

Im Fall der membrano-proliferativen GN Typ 2 konnte im Anschluss an die Plasmapherese eine Verbesserung der renalen Proteinurie festgestellt werden. Bei den übrigen Patienten blieb eine merkliche Besserung der Nierenfunktion oder des Allgemeinzustandes aus.

Im Follow-up litten alle Patienten weiterhin an ihrer bestehenden Grunderkrankung, zum Teil endete die Nierenbeteiligung in einer terminalen Niereninsuffizienz mit der Notwendigkeit einer Nierentransplantation. Ein Kind verstarb auf Grund eines toxischen Schock-syndroms mit Multiorganversagen.

4.2.4 Leberdysfunktion

4.2.4.1 Patienten

Im Rahmen einer Leberdysfunktion wurden vier Mädchen und vier Jungen mittels Plasmapherese behandelt. In drei Fällen war die Ursache eine Gallengangsatresie, in den anderen Fällen je ein Verbrennungstrauma, eine Autoimmunhepatitis, eine Kupferspeicherkrankheit, eine progressive intrahepatische Cholestase (M. Byler) und ein Alagille-Syndrom. Assoziiert mit diesen Erkrankungen waren Symptome wie Pruritus bei Ikterus oder Aszites. Eine Übersicht über weitere Daten der Patienten zeigt Tabelle 4.20.

Tabelle 4.19: Übersicht über die Patienten mit Leberdysfunktion

Patienten	Geschlecht	Alter(in Jahren)	N PEX	Outcome
1	w	3,25	1	persist. Erkr.
2	w	5,25	7	Orgfkt. verbess.
3	m	6,3	5	persist. Erkr.
4	w	5,4	5	persist. Erkr.
5	m	12,1	2	persist. Erkr.
6	m	8,3	3	persist. Erkr.
7	w	8,5	6	persist. Erkr.
8	m	13,25	3	Tod i.V.

Tabelle 4.20: Alter, Gewicht und Größe der Patienten mit Leberdysfunktion

	Median	Range
Alter (in Jahren)	7,8	3,25- 13,25
Gewicht (in kg)	24,6	15,2- 30,5
Größe (in cm)	121,8	91-136

4.2.4.2 Plasmapherese

Eine Übersicht über Median und Range bezüglich Anzahl der PEX-Sitzungen, den Komplikationen und den apparativen Ergebnissen zeigt Tabelle 4.21.

Tabelle 4.21: Sitzungen, Komplikationen und apparative Ergebnisse bei Patienten mit Leberdysfunktion

Sitzungen insgesamt	32
Sitzungen pro Patient	4 (1-7)
Therapiezyklen pro Patient	1 Zyklus (n 8)
Behandlungsassoziierte Komplikationen	Schwindel, Übelkeit (n 1)
Blutfluss (in ml/min)	60 (40-100)
Substitutionslösung	5% Humanalbumin (n 4), FFP (n 4)
Substituierte Menge (in ml)	600 (500-1300)
Filter (Porengröße)	0,2 m ² (n 4), 0,5 m ² (n 4)

4.2.4.3 Laborparameter/ apparative Diagnostik

Die Laborwerte zu Beginn der PEX-Therapie sind in Tabelle 4.22 dargestellt. An apparativer Diagnostik wurde in vier Fällen eine Abdominalsonographie, in drei Fällen ein Röntgen-Thorax, in zwei Fällen ein cCT und in je einem Fall ein EEG bzw. ein cMRT durchgeführt.

Tabelle 4.22: Laborwerte vor PEX-Therapie bei Patienten mit Leberdysfunktion

	Median	Range
Thrombozyten (Tausend/ μ l)	58	6-579
Hämoglobin (g/dl)	8	7,5-13,2
Harnstoff (mg/dl)	34,5	27-39
Kreatinin (mg/dl)	0,5	0,3-1,4
Laktatdehydrogenase (U/l)	389,5	230-1203

4.2.4.4 Nephrologische Nebendiagnosen

Ein Patient erlitt in Folge eines Verbrennungstraumas ein sekundäres Nierenversagen und musste hämofiltriert werden.

4.2.4.5 Neurologische Nebendiagnosen

Ein Patient litt an einem hypoxischen Hirnschaden, ein anderer an einer hepatischen Enzephalopathie II.-III. Grades.

4.2.4.6 Weitere Nebendiagnosen

Nebendiagnosen bei jeweils einem Patienten waren:

- Infektion mit Candida
- Diabetes mellitus Typ I
- autoimmunhämolytische Anämie

4.2.4.7 Verbesserung der initialen Symptomatik und Follow-up

Als kurzfristige Auswirkung der PEX konnte in einem Fall eine Verbesserung der hepatischen Enzephalopathie beobachtet werden. Bei den übrigen blieb der Zustand unverändert, eine klinische Verschlechterungen, beispielsweise durch Blutungskomplikationen, trat jedoch nicht ein. Im Follow-up persistierte die Grunderkrankung, weshalb alle Patienten eine Lebertransplantation erhielten.

4.2.5 Nierentransplantation

4.2.5.1 Patienten

Behandelt wurden fünf Patienten, drei Jungen und zwei Mädchen. Die Ursachen für die Nierentransplantation waren unter anderem eine subvesikale Obstruktion, posteriore Urethralklappen und das Joubert-Syndrom. Eine Übersicht über weitere Daten der Patienten zeigt Tabelle 4.24.

Tabelle 4.23: Übersicht über die Patienten mit NTX

Patienten	Geschlecht	Alter(in Jahren)	N PEX	Outcome
1	m	1,6	3	persist. Erkr.
2	w	12,75	9	persist. Erkr.
3	m	12,75	3	persist. Erkr.
4	w	8	3	Orgfkt. verbess.
5	m	11	1	persist. Erkr.

Tabelle 4.24: Alter, Gewicht und Größe der Patienten mit NTX

	Median	Range
Alter (in Jahren)	11,1	1,6-12,75
Gewicht (in kg)	23	17,6-31,9
Größe (in cm)	114,5	91-138

4.2.5.2 Plasmapherese

Eine Übersicht über die PEX-Sitzungen und Komplikationen zeigt Tabelle 4.25. Da nur ein PEX-Protokoll vorhanden war, konnten über den Blutfluss, die Substitutionslösung und die substituierte Menge keine sinnvollen Angaben gemacht werden.

Tabelle 4.25: Sitzungen und Komplikationen bei Patienten mit NTX

Sitzungen insgesamt	19
Sitzungen pro Patient	3 (1-9)
Therapiezyklen pro Patient	1 Zyklus (n 4), 2 Zyklen (n 1)
Behandlungsassoziierte Komplikationen	keine

4.2.5.3 Laborparameter/ apparative Diagnostik

Die Laborwerte zu Beginn der PEX-Therapie sind in Tabelle 4.26 dargestellt. An apparativer Diagnostik wurde in drei Fällen ein cCT und in je einem Fall eine Abdominalsonographie, ein Röntgen-Thorax und ein EEG durchgeführt.

Tabelle 4.26: Laborwerte vor PEX-Therapie bei Patienten mit NTX

	Median	Range
Thrombozyten (Tausend/ μ l)	184	68-375
Hämoglobin (g/dl)	9,2	7,7,-12
Harnstoff (mg/dl)	46	45-49
Kreatinin (mg/dl)	2,9	1,6-6,4

4.2.5.4 Nephrologische Nebendiagnosen

Alle Patienten wiesen die Symptome einer terminalen Niereninsuffizienz auf, teilweise mit Komplikationen wie renalem Hypertonus und renaler Osteodystrophie. Sie erhielten daher alle eine Peritonealdialyse. Bei zwei Patienten waren mehrfache Nierentransplantationen notwendig gewesen, da es in den transplantierten Organen zu einem Neuauftreten der Grunderkrankung gekommen war.

4.2.5.5 Neurologische Nebendiagnosen

Ein Patient litt an einer globalen Entwicklungsverzögerung. Ein weiterer an einer angeborenen zerebralen Fehlbildung vom Dandy-Walker-Typ mit einer Kleinhirnwurmhypoplasie. Der dritte Patient hatte eine Hirnatrophie mit Verkalkungen, eine mentale Retardierung, eine generalisierte Corea und eine generalisierte Epilepsie. In allen drei Fällen erfolgte ein cCT.

4.2.5.6 Weitere Nebendiagnosen

Aufgetretene Nebendiagnosen waren:

- eine chronische Hepatitis C
- eine pulmonale Hypoplasie

4.2.5.7 Verbesserung der initialen Symptomatik und Follow-up

Bei einem Patienten zeigte sich initial nach PEX eine verbesserte Transplantatfunktion, bei allen anderen ließ sich das Krankheitsgeschehen nicht aufhalten und die Nierenfunktion blieb unzureichend.

Im Follow-up bestand bei allen Patienten eine renale Insuffizienz, in zwei Fällen erfolgte eine erneute Transplantation.

5 Diskussion

5.1 Allgemeine Ergebnisse der Plasmapheresetherapie

5.1.1 Patienten und Plasmaphereseverfahren

Die Geschlechterverteilung der Patienten zeigte mit 38 Mädchen und 31 Jungen ein leichtes Übergewicht des weiblichen Geschlechts, wo hingegen beispielsweise die Daten des Welt-Apharese-Registers mit 74 Jungen und 61 Mädchen (Witt et al. 2008) oder die Untersuchung von de Palo mit 28 männlichen und 23 weiblichen Patienten (De Palo et al. 2000) ein leichtes Übergewicht der männlichen Patienten aufwiesen. Diese weitestgehend gleichmäßige Verteilung der Geschlechter überrascht nicht, da die meisten mit Plasmapherese (PEX) behandelten Erkrankungen nicht geschlechtsspezifisch sind und ein Übergewicht des einen oder anderen Geschlechts eher zufällig gewesen sein dürfte. Generell kann daher bei der PEX-Therapie von einer gleichmäßigen Geschlechterverteilung ausgegangen werden.

Das Alter der Patienten variierte bei einzelnen Untersuchungen teilweise erheblich. So betrug das Durchschnittsalter in einer Erhebung 4,9 Jahre (De Palo et al. 2000), in einer anderen 14 Jahre (Witt et al. 2008) und bei den Patienten dieser Erhebung im Median 6,5 Jahre. Am besten erklären lassen sich diese Unterschiede durch die jeweils schwerpunktmäßig behandelten Krankheiten. So waren die meisten Patienten dieser Untersuchung am hämolytisch-urämischen Syndrom erkrankt, das gehäuft im Kleinkindalter auftritt. Lag der Behandlungsschwerpunkt hingegen bei anderen z.B. neurologischen Erkrankungen konnte dies zu einem höheren Durchschnittsalter führen. Die Altersspanne der behandelten Kinder variiert in der Literatur zwischen zwei Monaten und 21 Jahren (De Palo et al. 2000; Bouissou et al. 1992; Girard 1996; Kevy and Fosburg 1990; Witt et al. 2008), bei den Patienten dieser Untersuchung bewegte sie sich zwischen 8 Monaten und 20,3 Jahren.

Selten wurden Patienten behandelt, die jünger als ein Jahr waren, weil bei ihnen eine PEX-Therapie als äußerst anspruchsvoll gilt. Bei einem geschulten Team in einem spezialisierten Zentrum war ein erfolgreicher Einsatz aber durchaus möglich, wie de Palo et al. zeigten, deren jüngster Patienten drei Monate alt war und bei denen das mittlere Alter bei nur 4,9 Jahren lag (De Palo et al. 2000). Der laut Literatur jüngste, erfolgreich mit

PEX behandelte HUS-Patient war zwei Monate alt und wurde einen Monat lang therapiert (Magen et al. 2001).

Diese Erkenntnisse zu sehr jungen Patienten spiegeln sich auch in Untersuchungen zu Patienten mit niedrigem Gewicht wider, beispielsweise bei der Erhebung von De Palo, wo die Patienten, bei einer Range von fünf bis 52 kg, durchschnittlich 12,8 kg wogen (De Palo et al. 2000). Girard und Stefanutti untersuchten gezielt den Aufwand und die Komplikationen der PEX bei Kindern mit niedrigem Gewicht. Girards Patienten waren dabei zwischen 10 kg und 30 kg schwer und bei Stefanuttis Erhebung wogen die Patienten im Schnitt nur 22,5 kg, vergleichbar mit dem Mediengewicht der Patienten dieser Erhebung von 23,05 kg (Range von 7,5 kg bis 100 kg). Ergebnis der Untersuchung war, dass bei sorgsamer Indikationsstellung die PEX eine sinnvolle therapeutische Maßnahme mit nur wenigen Komplikationen ist. Allerdings bedarf es eines geübten und erfahrenen Teams, um die technischen Schwierigkeiten auszugleichen, die insbesondere bei den Plasmaaustauschgeräten liegen, die nur bedingt für niedrige Blutflussgeschwindigkeiten und geringe Austauschvolumina geeignet sind (Girard 1996; Stefanutti et al. 2004).

Die PEX in der Pädiatrie ist, im Vergleich zu anderen Dialyseverfahren, ein eher selten eingesetztes Verfahren. Dies spiegelt sich auch in der Anzahl der durchgeführten PEX-Sitzungen bei unterschiedlichen Erhebungen wieder. So wurden im Welt-Apharese-Register von 2003 bis 2007 insgesamt 612 Sitzungen bei 135 Patienten erfasst. Allerdings fand nur bei 149 Sitzungen eine reine Plasmapherese statt. Im Schnitt kam jedes der 15 beteiligten Zentren auf 18 Plasmapherese-Sitzungen (Range 1-287) bei Patienten unter 21 Jahren (Witt et al. 2008). An der großen Spannweite der Sitzungszahlen erkennt man einen deutlichen Unterschied zwischen Zentren ohne und mit pädiatrischem Schwerpunkt, denn letztere weisen deutlich höhere Fallzahlen auf. Am UKE waren es beispielsweise 69 Patienten mit 411 Sitzungen in einem Zeitraum von 1992 bis 2009. Das Apherese-Zentrum in Bari kam im Zeitraum von 1982 bis 2000 auf 51 behandelte Kinder mit 226 Sitzungen (De Palo et al. 2000). Auch die Zahlen anderer Zentren zeigen ein ähnliches Niveau an Fall- und Sitzungszahlen, so z.B. 120 Sitzungen bei 11 Kindern (Fosburg et al. 1983), 310 Sitzungen bei 44 Kindern (Bouissou et al. 1992) oder 339 Sitzungen bei 51 Kindern (Girard 1996) in pädiatrischen Dialysezentren in ganz Europa. Auf Grund der Tatsache, dass ein Großteil der Behandlungsindikationen bei Kindern und Jugendlichen schwere Verläufe von komplizierten Erkrankungen sind und dass für die Durchführung einer PEX bei diesen Patienten ein hohes Maß an pflegerischem, ärztlichem und technischem Know-how erforderlich ist, kann man auch hier die Notwendigkeit ableiten, das Verfahren nur in spezialisierten Zentren einzusetzen. Die hier vorgestellten Daten zeigen, dass sich dieser Grundsatz im klinischen Alltag weitestgehend durchzusetzen scheint.

5.1.2 Indikationen zur Plasmapheresetherapie

Die anfängliche Hoffnung mit der PEX eine therapeutische Maßnahme gefunden zu haben, die gegen eine Vielzahl von unterschiedlichen Krankheiten einsetzbar sei, erfüllte sich nicht. Im Laufe der Jahre nahm die Indikationsbreite immer weiter ab, da sich viele erfolgversprechende Einzelfallberichte nicht reproduzieren ließen und Studien therapeutische Effekte der PEX nicht belegen konnten (Shehata et al. 2002). Die Abnahme der Indikationsbreite spiegelte sich auch in dieser Erhebung wider, denn die insgesamt 23 unterschiedlichen Indikationen reduzierten sich im Laufe der Jahre deutlich.

Die Beurteilung der PEX-Indikationen sollte abhängig von ihrer Häufigkeit nach unterschiedlichen Prinzipien erfolgen. Bei häufigen Erkrankungen kann das Prinzip der evidenzbasierten Medizin, bei dem sich theoretische pathophysiologische Überlegungen im klinischen Alltag verifizieren lassen müssen, um am Ende ein für den Patienten besseres therapeutisches Resultat zu erzielen, als das geeignetste gelten. Allerdings gibt es bei der Plasmapherese in der Pädiatrie nur sehr wenige prospektiv durchgeführte Studien, da viele Indikationen zu selten auftreten. In ihrer Summe jedoch stellen eben diese seltenen Indikationen eine Vielzahl aller Indikationen dar, weshalb auch hier eine möglichst objektive Überprüfung erforderlich ist. Zumeist erfolgt die Indikationsstellung in solchen Fällen auf Basis der Erfahrung des klinischen Personals, von Studien mit historischen Kontrollen oder vereinzelt Fallbeispielen, was zu einigen Problemen führt. Neben der geringen Fallzahl können viele Erkrankungen einen spontanen Remissionsverlauf (SLE, Kryoglobulinämie) haben, der Ergebnisse verfälschen kann. Auch sind die Studien untereinander nur schlecht zu vergleichen, da Patienten in unterschiedlich schweren Stadien einer Erkrankung mit unterschiedlichen Therapieschemata behandelt werden. Für einen geringen Therapieerfolg der PEX könnte auch der gewählte Therapiezeitpunkt eine Rolle spielen, da sie oft zum Einsatz kommt, wenn die Patienten bereits eine schlechte Prognose haben und andere Therapiemaßnahmen nicht mehr greifen bzw. die PEX mit einer aggressiven medikamentösen Therapie kombiniert werden muss. Diese Problematik kann einen zu folgenden Überlegungen führen:

- 1) Die Behandlung darf nur in spezialisierten Zentren erfolgen, da ein Teil der Indikationsstellung auf Grund der klinischen Erfahrung der betreuenden Ärzte erfolgt und diese entsprechend dort am größten ist, wo die meisten Therapien durchgeführt werden. Dies ist ohnehin meist der Fall, da die aufwendigen und teuren Apparate speziell geschultes Personal nötig machen und die Finanzierung sich nur dann lohnt, wenn sie entsprechend häufig eingesetzt werden können.
- 2) Bei häufigeren Indikationen muss es vermehrt Studien zur PEX in der Pädiatrie geben. Das Design dieser Studien muss qualitativ so hochwertig sein, dass die Ergebnisse eine möglichst große klinische Anwendung finden können. Trotz der zu erwartenden Probleme, wie die Finanzierung oder die ethische Vertretbarkeit, ist eine klinische Erprobung unter

objektiven Studienbedingungen nötig. Ein solches Vorgehen wäre ein ganz entscheidender Baustein, um die Effektivität der PEX-Therapie weiter zu verbessern.

3) Für seltenere Indikationen erscheint der Aufbau eines PEX-Registers sinnvoll. Vergleichbar mit dem in Göttingen angesiedelten Apherese-Register für die LDL-Apherese, könnte es einen wichtigen Beitrag zur besseren Beurteilung der PEX im klinischen Alltag leisten. Die Sammlung von Daten über die durchgeführten PEX-Therapien hätte zwei entscheidende Verbesserungen zur Folge. Zum einen würde ein solches Register die Festlegung von Qualitätsstandards nötig machen. Solche Standards wären im klinischen Alltag für viele der behandelnden Ärzte eine Erleichterung. Zum anderen könnte man die gewonnenen Daten auswerten und hätte nicht nur einen Überblick über durchgeführte Behandlungen, sondern anhand der Ergebnisse wäre auch die Entwicklung weiterer sinnvoller Standards möglich.

5.1.3 Komplikationen

Der Einsatz eines extrakorporalen Verfahrens bei Kindern ist immer mit einer hohen Zahl möglicher Komplikationen behaftet. Michon et al. untersuchten diese unter anderem bei der Plasmapherese und stellten fest, dass bei Kindern von einer höheren Komplikationsrate als bei Erwachsenen auszugehen ist (Michon et al. 2007). In ihrer Untersuchung kam es bei 55% der Sitzungen und bei 82% der Patienten zu Komplikationen, wenn auch meist geringfügigen. Die häufigste Komplikation war mit 48,4% die Hypotension, gefolgt von der Hypokalzämie mit 28,5%. Allergische Reaktionen wurden in 5,9% der Fälle, katheterinduzierte Thrombosen in 12,4% und katheterinduzierte Infektionen in 16,1% der Fälle registriert. Als besondere Risikofaktoren für Komplikationen konnten unter anderem ein niedriges Gewicht und eine hohe Anzahl an PEX-Sitzungen ausgemacht werden. Das Welt-Apherese-Register hingegen verzeichnete nur bei 4,7% der Plasmapheresen Komplikationen wie abdominelle Schmerzen, anaphylaktischer Schock, Hyper- und Hypotension, Schwindel, Erbrechen, Kopfschmerz und technische Probleme mit dem Gerät bzw. dem Venenzugang (Witt et al. 2008).

Diese Erhebung zeigte bei 11 der 411 durchgeführten Sitzungen behandlungsassoziierte Komplikationen und liegt damit auf einem ähnlichen Niveau wie die Zahlen des Welt-Apherese-Registers. Häufigste Komplikation, wie bei der Untersuchung von Michon et al., war eine Hypotension mit Schwindel (4 Patienten). Des Weiteren kam es in einem Fall zu psychomotorischer Unruhe und in zwei Fällen zu allergischen Reaktionen, woraufhin bei einem die Therapie abgebrochen werden musste. Die Häufigkeit allergischer Reaktionen variiert in der Literatur zwischen 0,7-12%. Ein besonderer Risikofaktor scheint die Substitution von FFP zu sein, das für viele allergische Reaktionen verantwortlich gemacht wird. Schwierigkeiten in Zusammenhang mit dem PEX-Gerät bzw. dem Venenzugang traten in

dieser Erhebung in insgesamt vier Fällen auf. Zweimal thrombosierte der Filter und je einmal kam es zu einem infizierten bzw. hämorrhagischen Katheter. Vergleichbare Komplikationen traten auch bei den oben zitierten Untersuchungen auf. Insgesamt erscheint die Inzidenz hämorrhagischer Komplikationen niedriger (Rao et al. 1982; Patten 1986) und die Thromboseneigung stellt vermutlich die größere Gefährdung dar. Eine Häufung der Komplikationen bei bestimmten Erkrankungen ließ sich bei den untersuchten Patienten nicht feststellen. Es zeigte sich jedoch, dass auch hier eine hohe Anzahl an Sitzungen als Risikofaktor gelten kann, denn Patienten mit Komplikationen hatten im Median 6,5 Sitzungen, wohingegen der Sitzungsmedian aller Patienten vier betrug.

Bezüglich der Praktikabilität und Durchführbarkeit der PEX im Kindesalter kann die hier festgestellte Komplikationsrate von ca. 3% durchaus als positives Indiz gewertet werden. Das Risiko schwerwiegender klinischer Nebenwirkungen erwies sich als äußerst gering und es wurden keine therapiebedingten Folgeschäden beobachtet. Auch das technische Verfahren und das Problem des Gefäßzugangs können in der Betreuung durch ein erfahrenes und routiniertes Team als sicher gelten und stellen keinen limitierenden Faktor für die Anwendung der PEX bei Kindern dar. Einem kompetenten und fürsorglichen Team ist es zudem möglich die psychischen Belastungen durch das Verfahren so gering wie möglich zu halten. Zu beachten ist daher, dass solch günstige Resultate erst in nephrologischen Zentren möglich werden, die eine entsprechende personelle und materielle Ausstattung vorweisen können.

5.1.4 Outcome und Überleben

Die „initiale Verbesserung der Symptomatik“ und das „Follow-up“ werden bei den jeweiligen Krankheitsbildern besprochen. Als grundsätzliches Problem bei der Bewertung des Outcomes ist zu beachten, dass der alleinige Effekt der PEX oftmals schwer auszumachen ist. In den meisten Fällen ist sie als Maßnahme eingebettet in zahlreiche andere Therapieansätze, beispielsweise eine medikamentöse immunsuppressive Therapie. Eine Unterscheidung, welche der zahlreichen Maßnahmen entscheidende Vorteile bringt, kann daher meist nur durch kontrollierte Studien mit hohen Fallzahlen erreicht werden, die insbesondere in der Pädiatrie selten sind.

Bei der Beurteilung der Mortalität sind die Mortalität während der PEX-Sitzung und die Mortalität im Verlauf auf Grund der eigentlichen Erkrankung zu unterscheiden. Die Mortalität während der PEX-Behandlung ist im Laufe der Jahre auf ein sehr niedriges Niveau abgesunken. So stellen Michon et al. im Jahre 2007 bei ihrer Untersuchung eine Todesrate von nur 1% fest (Michon et al. 2007) und auch bei dieser Erhebung kam es

während der PEX-Therapie zu keinem Todesfall. Das Verfahren kann diesbezüglich als entsprechend sicher gelten.

Die Mortalität im Verlauf hingegen ist sehr abhängig von der Indikationsstellung zur PEX-Therapie. Positiv auf die Mortalität wirkt sich die präzisere und teilweise frühzeitigere Indikationsstellung bei gleichzeitigem technischen Fortschritt aus. So verstarb nur einer der HUS-Patienten, bei denen neben der guten Gesamtprognose des HUS auch die Tatsache eine Rolle gespielt haben könnte, dass die PEX in einem frühzeitigeren Stadium der Erkrankung zum Einsatz kam, als die Patienten noch über mehr körperliche Ressourcen verfügten und das Vollbild der Erkrankung noch nicht erreicht war.

Entsprechend negative Auswirkungen auf das Outcome zeigen sich beim Einsatz der PEX als Notfall-Intervention in einem weit fortgeschrittenen Krankheitsstadium, wenn andere Behandlungsmöglichkeiten bereits ausgeschöpft sind. Die in dieser Untersuchung verstorbenen Patienten litten entsprechend alle an einem komplikationsreichen Verlauf ihrer Grunderkrankung, beispielsweise an einer fortgeschrittenen Leukämie („paraneoplastischen Querschnittssymptomatik und beidseitiger Fazialisparese“), einem Leberversagen oder einer schweren Sepsis mit Multiorganversagen.

5.2 Indikationsbezogene Diskussion

5.2.1 Hämolytisch-urämisches Syndrom

Wann und warum es zu einem „klassischen“ HUS nach einer Infektion kommt ist bis heute unklar. Entsprechend gibt es keine Therapien, die den Ausbruch eines HUS verhindern können und als wirksame Maßnahme verbleibt die Prävention vor entsprechenden Infektionen. Tritt jedoch ein HUS auf und ist der Verlauf unkompliziert, so ist neben einer frühen Diagnose und eventuell einer parenteralen Volumengabe (Ake et al. 2005) vor allem eine symptomatische Therapie der Anämie und des Nierenversagens notwendig (Scheiring et al. 2008; Tarr et al. 2005). Der Einsatz der PEX ist bei diesen Verläufen nicht üblich, da bei Kindern eine spontane Ausheilung die Regel ist (Gabriels 2005).

Bei protrahiertem oder komplikationsreichem Verlauf mit extrarenalen, insbesondere neurologischen, Komplikationen erscheint eine lediglich symptomatische Therapie jedoch als nicht ausreichend und man versucht mittels PEX auch kausal-therapeutische Maßnahmen zu ergreifen. Bereits Anfang der 1990iger Jahre konnte gezeigt werden, dass beim TTP-HUS-Syndrom im Erwachsenenalter die PEX lebensrettend sein kann (Bell et al. 1991; Roberts et al. 1991) und weitere Studienergebnisse legen einen prognostischen Vorteil, beispielsweise bei der renalen Proteinurie (Zimmerhackl 2002), nahe. Der Einsatz der PEX beim typischen HUS kann daher zur Prognoseverbesserung in folgenden Fällen in Betracht gezogen werden:

- bei geringfügigen Symptomen ohne ZNS-Beteiligung, wenn innerhalb von 48 Stunden keine Besserung eintritt,
- bei schwerem klinischen Verlauf, ZNS-Beteiligung oder deutlichen Laborveränderungen (u.a. Anzeichen für ein aktiviertes Komplementsystem),
- als Rezidivtherapie.

Auf Grund neuer pathophysiologischer Erkenntnisse, denen zufolge es auch beim typischen HUS zu einer Aktivierung des Komplementsystems kommt (Morigi et al. 2011), wird versuchsweise bei Nichtansprechen auf die PEX-Therapie bzw. infaustem Verlauf auch der monoklonale Antikörper Eculizumab verabreicht. Dieser bindet an den Komplementfaktor C5 und unterbricht die Komplementkaskade, was in Einzelfällen zu einer deutlichen klinischen Verbesserung geführt hat (Lapeyraque et al. 2011).

Der längerfristige Verlauf des typischen HUS, insbesondere bezüglich der Nierenfunktion, ist nach wie vor kaum vorhersagbar (Kelles et al. 1994), die Dauer von Oligurie und Anurie kann lediglich einen Hinweis geben (Oakes et al. 2008). Bei kompliziertem Verlauf mit zentralnervösen Symptomen und der Notwendigkeit einer initialen Dialyse wurde eine Assoziation mit einem schlechteren langfristigen Outcome beobachtet (Garg et al. 2003). Allerdings zeigt sich auch bei mildereren Verläufen ein zum Teil hoher Anteil an Patienten mit renalen Spätschäden. Gelegentlich wurde sogar über eine renale Insuffizienz bei 2/3 der Patienten berichtet, bei vielen allerdings in milder Form ohne Dialysetherapie (Scheiring et al. 2010). Sehr junge Patienten bis zum Alter von zwei Jahren scheinen hingegen langfristig eine bessere Prognose zu haben (Blahova et al. 2002; Oakes et al. 2008). Entsprechend können längerfristige Folgeuntersuchungen wohl auf Patienten mit Proteinurie, Hypertonus, auffälliger Sonographie oder einer langfristig verminderten GFR beschränkt werden (Small et al. 1999).

Unter dem Begriff „atypisches“ HUS werden HUS-Erkrankungen ohne vorherige Infektion zusammengefasst, denen vermutlich in der überwiegenden Zahl der Fälle eine Störung des alternativen Aktivierungswegs des Komplementsystems zu Grunde liegt. Der Einsatz der PEX zielt beim atypischen HUS daher vor allem auf die Substitution von fehlenden Komplementfaktoren ohne zusätzliche Volumenbelastung. Dies ist in zweifacher Hinsicht sinnvoll, denn neben der Entfernung des defekten Regulatorproteins kommt es durch die Gabe von FFP auch zu einem entsprechenden Ersatz. Neuere Erkenntnisse lassen eine unterschiedliche Wirksamkeit der PEX bei den verschiedenen Untergruppen des atypischen HUS vermuten (Caprioli et al. 2006). So soll der Effekt der PEX bei Patienten mit MCP-Mutation deutlich geringer ausfallen als bei den übrigen Mutationstypen (Loirat et al. 2008). Dennoch empfiehlt die neue Guideline der European Paediatric Study Group for HUS allgemein beim atypischen HUS den Austausch der Plasmafraktion durch PEX im ersten Monat (Ariceta et al. 2009). Grundlage dieser Empfehlung sind allerdings

nur unkontrollierte Studien und Einzelfallberichte, weshalb weitere Untersuchungen zur Effektivität dieser Empfehlung angestrebt werden. Ein neuer Therapieansatz beim atypischen HUS könnte der Einsatz von monoklonalen Antikörpern (Eculizumab) sein, die die Komplementaktivität durch die Spaltung des Komplements C5 blockieren und dadurch die Bildung weiterer entzündlich wirkender Peptide verhindern (Scheiring et al. 2010). In Einzelfällen konnten vielversprechende Therapieerfolge erzielt werden (Zimmerhackl et al. 2010; Nurnberger et al. 2009; Gruppo et al. 2009), auch wenn umfangreichere Erkenntnisse zu Nebenwirkungen (u.a. Meningokokken-Infektion) und Dosierung noch ausstehen (Shin et al. 2009). Eine weitere Therapieoption stellen, anders als beim typischen HUS (Perez et al. 1998), Steroide dar, bei denen allerdings unbekannt ist, ob sie den Langzeitverlauf positiv beeinflussen (Watt et al. 2009). Die eigentliche Ursache des atypischen HUS könnte mittels einer kombinierten Nieren- und Lebertransplantation angegangen werden (Loirat et al. 2008), wengleich dieses Verfahren erhebliche Risiken birgt (Remuzzi et al. 2005; Seitz et al. 2007).

Obwohl es auch gegenteilige Untersuchungen gibt (Siegler et al. 1996), lässt sich festhalten, dass der Krankheitsverlauf beim atypischen HUS meist schwerwiegender ist, denn die Patienten benötigen mehr als doppelt so häufig eine Dialyse und werden mehr als doppelt so lang stationär behandelt (Siegler et al. 1996; Constantinescu et al. 2004). Liegt dem atypischen HUS eine genetische Ursache zugrunde, dies betrifft 50% der Fälle (Constantinescu et al. 2004), so kann es im Verlauf bei bis zu 60% der Patienten zu einem terminalen Nierenversagen kommen (Noris 2008).

Trotz weniger verlässlich dokumentierter Langzeitverläufe gilt sowohl für das typische wie auch für das atypische HUS, dass es für das Auftreten von Komplikationen keine zeitliche Obergrenze gibt und auch noch nach mehreren Jahren (bis zu 15 Jahre) eine eingeschränkte Nierenfunktion auftreten kann (Zimmerhackl 2002).

Die PEX-Therapie wurde bei den 30 behandelten Patienten insbesondere wegen des schwerwiegenden Verlaufs notwendig, der sich unter anderem in zahlreichen neurologischen Diagnosen aber auch in Nebendiagnosen wie Sepsis, Peritonitis oder HUS-assoziierte Myokardischämie widerspiegelte. Das mediane Alter war mit 3,6 Jahren beim typischen bzw. 2,6 Jahren beim atypischen HUS niedrig, entsprechend gering waren auch Gewicht und Größe. Dies ist insbesondere in Zusammenhang mit den wenigen Nebenwirkungen, meist unspezifische Reaktionen wie Übelkeit und Schwindel, bemerkenswert. Auf dieser Basis kann das Verfahren daher auch bei kleinsten Kindern als nebenwirkungsarm und sicher gelten, was sich mit Erkenntnissen anderer Erhebungen (Girard 1996; Stefanutti et al. 2004; Witt et al. 2008) deckt. Die Behandlungsdauer war bei Patienten mit klassischem HUS mit im Median drei Sitzungen eher kurz. Bei Patienten mit atypischem HUS hingegen dauerte der Einsatz der PEX länger, denn eine schnelle Ausheilung war auf Grund

der zugrundeliegenden Pathophysiologie unwahrscheinlich, was eine mediane Sitzungszahl von 13 Sitzungen pro Patient erklärt. Bei beiden Krankheitsvarianten kam sowohl FFP wie auch Humanalbumin zum Einsatz. Die typischen Symptome des HUS zeigten sich bei den Patienten sowohl klinisch wie auch laborchemisch, da in beiden Gruppen eine Thrombozytopenie sowie eine Anämie mit deutlich erhöhter LDH als Ausdruck einer hämolytischen Anämie zu beobachten war. Die renale Insuffizienz spiegelte sich in der Dialysepflichtigkeit von 22 Patienten, darunter alle atypischen HUS-Patienten, sowie in erhöhten Kreatinin- und Harnstoffwerten und der arteriellen Hypertonie wider.

Bei der Beurteilung der initialen Verbesserung und des Follow-ups gilt es den komplikationsreichen Verlauf der Erkrankungen zu berücksichtigen bei dem ein mäßiges Outcome erwartbar gewesen wäre, weshalb eine Verbesserung der initialen Symptomatik bei 76,6% der Patienten umso mehr überrascht. Insbesondere gilt dies für die Untergruppe der Patienten mit neurologischen Symptomen. Beim typischen HUS stellte sich bei 18 von 21 Patienten eine Verbesserung der Symptome ein, die bei den Patienten mit atypischem HUS ausblieb. In der Subgruppe mit Patienten ohne neurologische Symptomatik war ein positiver Therapieeffekt bei beiden Kindern mit typischem HUS feststellbar, bei den atypischen HUS-Patienten kam es in einem Fall zu einer Beschwerdebesserung, bei den übrigen blieb sie aus. Festzuhalten bleibt daher, dass die PEX insbesondere beim typischen HUS, mit und ohne neurologischen Komplikationen, zu einer Verbesserung der initialen Symptomatik führte.

Im Follow-up zeigte sich bei 20 Kindern eine Restitutio ad integrum, bei neun ein Residualsyndrom und eines verstarb. Bei den Patienten mit einer Restitutio ad integrum waren die aufgetretenen Symptome nur vorübergehend. Die terminale Niereninsuffizienz heilte im Krankheitsverlauf aus und auch die neurologischen Symptome hinterließen keine dauerhaften Beeinträchtigungen. Bei den Kindern mit Residualsyndromen verblieben anhaltende neurologische (3 Patienten) und nephrologische (6 Patienten) Schäden. Nephrologisch zeigte sich vor allem eine dialysepflichtige terminale Niereninsuffizienz, die eine dauerhafte Nierenersatztherapie bzw. Nierentransplantation notwendig werden ließ. In Einzelfällen blieb als Residuum eine andauernde Proteinurie und Mikrohämaturie zurück. Das neurologische Residualsyndrom stellte sich vor allem in der apparativen Diagnostik durch anhaltend reduzierte Frequenzen im EEG und in hypodensen Demarkierungen im cCT dar. Der verstorbene Patient litt an einer chronischen terminalen Niereninsuffizienz und verstarb nach schwerer zerebraler Schädigung („Z.n. Status epilepticus, Z.n. hypoxischem Hirnschaden, Mittelhirnsyndrom“).

Betrachtet man beide Krankheitsgruppen getrennt, stellt man beim typischen HUS eine Restitutio und beim atypischen HUS ein Residualsyndrom als überwiegendes Ergebnis fest. Für das typische HUS findet sich Vergleichbares, eine Ausheilung bei zwei Dritteln der Patienten, in der Literatur nur selten (Scheiring et al. 2008). Der explizite Einfluss

der PEX auf dieses Outcome ist allerdings schwierig zu beurteilen, da vor allem beim typischen HUS eine hohe Spontanheilungsrate zu Grunde gelegt werden muss. In Anbetracht des schweren, komplikationsreichen Verlaufes der Erkrankungen aber, kann man das Ergebnis als positives Indiz für den Einsatz der PEX werten. Ein Residualsyndrom als häufigstes Ergebnis beim atypischen HUS ist auf Grund der Pathophysiologie nachvollziehbar und deckt sich mit Ergebnissen aus der Literatur (Constantinescu et al. 2004). Dennoch kann auch hier die PEX zur Stabilisierung bzw. Verbesserung von klinischen Zuständen durchaus wirksam sein, wie der Fall mit positivem Outcome andeutet.

Der Einsatz der PEX beim HUS mit schwerwiegendem Verlauf bzw. Komplikationen ist auch heute noch nicht ausreichend erforscht; ein abschließendes Urteil fällt daher schwer. Die Daten dieser Erhebung sowie Literaturberichte legen nahe, dass die PEX beim HUS ein nebenwirkungsarmes Verfahren ist, welches auch bei kleinsten Kindern eingesetzt werden kann. Voraussetzung hierfür ist die Therapie in einem Zentrum mit ausreichender Erfahrung, um das hohe Maß an spezifischer Kompetenz im klinischen Umgang mit den Patienten zu gewährleisten. Ebenso lassen sie den Schluss zu, dass vor allem beim typischen HUS mit Komplikationen ein Einsatz der PEX zur Prognoseverbesserung sinnvoll erscheint. Beim atypischen HUS hingegen bleiben die Auswirkungen der PEX-Therapie auf das Outcome unklar. Auf Grund nachvollziehbarer pathophysiologischer Überlegungen sowie positiver Fallberichte mutet ein Einsatz zur Stabilisierung komplikationsreicher Verläufe jedoch sinnvoll an.

Für eine verbindlichere Bewertung der Therapie mit präziserer Indikationsstellung und differenzierteren PEX-Therapieplänen sind neben einem noch exakteren pathophysiologischen Verständnis auch weitere klinische Erkenntnisse notwendig. Zusätzlich zur experimentellen Forschung erscheinen daher kontrollierte multizentrische Studien, z.B. zu renalen Dauerschäden oder dem Einsatz von Eculizumab, sowie eine Ausweitung des europäischen HUS-Registers der European Society for Pediatric Nephrology notwendig (Zimmerhackl et al. 2006).

5.2.2 Systemischer Lupus erythematodes

Der therapeutische Effekt der Plasmapherese (PEX) beim SLE beruht vermutlich auf einer Entfernung zirkulierender Immunkomplexe bzw. Antikörper, insbesondere der Anti-DNA-AK, sowie proinflammatorischer Substanzen. Weitere krankheitsrelevante Auswirkungen der PEX sind hingegen unklar. Beispielsweise ihre Wirkung auf im Gewebe gebundene Antikörper, da radioimmunologische Untersuchungen bei nahezu vollständiger Elimination der zirkulierenden Antikörpern eine nur geringe Beeinflussung fixierter Antikörper

zeigten (Zimmerhackl et al. 2006). Oder das so genannte „Rebound-Phänomen“, ein Wiederanstieg der Antikörperkonzentration nach PEX. Als dessen Ursachen wurden sowohl eine Rückdiffusion aus dem Extra- in den Intravasalraum wie auch eine Induktion der B-Zellstimulation infolge der Antikörperentfernung diskutiert. Der direkte Nachweis einer B-Zell-Aktivierung durch eine PEX gelang allerdings nur in Einzelfällen (Dau et al. 1991). Diese teils widersprüchlichen Effekte spiegeln sich auch in einer uneinheitlichen Studienlage wider. Bei Untersuchungen zur PEX als Standardtherapie konnte die PEX nach zunächst unklaren (Hashimoto et al. 1992) bzw. positiven Erhebungen (Jones et al. 1976; Lockwood et al. 1976; Jones et al. 1981; Euler et al. 1994) in kontrollierten Studien nicht bestätigt werden (Dumas 1985; Lewis et al. 1992; Wallace et al. 1998; Danieli et al. 2002). Zu beachten ist allerdings, dass bei diesen Studien zum einen eher chronisch kranke Patienten denn Patienten in Akutsituationen eingeschlossen wurden und zum anderen nur kleine Kollektive mit gleichzeitiger intensiver medikamentöser Immunsuppression untersucht wurden. Dies macht eine Verwendung der Erkenntnisse in der Pädiatrie schwierig, dennoch führten sie zu einem Rückgang der PEX im Kindesalter. Systematische Studien mit pädiatrischem Schwerpunkt sind wegen der geringen Inzidenz und den entsprechend geringen Fallzahlen selten (Bogdanovic et al. 2004). In kleineren Untersuchungen zeigte sich, bis auf wenige Ausnahmen (Dumas 1985), ein positiver Effekt der PEX bei schweren Verläufen. So konnte in einer älteren Studie bei 6 von 8 Kindern mit schwerer Lupusnephritis bei denen die herkömmliche Immunsuppression versagt hatte mittels PEX eine Remissionen der progredienten Niereninsuffizienz und des schweren nephrotischen Syndroms erzielt werden. Auch die schwere Anämie und die Leukopenie sprachen auf die Therapie an (Jordan et al. 1987). Weitere Studien (Kartasheva et al. 1991; Wu et al. 2003) bestätigten den positiven Effekt bei pädiatrischen Patienten mit Organkomplikationen und entsprechend wird empfohlen sie bei komplizierten Verläufen weiterhin einzusetzen (Bogdanovic et al. 2004).

Die behandelten Patienten erhielten eine PEX-Therapie mit dem Ziel den Allgemeinzustand sowie die Nierenfunktion zu verbessern, da sie alle an einem schwer verlaufenden SLE litten, was sich insbesondere in den nephrologischen und neurologischen Komplikationen widerspiegelte. So litten fünf Kinder an einer durch eine Lupusnephritis verursachten Niereninsuffizienz, die sich laborchemisch, bioptisch und auch klinisch mit Begleitsymptomen wie Hypertonie, Anämie und nephrotischem Syndrom zeigte. Neurologisch wurden die Kinder mit tonisch-klonisch generalisierten Krampfanfällen auffällig. Das mediane Alter der Patienten war mit 14,8 Jahren recht hoch und auf Grund der komplikationsreichen Grunderkrankung wurde mehrfach eine längere PEX-Therapie notwendig, was in den insgesamt 42 Sitzungen, dem Median von 6,5 Sitzungen pro Patient sowie der Tatsache, dass bei einzelnen Patienten mehrere Zyklen notwendig waren, zum Ausdruck kam.

Hervorzuheben ist in diesem Zusammenhang, dass trotz intensivierter Therapie keine behandlungsassoziierten Komplikationen auftraten.

Im Ergebnis kam es bei fünf der hier untersuchten Patienten sowohl initial wie auch längerfristig zu einer Verbesserung der Nierenfunktion sowie dem Ausbleiben von neurologischen Komplikationen. Hier unterscheidet sich diese Erhebung von anderen mit vergleichbarem Patientenkollektiv (Pistor and Neudorf 1987; Palmieri et al. 2002), bei denen es zwar initial, jedoch nicht längerfristig zu einer Verbesserung der Symptomatik kam. Bei einem Patienten blieb eine positive Beeinflussung der Nierenfunktion und des Allgemeinzustandes aus und er verstarb im weiteren Verlauf im Rahmen seiner schweren Grunderkrankung. Zusammenfassend kann die PEX auf Basis dieser Ergebnisse daher bei komplikationsreich verlaufendem SLE als wirkungsvolle und nebenwirkungsarme Therapiemaßnahme empfohlen werden.

Erwähnt sei noch, dass bei keinem Patienten, im Gegensatz zu anderen Untersuchungen, virale oder bakterielle Infektionen als Folge der PEX-Therapie auftraten (Aringer et al. 1998; Danieli et al. 2002).

In der Therapie der stabilen, immunsuppressionsbedürftigen Lupusnephritis konnte die PEX einer kritischen Beurteilung nicht standhalten, weshalb die American Society of Apheresis ihren Einsatz wegen "mangelnder Evidenz bzw. widersprüchlichen Studienergebnissen" entsprechend kritisch sieht. Eigene Ergebnisse sowie Literaturberichte zeigen jedoch, dass bei akut lebensgefährlichen Verläufen die PEX potentiell lebensrettend sein kann (Mistry-Burchardi et al. 2001). Gleiches gilt für Patienten mit Organbeteiligung, neuropsychiatrischen Symptomen oder thrombotisch-thrombozytopenischer Purpura, bei denen es den erfahrungsgemäß irreversiblen Prozess aufzuhalten bzw. eine Besserung der Organfunktion zu erreichen gilt (Pagnoux 2007; Menon et al. 2009). Die PEX bei SLE im Kindesalter stellt daher bei Krankheitsverläufen, die

- lebensbedrohlich sind oder

- bei Versagen der konventionellen Immunsuppression

durchaus eine ergänzende Behandlungsalternative dar, die zur Verbesserung laborchemischer und klinischer Parameter beitragen und zu einer verbesserten Überlebensrate führen kann (Yamaji et al. 2008). Die gegenwärtigen therapeutischen Bemühungen bei der PEX richten sich entsprechend auf

- eine Optimierung des PEX-Einsatzes durch weitere Untersuchungen zur Indikation, Frequenz und der Dauer der PEX bei schwerwiegenden Verläufen (Menon et al. 2009).

- den Einsatz der Immunadsorption zur spezifischen Entfernung von Immunglobulinen und der Entwicklung eines passenden Therapieregims durch kontrollierte Studien, um die bisher lediglich in Fallberichten aufgezeigten therapeutischen Möglichkeiten zu überprüfen (Braun et al. 2000; Graninger et al. 2002).

Für die Zukunft bleibt, dass die Therapie des SLE noch stärker an die Bedürfnisse der Kinder angepasst werden muss und eine Verfeinerung und Individualisierung sowohl der medikamentösen Therapie (Marks and Tullus 2007; Zhu et al. 2007) wie auch der Apherese-Therapie notwendig sind.

5.2.3 Glomerulopathien

Die American Society for Apheresis zählt die PEX bei der rapid-progressiven Glomerulonephritis (RPGN) zu den Therapien mit „allgemein akzeptiertem supportivem Charakter“. Entsprechend berichten schon sehr früh einzelne Untersuchungen über einen erfolgreichen Einsatz (Praga et al. 1981; Harada et al. 1997; Grcevska et al. 1998), auch wenn neuere Erhebungen eine Verbesserung des langfristigen Outcomes bezweifeln (Zauner et al. 2002). Bei der Beurteilung der PEX bei RPGN ist ihre unterschiedliche Wirksamkeit in den einzelnen Klassen zu beachten.

Als Therapie anerkannt ist sie in Klasse I, der Anti-Basalmembran-GN, zu der auch das Goodpasture-Syndrom gehört. Zwar gab es früher auch hier unklare Ergebnisse (McLeish et al. 1978), im Verlauf stellte jedoch die Mehrzahl der Untersuchungen einen positiven Therapieeffekt fest (Simpson et al. 1982; Johnson et al. 1985; Levy et al. 2001). Bei der Klasse II, der Immunkomplexnephritis, ist der PEX-Einsatz als Therapieverfahren nicht üblich und eher eine Reserveoption bei Therapieversagen. Entsprechend spärlich sind die Literaturverweise. Über eine mögliche Wirksamkeit, insbesondere eine langfristige Verzögerung der Niereninsuffizienz, berichten mehrere ältere Untersuchungen (Lockwood et al. 1977; Harada et al. 1997; Grcevska et al. 1998), jedoch gilt es, die Ergebnisse bei den einzelnen Untergruppen zu beachten. So konnte bei der IgA-Nephropathie durch die PEX keine Besserung hervorgerufen werden (Chambers et al. 1999) bei allerdings wirksamen alternativen Therapiemöglichkeiten (McIntyre et al. 2001; Tumlin et al. 2003). Bei anderen Varianten, wie der GN nach Endokarditis, wurde hingegen über einen erfolgreichen PEX-Einsatz berichtet (Kannan and Mattoo 2001). Gleiches gilt auch für die postinfektiöse Variante (Parag et al. 1988). Bei der p-ANCA positiven RPGN, der Klasse III zugeordnet, kann die PEX als ergänzendes Therapieverfahren gelten, welches vereinzelt einen stabilisierenden Effekt hatte (Al bshabshe et al. 2010; de Groot et al. 2009; Falk et al. 2000).

Für den Einsatz der PEX bei RPGN lässt sich daher feststellen, dass sie, außer beim Goodpasture-Syndrom, als ergänzende Therapiemaßnahme zu einer medikamentösen Immunsuppression eingesetzt werden kann, insbesondere bei besonders kompliziertem klinischen Verlauf und unzureichendem Ansprechen anderer Therapieformen.

Grundsätzliches Problem der Therapie der fokal segmental sklerosierenden Glomerulose (FSGS) ist ein noch unzureichendes Verständnis der Pathophysiologie. Die Therapie mit Kortikosteroiden, teilweise ergänzt durch Immunsuppressiva und PEX (Passerini et al. 2009), ist sehr unspezifisch und fußt eher auf empirischen Vermutungen als auf pathophysiologischem Verständnis.

Erfolgreich kam die PEX vor allem nach Transplantationen zum Einsatz, wenn es ein Wiederauftreten der FSGS im Transplantat zu verhindern galt (Dall'Amico et al. 1999; Montagnino et al. 2000; Davenport 2001; Haffner et al. 2005; Crosson 2007; Fencl et al. 2007; Fine 2007; Sener et al. 2009), weshalb die Entfernung von zirkulierenden Faktoren postuliert worden war (Savin et al. 1996). Mittlerweile konnte der lösliche Urokinase-Rezeptor (suPAR) als ein möglicher Auslöser identifiziert werden (Wei et al. 2011). Der suPAR-Titer wurde in ersten Untersuchungen mittels PEX wirksam abgesenkt, weshalb die PEX in zukünftigen angepassteren Therapiestrategien weiter an Bedeutung gewinnen könnte (Wei et al. 2011). Noch unterliegen die bisherigen Ergebnisse großen individuellen Schwankungen und die Auswirkungen auf das längerfristige Outcome bleiben unklar (Belson et al. 2001; Fencl et al. 2007; Bilginer et al. 2008; Fuentes et al. 2010). Therapeutische Erfolge im Kindesalter wurden auch bei rekurrerender FSGS beobachtet, wo bei einer Mehrzahl der Patienten nach PEX-Therapie eine Senkung der Proteinurie sowie eine Stabilisierung der Nierenfunktion erreicht werden konnte (Bosch and Wendler 2001). Bei den übrigen Verläufen der FSGS gilt die PEX nicht als Behandlungsstandard, sondern bleibt Situationen ohne therapeutische Alternative vorbehalten (Passerini and Ponticelli 2001; Vecsei et al. 2001; Kveder 2003).

Insgesamt ist die Studienlage schwer zu beurteilen, da nur wenige und zum Teil schwer zu bewertende Beobachtungen zur PEX bei dieser Indikation vorliegen. Für Kinder zeigen sich jedoch vor allem zur Prävention nach NTX Vorteile durch eine frühe PEX-Therapie (Meyrier 2009). Aufgrund des zunehmend verbesserten Krankheitsverständnisses erscheint es gut möglich, dass Therapiestrategien weiter präzisiert und adaptiert werden und in der Folge bessere Therapieergebnisse ermöglichen.

Bei der membrano-proliferativen GN Typ II existiert auf Grund ihrer Seltenheit kein spezielles Therapieregim. Als unspezifische Therapie gilt hauptsächlich eine aggressive Blutdruckkontrolle mittels ACE-Hemmer. Einen spezifischen, die Ursache der Krankheit angehenden, Therapieansatz kann die PEX darstellen, da pathophysiologisch eine unkontrollierte Aktivierung des alternativen Weges der Komplementkaskade durch einen Autoantikörper, den C3 Nephritis Faktor, und Mutationen im Faktor H bzw. Autoantikörper gegen Faktor H diskutiert werden (Smith et al. 2007). Für beide Varianten gibt es Berichte über eine Verzögerung der Niereninsuffizienz durch die PEX (Kurtz and Schlueter 2002), doch scheinen vor allem Patienten mit Faktor-H-Störung davon zu profitieren (Appel et

al. 2005). Auf Grund der Seltenheit der Erkrankung sind größere kontrollierte, randomisierte Studien nicht möglich. Die Erfassung der Krankheitsverläufe in einem zentralen Register zur strukturierten Beurteilung von Therapieoptionen und -outcome ist daher zu empfehlen.

Ziel der PEX-Therapie bei schwer verlaufender Glomerulopathie mit teilweise neurologischen Komplikationen war es, eine Stabilisierung der Nierenfunktion sowie des Allgemeinzustandes bei schwerem Krankheitsverlauf zu erreichen. Dieser drückte sich in Nebendiagnosen wie generalisierter tonisch-klonischer Krampfanfall oder Sepsis mit toxischem Schocksyndrom aus. Die zusätzliche renale Insuffizienz zeigte sich in erhöhten Kreatinin- und Harnstoffwerten, einer Dialysepflichtigkeit bei zwei Patienten sowie in renalen Nebendiagnosen wie Anämie, Hypertonie oder Osteopathie. Die unterschiedlichen Grunderkrankungen spiegeln sich in einer entsprechend uneinheitlichen Patientengruppe mit großer Spannbreite bei Alter, 2,5 Jahren bis fast 16 Jahren, sowie entsprechendem Körpergewicht und Körpergröße wider. Behandlungsassoziierte Komplikationen traten trotz in Einzelfällen hoher Sitzungsanzahl bzw. mehrerer Zyklen nicht auf. Bei den meisten Patienten dauerte der PEX-Einsatz jedoch eher kurz wie sich aus den vier Sitzungen im Median ergibt.

Eine Verbesserung der initialen Symptomatik in Form einer verbesserten renalen Proteinurie konnte im Fall der membrano-proliferativen GN Typ 2 festgestellt werden. Bei den übrigen Patienten kam es zu keiner merklichen Besserung des Allgemeinzustandes oder der Nierenfunktion. Gleiches gilt auch für das Follow-up, da bei allen die Grunderkrankung nahezu unverändert bestehen blieb, die renale Funktion sich teilweise weiter verschlechterte und ein Patient sogar im Rahmen seiner schweren komplikationsreichen Grunderkrankung verstarb. Auf Basis der hier erhobenen Daten scheint die PEX ein nebenwirkungsarmes Therapieverfahren zu sein, welches bei schweren Krankheitsverläufen versuchsweise zur Stabilisierung des klinischen Zustandes eingesetzt werden kann.

Für die pädiatrischen Patienten lässt sich festhalten, dass dies Einzeluntersuchungen und Momentaufnahmen sind, die schwerlich einen allgemeinen Schluss erlauben und höchstens Tendenzen erkennen lassen. Auch wenn bei dieser Erhebung deutliche Therapieerfolge bei den einzelnen Indikationen ausblieben, so lässt sich zusammenfassend auf Grund von positiven Literaturberichten sowie der partiellen Verbesserung bei einem der Patienten konstatieren, dass die PEX bei sorgsamer Indikationsstellung eine nebenwirkungsarme Therapieoption zur Verbesserung bzw. Stabilisierung der Nierenfunktion sowie des klinischen Zustandes darstellen kann. Für die Zukunft bleibt, dass der therapeutische Nutzen der PEX bei den einzelnen Untergruppen untersucht werden sollte. Hier geben Einzelfallberichte und Studien zu erkennen, bei welchen Unterformen sich der Einsatz

lohen könnte, den es dann, wenn möglich mit kontrollierten klinischen Studien, genauer hinsichtlich Outcome und Therapieregim zu überprüfen gilt.

5.2.4 Detoxifikation bei Leberdysfunktion

Das Leberversagen im Kindesalter ist eine sehr ernste Erkrankung, die mit einer hohen Mortalität behaftet ist (Lu et al. 2008). Anders als beim Nierenversagen ist es nicht möglich mit einer längerfristigen extrakorporalen Therapie die Organfunktion voll zu ersetzen, weshalb sich die konventionelle Therapie, bis zur Regeneration der Hepatozyten oder einer Transplantation, auf supportive Maßnahmen beschränken muss. Die unmittelbaren Gefährdungen bei akuter Leberinsuffizienz resultieren aus der Koagulopathie infolge der fehlenden Synthese der leberabhängigen Gerinnungsfaktoren und aus der hepatischen Enzephalopathie, deren Ursache die fehlende Entgiftung toxischer Stoffwechselprodukte ist. Für eine Restitutio des akuten Leberversagens muss daher nicht nur die Leber regenerationsfähig, sondern auch die Enzephalopathie reversibel sein. Mit der Plasmaferese (PEX) steht eine therapeutische Maßnahme zur Verfügung die gleichzeitig gegen die Koagulopathie und die Enzephalopathie eingesetzt werden kann. Zum einen ist es mit der PEX möglich die Detoxifikation zu unterstützen, da viele Toxine proteingebunden vorliegen und die PEX hier anderen Blutreinigungsverfahren wie Hämodialyse und Hämofiltration überlegen ist. Zum anderen können mittels PEX fehlende Gerinnungsfaktoren ohne Volumenbelastung substituiert werden, was zu einer deutlichen Verbesserung von lebensbedrohlichen Blutungskomplikationen führen kann (Singer et al. 2001; Akdogan et al. 2006). Diese therapeutischen Effekte konnten in Fallberichten über die Verbesserung von neurologischen Komplikationen (Bektas et al. 2008) sowie von Laborparametern bestätigt werden, die Auswirkungen auf das Gesamtoutcome sind allerdings nicht abschließend geklärt (Singer et al. 2001; Akdogan et al. 2006). Insgesamt scheint die PEX jedoch eine überbrückende Therapieoption bis zu einer hepatischen Regeneration oder Lebertransplantation darzustellen.

Die PEX im Rahmen einer Leberdysfunktion war mit acht behandelten Patienten und insgesamt 32 Sitzungen eine eher seltene Indikation mit dem Ziel die Symptome der unzureichenden Leberfunktion abzumildern. Ursächlich dafür waren unter anderem eine Autoimmunhepatitis, ein Verbrennungstrauma sowie eine angeborene Gallengangsatresie. Diese sehr unterschiedlichen Ätiologien spiegelten sich auch in einer uneinheitlichen Patientengruppe mit großer Spannweite bei Alter, Gewicht und Größe wider. Dass bei Leberdysfunktion eine längerfristige Ersatztherapie zum Funktionsausgleich nicht möglich ist, deuten die begrenzte Sitzungsanzahl (maximal sieben) sowie die Tatsache, dass alle Patienten nur einen Zyklus hatten, an. An Substitutionspräparaten kamen entsprechend

dem doppelten Therapieansatz sowohl FFP-Präparate zur Substitution von Gerinnungsfaktoren wie auch Albumin-Lösungen zum Ausgleich der entfernten toxingebundenen Proteine zum Einsatz. Trotz der ernststen klinischen Situation, in zwei Fällen verkompliziert durch neurologische Mitbeteiligung, trat nur in einem Fall eine behandlungsassoziierte Komplikation auf. Die erhobenen Laborwerte ergaben eine gute Nierenfunktion, Ausnahme war ein sekundäres Nierenversagen nach Verbrennungstrauma, sowie erniedrigte Thrombozyten- und Hämoglobinwerte, die sich wohl am ehesten im Rahmen der schweren Grunderkrankungen erklären lassen. Zielführender bei der Beurteilung der Leberfunktion wären Laborparameter wie Transaminasen, Bilirubin, Ammoniak und Gerinnungsparameter gewesen, denn in Studien kam es im Laufe der PEX-Therapie zu einer signifikanten Verbesserung der Gerinnungsparameter, der Hyperbilirubinämie sowie des Ammoniaks (Singer et al. 2001; Akdogan et al. 2006; Bektas et al. 2008).

Eine Verbesserung der initialen Symptomatik in Form einer rückläufigen hepatischen Enzephalopathie zeigte sich bei einem Patienten, bei den übrigen blieb der klinische Zustand stabil, eine Verschlechterung, beispielsweise durch das Auftreten von Blutungskomplikationen, blieb jedoch ebenfalls aus. Einen solch stabilisierenden Effekt bzw. eine Verbesserung der Gerinnungssituation mit einhergehender Abnahme von Blutungskomplikationen konnte auch in einer Studie mit 49 Kindern und 243 PEX-Sitzungen gezeigt werden, bei der allerdings Auswirkungen auf das neurologische bzw. längerfristige Outcome ausblieben (Singer et al. 2001; Akdogan et al. 2006; Bektas et al. 2008). Im Follow-up persistierte die jeweilige Erkrankung bei den einzelnen Patienten, so dass bei allen eine Lebertransplantation durchgeführt werden musste. In einem Fall verstarb ein Patient im Rahmen seiner schweren Grunderkrankungen. Auf Basis dieser Erkenntnisse lässt sich für pädiatrische Patienten eine positiv unterstützende bzw. stabilisierende Wirkung der PEX bei Leberdysfunktion als nebenwirkungsarmes Verfahren vermuten.

Insgesamt ist ein deutlicher Effekt der PEX auf das Outcome nicht belegt, was sich durch diese Erhebung weitestgehend bestätigt. Die PEX kann Teilaspekte eines Leberausfalls, wie hepatische Enzephalopathie und Koagulopathien verbessern, das längerfristige Outcome bessert sich jedoch meist nicht (Singer et al. 2001; Akdogan et al. 2006; Bektas et al. 2008). Der Einsatz der Plasmapherese beim Leberversagen wird daher von der American Society of Apheresis auch nur in Klasse 3, mangelnde Evidenz, eingeordnet. Bei Erkrankungen mit erfahrungsgemäß unbeeinflussbar letalem Verlauf und bei schlechten prognostischen Kriterien können jedoch auch die genannten Teilaspekte an Bedeutung gewinnen. Zusammenfassend ist die PEX in der Pädiatrie daher als ein zeitlich begrenztes Verfahren bis zur Möglichkeit einer Lebertransplantation oder zur Erholung des Organs, zum Ausgleich der Gerinnungsstörungen und zur Entfernung der proteingebundenen Toxine, zu erwägen (Akdogan et al. 2006).

Neue Entwicklungen bei den leberunterstützenden Systemen beinhalten neben künstlichen Bioreaktoren auch selektivere Aphereseverfahren, wie beispielsweise das MARS-System (Choi et al. 2009; Rikker 2009). Ziel ist eine effektivere und selektive Detoxifikation. Einige Studien deuten auf einen positiven Effekt hinsichtlich der kurzfristigen Überlebenswahrscheinlichkeit, der klinischen Symptomatik sowie einiger Laborverlaufparameter hin (Schmidt et al. 2003; Mitzner et al. 2000). Aussagekräftige Studienergebnisse zur Überlegenheit solcher Verfahren hinsichtlich der Langzeitergebnisse, der Lebensqualität, der Komplikationsrate etc. stehen jedoch noch aus.

Kurz erwähnt sei noch der Einsatz der PEX im Rahmen von AB0-inkompatiblen Lebertransplantationen (Kozaki et al. 2006). Grundsätzliche Erläuterungen zu diesem Verfahren sind im nächsten Abschnitt aufgeführt.

5.2.5 Nierentransplantation

Bei einer Transplantation laufen zahlreiche immunologische Vorgänge auf zellulärer und humoraler Ebene ab, die im Detail noch nicht vollständig identifiziert sind. Mittels Plasmapherese (PEX) versucht man in das humorale Geschehen einzugreifen und die zirkulierenden Antikörper zu reduzieren. Nach aktueller Datenlage wird der Einsatz der PEX bei drei Indikationen als sinnvoll erachtet: bei humoraler Abstoßung, AB0-inkompatibler Transplantation sowie vor Transplantation bei hochsensibilisierten Empfängern.

Bei der AB0-inkompatiblen Transplantation konnte bisher kein allgemein gültiges Therapie-Protokoll etabliert werden (Padmanabhan et al. 2009, Shishido and Hasegawa 2005). So schlägt beispielsweise ein japanisches Team eine Kombination aus PEX, Immunsuppressiva (Mycophenolat-Mofetil, Prednisolon), Rituximab sowie Splenektomie vor (Uchida et al. 2010). Andere Gruppen verzichten auf die Splenektomie und empfehlen statt der PEX den Einsatz von antigenspezifischen Immunadsorptionsverfahren in Kombination mit Rituximab und einer konventionellen dreifach Immunsuppression (Tacrolimus, Mycophenolat-Mofetil und Prednisolon) (Sivakumaran et al. 2009; Tyden et al. 2005). In nahezu allen Erhebungen wurde jedoch eine wirksame Reduktion der Antikörper erreicht und eine erfolgreiche Transplantation ermöglicht, bei einer bezüglich PEX-Nebenwirkungen nur minimalen Komplikationsrate (Tobian et al. 2009). Insbesondere Tyden et al. testeten ihr Schema auch an zehn Kindern und es wurde, verglichen mit AB0-kompatiblen Transplantationen, kein schlechteres Outcome beobachtet (Tyden et al. 2011). Wirklich belastbare Ergebnisse zu den einzelnen Therapieelementen bzw. -protokollen sowie Nebenwirkungen, vereinzelt wurde über eine Zunahme an infektiösen Komplikationen berichtet (Habicht 2011), werden jedoch wohl nur große kontrollierte Studien liefern können (Winters et al. 2004).

Mehrere Studien konnten mittlerweile die Wirksamkeit verschiedener Desensibilisierungs-Protokolle bei hoch-sensibilisierten Patienten sowohl im Erwachsenenalter (Beimler et al. 2009, Venetz and Pascual 2007) wie auch bei Kindern (Pradhan et al. 2008) belegen. Über die genaue Ausgestaltung der einzelnen Protokolle herrscht jedoch noch Uneinigkeit. So kommen neben der PEX sowohl normal (Flores-Gama et al. 2009) wie auch niedrig dosierte Immunglobuline zum Einsatz (Yuan et al. 2010). Andere Studien-Schemata setzen zusätzlich bzw. alternativ Immunsuppressiva (Mycophenolat-Mofetil), polyklonale Antikörper (Antithymozytenglobulin) (Kute et al. 2011), Splenektomie (Uchida et al. 2010) oder experimentellere Medikamente wie Bortezomib ein (Claas et al. 2009). Auch Rituximab als Anti-CD20-Antikörper kam häufig zum Einsatz, wobei beispielsweise noch unklar ist, ob eine Gabe vor oder nach PEX sinnvoller ist. Trotz der unterschiedlichen Ausgestaltung der Protokolle scheint die PEX einen wichtigen Therapiebestandteil darzustellen, denn Versuche darauf zu verzichten und eine ausreichende Desensibilisierung nur mittels Immunglobulinen und Rituximab zu erzielen schlugen fehl (Kozlowski et al. 2011). Keines der Protokolle konnte jedoch bei allen Patienten eine nachhaltige Wirkung erzielen, so dass am Ende wohl eine Kombination der verschiedenen Strategien am erfolgreichsten sein wird. Individuell adaptiert können die einzelnen Desensibilisierungsstrategien dann, verglichen mit nicht-sensibilisierten Patienten, ein annähernd vergleichbares Transplantationsoutcome ermöglichen. Dies ist eine wichtige Erkenntnis, da es insbesondere für hochsensibilisierte Patienten keine wirklichen Behandlungsalternativen gibt. So untersuchte eine Studie die Überlebensraten von Patienten mit Desensibilisierungstherapie (PEX, Immunglobuline) und anschließender Transplantation im Vergleich zu Patienten ohne Transplantation (nur Dialyse) bzw. Dialyse und HLA-kompatibler Transplantation. Es zeigte sich eine signifikant bessere Überlebensrate der Patienten, die nach Desensibilisierung transplantiert worden waren verglichen mit denen, die auf eine Transplantation gewartet hatten. Nach acht Jahren hatte sich der Überlebensvorteil mehr als verdoppelt (Montgomery et al. 2011).

Bei der humoralen Abstoßung kommt es nach Vorsensibilisierung zu einer Reaktion präformierter Antikörper gegen das Endothel des transplantierten Organs und in der Folge zur einer Komplementaktivierung bzw. Vaskulitis. Die Diagnose kann auf Grund von histologischen und serologischen Hinweisen sowie mittels positivem C4d-Nachweis gestellt werden (Shah et al 2004). Therapeutisch kommt die PEX in Kombination mit immunsuppressiven Medikamenten und/oder Immunglobulinen mit dem Ziel zum Einsatz, sowohl Antikörperproduktion wie auch Zirkulation zu reduzieren (Ibernon et al. 2005; Lennertz et al. 2003; Montgomery et al. 2000; Pascual et al. 1998). Das dies erfolgreich möglich ist, ergab unter anderem eine Erhebung von Shah et al., bei der sich das Serumkreatinin

unter Therapie signifikant verbesserte und das Transplantat-Outcome am Ende vergleichbar zu einer Kontrollgruppe ohne humorale Abstoßungsreaktion war (Shah et al. 2004). Ebenfalls konnte ein wirkungsvolles und vor allem nachhaltiges Therapieergebnis der PEX nach fünf Jahren bestätigt werden (Brown et al. 2009). Als Alternative zur PEX schein auch die Immunadsorption wirksam zu sein (Bohmig et al. 2007).

Die Indikation zur PEX im Rahmen einer Nierentransplantation war der Versuch einer Antikörperreduktion bei Patienten mit humoraler Abstoßung. Die Indikation war insgesamt selten wie aus der Gesamtanzahl von 19 Sitzungen, zum Teil verteilt auf mehrere Zyklen, sowie den im Median nur drei Sitzungen pro Patient hervorgeht. Die Grunderkrankungen, die zu der transplantationspflichtigen Niereninsuffizienz geführt hatten, unter anderem eine subvesikale Obstruktion, Urethralklappen und das Joubert-Syndrom, waren unterschiedlicher Genese, was sich auch in einer bezüglich Alter, Gewicht und Größe heterogenen Patientengruppe widerspiegelte. Passend zur renalen Insuffizienz fanden sich Nebendiagnosen wie Hypertonie, Anämie und Osteodystrophie. Eine verminderte Transplantatfunktion zeigte sich in der Dialysepflichtigkeit aller Patienten sowie in erhöhten Harnstoff- und Kreatininwerten.

Insgesamt waren die Patienten schwer erkrankt und multimorbide, was sowohl aus Nebendiagnosen wie Hepatitis C oder Lungenhypoplasie als auch aus neurologischen Komplikationen, beispielsweise generalisierte Epilepsie oder Kleinhirnwurmhypoplasie, hervorgeht. Trotz dieser besonders gefährdeten Patienten blieben behandlungsassoziierte Komplikationen aus, weshalb man das Verfahren auch bei diesem Patientengut als vergleichsweise nebenwirkungsarm und sicher bezeichnen kann.

In einem Fall konnte im Anschluss an die PEX eine Verbesserung der Transplantatfunktion festgestellt werden, bei den übrigen blieb diese aus. Im Follow-up kam es bei keinem Patienten zu einer ausreichenden Nieren- bzw. Transplantatfunktion. Auf Basis dieser Daten scheint die PEX daher bei humoraler Abstoßung ein nebenwirkungsarmes Verfahren zu sein, welches vereinzelt therapeutische Erfolge erzielen kann.

Die Frage in wie weit die PEX in Kombination mit einer medikamentösen Immunsuppression eine Reversibilität der humoralen Abstoßung herbeiführen bzw. die Transplantatfunktion erhalten kann, ist noch nicht abschließend beantwortet. Bisherige Untersuchungen lassen einen positiven PEX-Effekt vermuten, der sich in dieser Erhebung nur in einem Fall bestätigte. Auf Basis des zunehmend verbesserten pathophysiologischen Verständnisses (Dragun 2007) scheinen weitere Untersuchungen zum kurz- und längerfristigen Therapieergebnis notwendig, auch wenn wahrscheinlich eine Kombination aus verschiedenen Strategien letztlich am erfolgreichsten sein wird. Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass die PEX bei humoraler Abstoßung auch in der Pädiatrie eine nebenwirkungsarme The-

rapieoption zur Erhaltung des Transplantates sein kann. In der Zukunft dürften darüber hinaus spezifischere extrakorporale Verfahren zunehmend an Bedeutung gewinnen (Land 2006).

6 Zusammenfassung

Der Einsatz der Plasmapherese (PEX) im Kindesalter ist häufig von empirischem Charakter. Zur weiteren Evaluation des Verfahrens mit der Frage nach dem therapeutischen Effekt und der praktischen Durchführbarkeit wurden die Daten von 69 Kindern, die im Zeitraum von 1992 bis 2009 im kindernephrologischen Zentrum des UKEs behandelt worden waren, ausgewertet. Erfasst wurden klinische Daten der Patienten sowie technische Parameter des Verfahrens.

Ein positiver therapeutischer Effekt der PEX zeigte sich insbesondere beim hämolytisch-urämischem Syndrom (HUS) sowie beim systemischen Lupus erythematodes (SLE). Die Krankheitsverläufe bei beiden Indikationen waren meist schwer mit insbesondere neurologischen Komplikationen, meistens Krampfanfälle. Nach PEX-Therapie kam es von dreißig erkrankten HUS-Patienten bei zwanzig zu einer Restitutio ad integrum, in neun Fällen verblieben neurologische und nephrologische Residualsyndrome und ein Patient verstarb im weiteren Verlauf. Bei sechs Kindern, die am SLE litten, besserte sich im Anschluss an die Therapie in fünf Fällen sowohl die Nierenfunktion wie auch die neurologische Symptomatik, ein Patient starb im Verlauf.

Bei Patienten mit Glomerulonephritiden (GN), akutem Leberversagen sowie humoraler Abstoßung nach Nierentransplantation (NTX) bleibt der Therapieeffekt der PEX unklar, da nur vereinzelt kurzfristige therapeutische Erfolge erzielt werden konnten. Bei neun Patienten mit GN kam es im Fall der membrano-proliferativen GN Typ 2 zu einer Verbesserung der renalen Proteinurie, bei den übrigen Patienten blieben Nierenfunktion und Allgemeinzustand weitestgehend unverändert. Die Detoxifikation bei Leberversagen führte bei einem der acht behandelten Kinder vorübergehend zu einer Besserung der hepatischen Enzephalopathie. Bei den restlichen Patienten blieb die Symptomatik konstant. Bei humoraler Abstoßung nach NTX konnte in einem Fall eine zeitweise verbesserte Transplantatfunktion festgestellt werden, bei den übrigen vier war ein wesentlicher therapeutischer Effekt nicht zu beobachten.

Zusammenfassend ist die PEX auch im Kindesalter ein wirksames und komplikationsarmes Eliminationsverfahren, das bei sorgfältiger Indikationsstellung einen entscheidenden Einfluss auf die Langzeitprognose renaler Erkrankungen und deren Komplikationen haben kann. Bei anderen Indikationen ist die therapeutische Wirkung der PEX nicht sicher, dennoch darf auf Basis der eigenen Erkenntnisse und der Literatur von einem positiven Effekt

bei schwerwiegenden Krankheitsverläufen ausgegangen werden. Für ein abschließendes Urteil sind weitere Forschungen zum pathophysiologischen Verständnis und kontrollierte Studien zur Überprüfung der klinischen Wirksamkeit notwendig.

Abkürzungsverzeichnis

aHUS	Atypisches hämolytisch-urämisches Syndrom
ANCA	Anti-Neutrophile cytoplasmatische Antikörper
ACT	Activated clotting time
AIDS	Acquired Immune Deficiency Syndrome
Anti-GBM-Ak	Antiglomeruläre Basalmembran-Antikörper
ANV	Akutes Nierenversagen
ARDS	Acute Respiratory Distress Syndrome
cCT	Cranielle Computertomographie
cMRT	Cranielle Magnetresonanztomographie
CNV	Chronisches Nierenversagen
DNA	Desoxyribonukleinsäure
EEG	Elektroenzephalografie
EHEC	Enterohämorrhagische Escherichia coli
EKG	Elektrokardiogramm
FFP	Fresh Frozen Plasma
FSGS	Fokale segmentale Glomerulosklerose
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
GN	Glomerulonephritiden
HES	Hydroxyethylstärke
HIV	Humanes Immundefizienz Virus
HKT	Hämatokrit
HTX	Herztransplantation
HUS	Hämolytisch-urämisches Syndrom
ITP	Idiopathische thrombozytopenische Purpura
KA	Krampfanfall
KG	Körpergewicht
KMT	Knochenmarkstransplantation
LDysF	Leberdysfunktion
LTX	Lebertransplantation
MARS	Molecular Adsorbents Recirculating System
MCP	Membran Cofaktor Protein

MG	Myasthenia gravis
MNG	Minimal-change Glomerulonephritis
MS	Multiple Sklerose
N	Anzahl
NSAR	Nichtsteroidale Antirheumatika
NTX	Nierentransplantation
PEX	Plasmapherese
PNP	Periphere Polyneuropathie
PTT	Partial Thromboplastin Time
RPGN	Rasch progrediente Glomerulonephritis
SLE	Systemischer Lupus erythematodes
SSW	Schwangerschaftswoche
TTP	Thrombotisch-thrombozytopenische Purpura

Abbildungsverzeichnis

4.1	Geschlechterverteilung aller Patienten	26
4.2	Anzahl der Behandlungszyklen	27
4.3	Verwendete Substitutionslösung	27
4.4	Indikationen zur PEX (Auswahl)	28
4.5	Nebendiagnosen (Auswahl)	29
4.6	Nephrologische Nebendiagnosen	30
4.7	Neurologische Nebendiagnosen	30
4.8	Apparative Diagnostik	31
4.9	Behandlungsassoziierte Komplikationen	32
4.10	Verbesserung der initialen Symptomatik aller Patienten	33
4.11	Follow-up	34
4.12	Überleben	34
4.13	HUS/atypisches HUS	36
4.14	Anzahl der Sitzungen beim HUS	38
4.15	Anzahl der Sitzungen beim atypischen HUS	38
4.16	Apparative Diagnostik bei HUS-Patienten	40
4.17	Neurologische Symptome der HUS-Patienten	40
4.18	Verbesserung der initialen Symptomatik beim typischen HUS	43
4.19	Verbesserung der initialen Symptomatik beim atypischen HUS	43
4.20	Follow-up beim typischen HUS	44
4.21	Follow-up beim atypischen HUS	44
4.22	apparative Diagnostik bei Glomerulopathien	50

Tabellenverzeichnis

2.1	Vor- und Nachteile der Zentrifugation und der Membranfiltration	9
3.1	Übersicht über die behandelten Patienten	16
3.2	Übersicht über die behandelten Patienten	17
3.3	Übersicht über die behandelten Patienten	18
4.1	Alter, Gewicht und Größe aller Patienten	26
4.2	Laborwerte aller Patienten vor PEX-Therapie	31
4.3	Übersicht über die HUS-Patienten	35
4.4	Übersicht über die HUS-Patienten	36
4.5	Alter, Gewicht und Größe bei Patienten mit typischem HUS	37
4.6	Alter, Gewicht und Größe bei Patienten mit atypischem HUS	37
4.7	Sitzungen und Komplikationen bei HUS-Patienten	37
4.8	Blutfluss und Substitutionsmenge bei HUS-Patienten	38
4.9	Laborwerte vor PEX-Therapie (typisches HUS)	39
4.10	Laborwerte vor PEX-Therapie (atypisches HUS)	39
4.11	Übersicht über die SLE-Patienten	45
4.12	Alter, Gewicht und Größe der SLE-Patienten	45
4.13	Sitzungen, Komplikationen und apparative Ergebnisse bei SLE-Patienten	46
4.14	Laborwerte vor PEX-Therapie bei SLE-Patienten	46
4.15	Übersicht über Patienten mit Glomerulopathien	48
4.16	Alter, Gewicht und Größe der Patienten mit Glomerulopathien	49
4.17	Sitzungen, Komplikationen und apparative Ergebnisse bei Glomerulopathien	49
4.18	Laborwerte vor PEX-Therapie bei Patienten mit Glomerulopathien	49
4.19	Übersicht über die Patienten mit Leberdysfunktion	52
4.20	Alter, Gewicht und Größe der Patienten mit Leberdysfunktion	52
4.21	Sitzungen, Komplikationen und apparative Ergebnisse bei Patienten mit Leberdysfunktion	53
4.22	Laborwerte vor PEX-Therapie bei Patienten mit Leberdysfunktion	53
4.23	Übersicht über die Patienten mit NTX	55
4.24	Alter, Gewicht und Größe der Patienten mit NTX	55
4.25	Sitzungen und Komplikationen bei Patienten mit NTX	55

4.26 Laborwerte vor PEX-Therapie bei Patienten mit NTX	56
--	----

Literaturverzeichnis

Abel, J. J., Rowntree, L.G., Turner, B.B. (1994). "Plasma removal with return of corpuscles (plasmapheresis)." *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 5: 625-641.

Akdogan, M., C. Camci, et al. (2006). "The effect of total plasma exchange on fulminant hepatic failure." *J Clin Apher* 21(2): 96-9.

Ake, J. A., S. Jelacic, et al. (2005). "Relative nephroprotection during *Escherichia coli* O157:H7 infections: association with intravenous volume expansion." *Pediatrics* 115(6): e673-80.

Al bshabshe, A. A., H. Al-Khalidy, et al. (2010) "Pulmonary renal syndrome associated with Wegener's granulomatosis: a case report and review of literature." *Clin Exp Nephrol* 14(1): 80-4.

Antonic, M., J. Gubensek, et al. (2009). "Comparison of citrate anticoagulation during plasma exchange with different replacement solutions." *Ther Apher Dial* 13(4): 322-6.

Appel, G. B., H. T. Cook, et al. (2005). "Membranoproliferative glomerulonephritis type II (dense deposit disease): an update." *J Am Soc Nephrol* 16(5): 1392-403.

Ariceta, G., N. Besbas, et al. (2009). "Guideline for the investigation and initial therapy of diarrhea-negative hemolytic uremic syndrome." *Pediatr Nephrol* 24(4): 687-96.

Aringer, M., J. S. Smolen, et al. (1998). "Severe infections in plasmapheresis-treated systemic lupus erythematosus." *Arthritis Rheum* 41(3): 414-20.

Beimler, J. H., C. Susal, et al. (2006). "Desensitization strategies enabling successful renal transplantation in highly sensitized patients." *Clin Transplant* 20 Suppl 17: 7-12.

Beimler, J. H., C. Morath, et al. (2009). "Successful deceased-donor kidney transplantation in crossmatch-positive patients with peritransplant plasma exchange and Rituximab." *Transplantation* 87(5): 668-71.

Bektas, M., R. Idilman, et al. (2008). "Adjuvant therapeutic plasma exchange in liver failure: assessments of clinical and laboratory parameters." *J Clin Gastroenterol* 42(5): 517-21.

Bell, W. R., H. G. Braine, et al. (1991). "Improved survival in thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome. Clinical experience in 108 patients." *N Engl J Med* 325(6): 398-403.

Belson, A., P. D. Yorgin, et al. (2001). "Long-term plasmapheresis and protein A column treatment of recurrent FSGS." *Pediatr Nephrol* 16(12): 985-9.

Bilginer, Y., R. Topaloglu, et al. (2008). "Outcome of primary glomerular disease in pediatric renal transplantation: a single-center experience." *Transplant Proc* 40(1): 129-31.

Blahova, K., J. Janda, et al. (2002). "Long-term follow-up of Czech children with D+ hemolytic-uremic syndrome." *Pediatr Nephrol* 17(6): 400-3.

Bogdanovic, R., V. Nikolic, et al. (2004). "Lupus nephritis in childhood: a review of 53 patients followed at a single center." *Pediatr Nephrol* 19(1): 36-44.

Bambauer, R. (1997). "Therapeutischer Plasmaaustausch und verwandte Plasmaseparationsverfahren : technische Grundlagen, Pathophysiologie und klinische Ergebnisse." 2.Aufl. Lengerich. Pabst Science Publ.: 192

Bohmig, G. A., M. Wahrmann, et al. (2007). "Immunoabsorption in severe C4d-positive acute kidney allograft rejection: a randomized controlled trial." *Am J Transplant* 7(1): 117-21.

Bosch, T. and T. Wendler (2001). "Extracorporeal plasma treatment in primary and recurrent focal segmental glomerular sclerosis: a review." *Ther Apher* 5(3): 155-60.

Bosmuller, C., W. Nussbaumer, et al. (1997). "[Extensive plasma exchange in treatment of acute vascular graft rejection of the kidney and pancreas]." *Langenbecks Arch Chir Suppl Kongressbd* 114: 1039-41.

Bouissou, F., M. Remesy, et al. (1992). "Plasma exchange therapy in pediatric patients. Plasma filtration with a unipuncture technique." *Ann Med Interne (Paris)* 143 Suppl 1: 88-90.

Bramlage, C. P., K. Schroder, et al. (2009). "Predictors of complications in therapeutic plasma exchange." *J Clin Apher* 24(6): 225-31.

Braun, N., C. Erley, et al. (2000). "Immunoabsorption onto protein A induces remission in severe systemic lupus erythematosus." *Nephrol Dial Transplant* 15(9): 1367-72.

Brown, C. M., K. A. Abraham, et al. (2009). "Long-term experience of plasmapheresis in antibody-mediated rejection in renal transplantation." *Transplant Proc* 41(9): 3690-2.

Caprioli, J., M. Noris, et al. (2006). "Genetics of HUS: the impact of MCP, CFH, and IF mutations on clinical presentation, response to treatment, and outcome." *Blood* 108(4): 1267-79.

Chambers, M. E., B. R. McDonald, et al. (1999). "Plasmapheresis for crescentic IgA nephropathy: a report of two cases and review of the literature." *J Clin Apher* 14(4): 185-7.

Charlton, B., G. Antony, et al. (1988). "A comparison of the effects of plasma exchange and immunoadsorption on anti-insulin antibody synthesis in rabbits." *Clin Exp Immunol* 72(2): 326-9.

Choi, J. W., K. T. Yoon, et al. (2009). "[Usefulness and safety of extracorporeal liver support therapy using MARS for patients with liver failure: a preliminary report]." *Korean J Gastroenterol* 54(1): 28-35.

Claas, F. H. and Doxiadis, II (2009). "Management of the highly sensitized patient." *Curr Opin Immunol* 21(5): 569-72.

Constantinescu, A. R., M. Bitzan, et al. (2004). "Non-enteropathic hemolytic uremic syndrome: causes and short-term course." *Am J Kidney Dis* 43(6): 976-82.

Crosson, J. T. (2007). "Focal segmental glomerulosclerosis and renal transplantation." *Transplant Proc* 39(3): 737-43.

Dall'Amico, R., G. Ghiggeri, et al. (1999). "Prediction and treatment of recurrent focal segmental glomerulosclerosis after renal transplantation in children." *Am J Kidney Dis* 34(6): 1048-55.

Danieli, M. G., C. Palmieri, et al. (2002). "Synchronised therapy and high-dose cyclophosphamide in proliferative lupus nephritis." *J Clin Apher* 17(2): 72-7.

Dau, P. C., J. Callahan, et al. (1991). "Immunologic effects of plasmapheresis synchronized with pulse cyclophosphamide in systemic lupus erythematosus." *J Rheumatol* 18(2): 270-6.

Davenport, R. D. (2001). "Apheresis treatment of recurrent focal segmental glomerulosclerosis after kidney transplantation: reanalysis of published case-reports and case-series." *J Clin Apher* 16(4): 175-8.

de Groot, K. and E. Reinhold-Keller (2009). "[Wegener's granulomatosis and microscopic polyangiitis]." *Z Rheumatol* 68(1): 49-63; quiz 64.

De Palo, T., M. Giordano, et al. (2000). "Therapeutic apheresis in children: experience in a pediatric dialysis center." *Int J Artif Organs* 23(12): 834-9.

Dragun, D. (2007). "The role of angiotensin II type 1 receptor-activating antibodies in renal allograft vascular rejection." *Pediatr Nephrol* 22(7): 911-4.

Dumas, R. (1985). "Lupus nephritis. Collaborative study by the French Society of Paediatric Nephrology." *Arch Dis Child* 60(2): 126-8.

Euler, H. H., J. O. Schroeder, et al. (1994). "Treatment-free remission in severe systemic lupus erythematosus following synchronization of plasmapheresis with subsequent pulse cyclophosphamide." *Arthritis Rheum* 37(12): 1784-94.

Falk, R. J., P. H. Nachman, et al. (2000). "ANCA glomerulonephritis and vasculitis: a Chapel Hill perspective." *Semin Nephrol* 20(3): 233-43.

Fencel, F., E. Simkova, et al. (2007). "Recurrence of nephrotic proteinuria in children with focal segmental glomerulosclerosis after renal transplantation treated with plasmapheresis and immunoabsorption: case reports." *Transplant Proc* 39(10): 3488-90.

Fine, R. N. (2007). "Recurrence of nephrotic syndrome/focal segmental glomerulosclerosis following renal transplantation in children." *Pediatr Nephrol* 22(4): 496-502.

Flores-Gama, F., G. A. Mondragon-Ramirez, et al. (2009). "Desensitization and renal transplant: plasmapheresis/IVIg standard dose in patients with high immunological risk." *Cir Cir* 77(5): 369-74.

Fosburg, M., M. Dolan, et al. (1983). "Intensive plasma exchange in small and critically ill pediatric patients: techniques and clinical outcome." *J Clin Apher* 1(4): 215-24.

Franz (1990). "Blutreinigungsverfahren. Technik und Klinik." 4. Aufl. Stuttgart, New York. Georg Thieme Verlag: 497-500

Fuentes, G. M., C. G. Meseguer, et al. (2010). "Long-term outcome of focal segmental glomerulosclerosis after pediatric renal transplantation." *Pediatr Nephrol* 25(3): 529-34.

Gabriels, G. (2005). Indikationen zur Plasmapherese. Münster. [Online im Internet.] URL: http://www.klinikum.uni-muenster.de/fileadmin/ukminternet/daten/kliniken/medd/Standards_2/Skript_Indikation_Plasmapherese.pdf [Stand: 03.03.2011, 12:00]

Garg, A. X., R. S. Suri, et al. (2003). "Long-term renal prognosis of diarrhea-associated hemolytic uremic syndrome: a systematic review, meta-analysis, and meta-regression." *JAMA* 290(10): 1360-70.

Girard J, T. P., Kassir A, Moullin T, Rigal D, Souillet G. (1996). "Apheresis tolerance and acceptability in the child weighing 30 kg or less, with the exception of infants." *Transfus Clin Biol.*: 297-304.

Glöckner, W. M., Sieberth, H.G. (1997a). "Klinische Einsatzmöglichkeiten und technische Durchführung der Plasmapherese." *Der Internist* 24: 14-26.

Glöckner, W. M., Sieberth, H.G. (1997b). "Plasmapherese" In: "Blutreinigungsverfahren. Technik und Klinik." H. E. Franz, Hörl, W.H. (Hrg.) Stuttgart, New York. Georg Thieme Verlag: 496-505

Graninger, M., S. Schmaldienst, et al. (2002). "Immunoabsorption therapy (therasorb) in patients with severe lupus erythematosus." *Acta Med Austriaca* 29(1): 26-9.

Grcevska, L., M. Polenakovic, et al. (1998). "Plasmapheresis in treatment of acute oligoanuria in crescentic glomerulonephritis." *Artif Organs* 22(10): 827-30.

Greenwalt, T. J. (1968). "Plasmapherese." *Wiener Zeitschrift für Innere Medizin* 49: 1-6.

Gruppo, R. A. and R. P. Rother (2009). "Eculizumab for congenital atypical hemolytic-uremic syndrome." *N Engl J Med* 360(5): 544-6.

Habicht, A., V. Broker, et al. (2011) "Increase of infectious complications in ABO-incompatible kidney transplant recipients—a single centre experience." *Nephrol Dial Transplant*.

Haffner, K., L. B. Zimmerhackl, et al. (2005). "Complete remission of post-transplant FSGS recurrence by long-term plasmapheresis." *Pediatr Nephrol* 20(7): 994-7.

Hagelberg, S., Y. Lee, et al. (2002). "Longterm followup of childhood lupus nephritis." *J Rheumatol* 29(12): 2635-42.

Harada, T., Y. Ozono, et al. (1997). "Plasmapheresis in the treatment of rapidly progressive glomerulonephritis." *Ther Apher* 1(4): 366-9.

Hashimoto, H., M. Sugawara, et al. (1992). "Studies on the outcome of lupus nephritis according to long-term treatment employing different modes of immunotherapy." *Nippon Jinzo Gakkai Shi* 34(9): 1003-9.

Hörl, W. (2003). "Dialyseverfahren in Klinik und Praxis." 6. Aufl. Stuttgart, New York. Georg Thieme Verlag:134-137

Ibernon, M., S. Gil-Vernet, et al. (2005). "Therapy with plasmapheresis and intravenous immunoglobulin for acute humoral rejection in kidney transplantation." *Transplant Proc* 37(9): 3743-5.

Johnson, J. P., J. Moore, Jr., et al. (1985). "Therapy of anti-glomerular basement membrane antibody disease: analysis of prognostic significance of clinical, pathologic and treatment factors." *Medicine (Baltimore)* 64(4): 219-27.

Jones, J. V., R. H. Cumming, et al. (1976). "Plasmapheresis in the management of acute systemic lupus erythematosus?" *Lancet* 1(7962): 709-11.

Jones, J. V., M. F. Robinson, et al. (1981). "Therapeutic plasmapheresis in systemic lupus erythematosus. Effect on immune complexes and antibodies to DNA." *Arthritis Rheum* 24(9): 1113-20.

Jordan, S. C., W. Ho, et al. (1987). "Plasma exchange improves the glomerulonephritis of systemic lupus erythematosus in selected pediatric patients." *Pediatr Nephrol* 1(3): 276-80.

Kannan, S. and T. K. Mattoo (2001). "Diffuse crescentic glomerulonephritis in bacterial endocarditis." *Pediatr Nephrol* 16(5): 423-8.

Kartasheva, V. I., G. I. Donovan, et al. (1991). "[Synchronization of plasmapheresis and pulse therapy in the complex treatment of children with highly active glomerulonephritis]." *Pediatrics*(7): 69-74.

Keller C., Geberth S. (2010). "Praxis der Nephrologie." 3. Aufl. Berlin. Springer Verlag: 112-114.

Kelles, A., M. Van Dyck, et al. (1994). "Childhood haemolytic uraemic syndrome: long-term outcome and prognostic features." *Eur J Pediatr* 153(1): 38-42.

Kevy, S. V. and M. Fosburg (1990). "Therapeutic apheresis in childhood." *J Clin Apher* 5(2): 87-90.

Koch, K.-M. (1999). "Klinische Nephrologie." München, Jena. Urban & Fischer Verlag: 949-954

Kozaki, K., H. Egawa, et al. (2006). "The role of apheresis therapy for ABO incompatible living donor liver transplantation: the Kyoto University experience." *Ther Apher Dial* 10(5): 441-8.

Kozłowski, T. and K. A. Andreoni "Limitations of Rituximab/IVIg desensitization protocol in kidney transplantation; Is this better than a tincture of time?" *Ann Transplant* 16(2): 19-25.

Kribben, A. (2005). "Empfehlung zur krankenhausesindividuellen Verhandlung der Zusatzentgelte für Dialyse, Plasmapherese und andere extrakorporale Therapieverfahren sowie der Erlöse für die teilstationäre Dialyse im DRG-System 2004", Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Klinische Nephrologie, Arbeitsgruppe Kostenstrukturen für Blutreinigungsverfahren im Krankenhaus.

[Online im Internet] URL: <http://www.dkgev.de/pdf/398.pdf> [Stand: 03.03.2011, 12:00]

Kute, V. B., A. V. Vanikar, et al. (2011) "Desensitization protocol for highly sensitized renal transplant patients: a single-center experience." *Saudi J Kidney Dis Transpl* 22(4): 662-9.

Kurtz, K. A. and A. J. Schlueter (2002). "Management of membranoproliferative glomerulonephritis type II with plasmapheresis." *J Clin Apher* 17(3): 135-7.

Kveder, R. (2003). "Therapy-resistant focal and segmental glomerulosclerosis." *Nephrol Dial Transplant* 18 Suppl 5: v34-7.

Land, W. G. (2006). "Immunsuppressive Therapie." Stuttgart, New York. Georg Thieme Verlag: 125-126

Lange St., B. R. (2001). "Median oder Mittelwert?" *Dtsch. Med. Wschr.* 126: T 25–T 26.

Lapeyraque, A. L., M. Malina, et al. (2011) "Eculizumab in severe Shiga-toxin-associated HUS." *N Engl J Med* 364(26): 2561-3.

Lehrich, R. W., P. N. Rocha, et al. (2005). "Intravenous immunoglobulin and plasmapheresis in acute humoral rejection: experience in renal allograft transplantation." *Hum Immunol* 66(4): 350-8.

Lennertz, A., J. Fertmann, et al. (2003). "Plasmapheresis in C4d-positive acute humoral rejection following kidney transplantation: a review of 4 cases." *Ther Apher Dial* 7(6): 529-35.

Levy, J. B., A. N. Turner, et al. (2001). "Long-term outcome of anti-glomerular basement membrane antibody disease treated with plasma exchange and immunosuppression." *Ann Intern Med* 134(11): 1033-42.

Lewis, E. J., L. G. Hunsicker, et al. (1992). "A controlled trial of plasmapheresis therapy in severe lupus nephritis. The Lupus Nephritis Collaborative Study Group." *N Engl J Med* 326(21): 1373-9.

Lockwood, C. M., A. J. Rees, et al. (1976). "Immunosuppression and plasma-exchange in the treatment of Goodpasture's syndrome." *Lancet* 1(7962): 711-5.

Lockwood, C. M., A. J. Pinching, et al. (1977). "Plasma-exchange and immunosuppression in the treatment of fulminating immune-complex crescentic nephritis." *Lancet* 1(8002): 63-7.

Loirat, C., M. Noris, et al. (2008). "Complement and the atypical hemolytic uremic syndrome in children." *Pediatr Nephrol* 23(11): 1957-72.

Lu, B. R., J. Gralla, et al. (2008). "Evaluation of a scoring system for assessing prognosis in pediatric acute liver failure." *Clin Gastroenterol Hepatol* 6(10): 1140-5.

Magen, D., A. Oliven, et al. (2001). "Plasmapheresis in a very young infant with atypical hemolytic uremic syndrome." *Pediatr Nephrol* 16(1): 87-90.

Marks, S. D. and K. Tullus (2007). "Targeted B-cell depletion therapy in childhood-onset systemic lupus erythematosus: progress to date." *Paediatr Drugs* 9(6): 371-8.

McIntyre, C. W., R. J. Fluck, et al. (2001). "Steroid and cyclophosphamide therapy for IgA nephropathy associated with crescentic change: an effective treatment." *Clin Nephrol* 56(3): 193-8.

McLeish, K. R., D. R. Maxwell, et al. (1978). "Failure of plasma exchange and immunosuppression to improve renal function in Goodpasture's syndrome." *Clin Nephrol* 10(2): 71-3.

- Menon, S., X. Zeng, et al. (2009). "Fibrillary glomerulonephritis and renal failure in a child with systemic lupus erythematosus." *Pediatr Nephrol* 24(8): 1577-81.
- Meyrier, A. (2009). "An update on the treatment options for focal segmental glomerulosclerosis." *Expert Opin Pharmacother* 10(4): 615-28.
- Michon, B., A. Moghrabi, et al. (2007). "Complications of apheresis in children." *Transfusion* 47(10): 1837-42.
- Mistry-Burchardi, N., U. Schonermarck, et al. (2001). "Apheresis in lupus nephritis." *Ther Apher* 5(3): 161-70.
- Mitzner, S. R., J. Stange, et al. (2000). "Improvement of hepatorenal syndrome with extracorporeal albumin dialysis MARS: results of a prospective, randomized, controlled clinical trial." *Liver Transpl* 6(3): 277-86.
- Montagnino, G., A. Tarantino, et al. (2000). "Double recurrence of FSGS after two renal transplants with complete regression after plasmapheresis and ACE inhibitors." *Transpl Int* 13(2): 166-8.
- Montgomery, R. A., B. E. Lonze, et al. (2011) "Desensitization in HLA-incompatible kidney recipients and survival." *N Engl J Med* 365(4): 318-26.
- Montgomery, R. A., A. A. Zachary, et al. (2000). "Plasmapheresis and intravenous immune globulin provides effective rescue therapy for refractory humoral rejection and allows kidneys to be successfully transplanted into cross-match-positive recipients." *Transplantation* 70(6): 887-95.
- Morigi, M., M. Galbusera, et al. (2011) "Alternative pathway activation of complement by Shiga toxin promotes exuberant C3a formation that triggers microvascular thrombosis." *J Immunol* 187(1): 172-80.
- Niaudet, P. (2000). "Treatment of lupus nephritis in children." *Pediatr Nephrol* 14(2): 158-66.
- Niemer (1992). *Plasmapherese*. In: *Datenbuch Intensivmedizin*. 3.Aufl. Niemer M, Nemes C, Lundsgaard-Hansen P, Blauhut B (Hrsg). Stuttgart, Jena, New York. Gustav Fischer Verlag: 796-801.
- Noris M, B. E., Mele C, Remuzzi G, Caprioli J. (2008). "Atypical Hemolytic-Uremic Syndrome." *GeneReviews*.
- Nurnberger, J., T. Philipp, et al. (2009). "Eculizumab for atypical hemolytic-uremic syndrome." *N Engl J Med* 360(5): 542-4.
- Oakes, R. S., J. K. Kirkham, et al. (2008). "Duration of oliguria and anuria as predictors of chronic renal-related sequelae in post-diarrheal hemolytic uremic syndrome." *Pediatr Nephrol* 23(8): 1303-8.

- Padmanabhan, A., L. E. Ratner, et al. (2009). "Comparative outcome analysis of ABO-incompatible and positive crossmatch renal transplantation: a single-center experience." *Transplantation* 87(12): 1889-96.
- Pagnoux, C. (2007). "Plasma exchange for systemic lupus erythematosus." *Transfus Apher Sci* 36(2): 187-93.
- Parag, K. B., A. D. Naran, et al. (1988). "Profile of crescentic glomerulonephritis in Natal-a clinicopathological assessment." *Q J Med* 68(256): 629-36.
- Pascual, M., S. Saidman, et al. (1998). "Plasma exchange and tacrolimus-mycophenolate rescue for acute humoral rejection in kidney transplantation." *Transplantation* 66(11): 1460-4.
- Passerini, P. and C. Ponticelli (2001). "Treatment of focal segmental glomerulosclerosis." *Curr Opin Nephrol Hypertens* 10(2): 189-93.
- Passerini, P., F. Scolari, et al. (2009). "[How to treat patients with focal segmental glomerular sclerosis]." *G Ital Nefrol* 26(5): 564-76.
- Patten, E. (1986). "Therapeutic plasmapheresis and plasma exchange." *Crit Rev Clin Lab Sci* 23(2): 147-75.
- Perdue, J. J., L. K. Chandler, et al. (2001). "Unintentional platelet removal by plasmapheresis." *J Clin Apher* 16(2): 55-60.
- Perez, N., F. Spizzirri, et al. (1998). "Steroids in the hemolytic uremic syndrome." *Pediatr Nephrol* 12(2): 101-4.
- Pistor, K. and U. Neudorf (1987). "[Plasma exchange therapy in children and adolescents with systemic lupus erythematosus (SLE)]." *Monatsschr Kinderheilkd* 135(1): 47-50.
- Pradhan, M., R. M. Raffaelli, et al. (2008). "Successful deceased donor renal transplant in a sensitized pediatric recipient with the use of plasmapheresis." *Pediatr Transplant* 12(6): 711-6.
- Praga, M., R. Mijares, et al. (1981). "[Rapidly progressive glomerular disease treated with plasmapheresis (author's transl)]." *Med Clin (Barc)* 77(1): 33-6.
- Raff, A., T. Hebert, et al. (2005). "Crescentic post-streptococcal glomerulonephritis with nephrotic syndrome in the adult: is aggressive therapy warranted?" *Clin Nephrol* 63(5): 375-80.
- Rao, A. K., B. Schneider, et al. (1982). "The hemostatic system in children undergoing intensive plasma exchange." *J Pediatr* 100(1): 69-75.

- Remuzzi, G., P. Ruggenenti, et al. (2005). "Hemolytic uremic syndrome: a fatal outcome after kidney and liver transplantation performed to correct factor h gene mutation." *Am J Transplant* 5(5): 1146-50.
- Rikker, C. (2009). "[Liver support systems today]." *Orv Hetil* 150(51): 2299-307.
- Roberts, A. W., E. A. Gillett, et al. (1991). "Hemolytic uremic syndrome/thrombotic thrombocytopenic purpura: outcome with plasma exchange." *J Clin Apher* 6(3): 150-4.
- Sanaka, T., S. Wakai, et al. (1990). "Effect of therapeutic plasma exchange on immunological and renal pathological findings in patients with lupus nephritis." *Prog Clin Biol Res* 337: 351-3.
- Savin, V. J., R. Sharma, et al. (1996). "Circulating factor associated with increased glomerular permeability to albumin in recurrent focal segmental glomerulosclerosis." *N Engl J Med* 334(14): 878-83.
- Scheiring, J., S. P. Andreoli, et al. (2008). "Treatment and outcome of Shiga-toxin-associated hemolytic uremic syndrome (HUS)." *Pediatr Nephrol* 23(10): 1749-60.
- Scheiring, J., A. Rosales, et al. (2010). "Clinical practice. Today's understanding of the haemolytic uraemic syndrome." *Eur J Pediatr* 169(1): 7-13.
- Schmidt, L. E., L. P. Wang, et al. (2003). "Systemic hemodynamic effects of treatment with the molecular adsorbents recirculating system in patients with hyperacute liver failure: a prospective controlled trial." *Liver Transpl* 9(3): 290-7.
- Schreiber, G. B., M. P. Busch, et al. (1996). "The risk of transfusion-transmitted viral infections. The Retrovirus Epidemiology Donor Study." *N Engl J Med* 334(26): 1685-90.
- Seitz, B., L. Albano, et al. (2007). "Recurrence of hemolytic uremic syndrome after renal transplantation." *Transplant Proc* 39(8): 2583-5.
- Sener, A., A. J. Bella, et al. (2009). "Focal segmental glomerular sclerosis in renal transplant recipients: predicting early disease recurrence may prolong allograft function." *Clin Transplant* 23(1): 96-100.
- Shah, A., T. Nadasdy, et al. (2004). "Treatment of C4d-positive acute humoral rejection with plasmapheresis and rabbit polyclonal antithymocyte globulin." *Transplantation* 77(9): 1399-405.
- Shehata, N., C. Kouroukis, et al. (2002). "A review of randomized controlled trials using therapeutic apheresis." *Transfus Med Rev* 16(3): 200-29.
- Shin, J. I. and J. S. Lee (2009). "More on eculizumab for congenital atypical hemolytic-uremic syndrome." *N Engl J Med* 360(20): 2142-3; author reply 2143.

- Shishido, S. and A. Hasegawa (2005). "Current status of ABO-incompatible kidney transplantation in children." *Pediatr Transplant* 9(2): 148-54.
- Siegler, R. L., A. T. Pavia, et al. (1996). "Atypical hemolytic-uremic syndrome: a comparison with postdiarrheal disease." *J Pediatr* 128(4): 505-11.
- Simpson, I. J., P. B. Doak, et al. (1982). "Plasma exchange in Goodpasture's syndrome." *Am J Nephrol* 2(6): 301-11.
- Singer, A. L., K. M. Olthoff, et al. (2001). "Role of plasmapheresis in the management of acute hepatic failure in children." *Ann Surg* 234(3): 418-24.
- Sivakumaran, P., A. A. Vo, et al. (2009). "Therapeutic plasma exchange for desensitization prior to transplantation in ABO-incompatible renal allografts." *J Clin Apher* 24(4): 155-60.
- Small, G., A. R. Watson, et al. (1999). "Hemolytic uremic syndrome: defining the need for longterm follow-up." *Clin Nephrol* 52(6): 352-6.
- Smith, R. J., J. Alexander, et al. (2007). "New approaches to the treatment of dense deposit disease." *J Am Soc Nephrol* 18(9): 2447-56.
- Speiser, P. (1967). "Plasmapheresis." *Wiener Klinische Wochenschrift* 79: 689-692.
- Stefanutti, C., A. Lanti, et al. (2004). "Therapeutic apheresis in low weight patients: technical feasibility, tolerance, compliance, and risks." *Transfus Apher Sci* 31(1): 3-10.
- Tarr, P. I., C. A. Gordon, et al. (2005). "Shiga-toxin-producing *Escherichia coli* and haemolytic uraemic syndrome." *Lancet* 365(9464): 1073-86.
- Tobian, A. A., R. S. Shirey, et al. (2009). "Therapeutic plasma exchange reduces ABO titers to permit ABO-incompatible renal transplantation." *Transfusion* 49(6): 1248-54.
- Tumlin, J. A., V. Lohavichan, et al. (2003). "Crescentic, proliferative IgA nephropathy: clinical and histological response to methylprednisolone and intravenous cyclophosphamide." *Nephrol Dial Transplant* 18(7): 1321-9.
- Tydén G, Kumlien G, et al. (2011). " ABO-incompatible kidney transplantation in children." *Pediatr Transplant*. 15(5):502-4.
- Tyden, G., G. Kumlien, et al. (2005). " ABO incompatible kidney transplantations without splenectomy, using antigen-specific immunoadsorption and rituximab." *Am J Transplant* 5(1): 145-8.
- Uchida, J., Y. Machida, et al. (2010) "Desensitization protocol in highly HLA-sensitized and ABO-incompatible high titer kidney transplantation." *Transplant Proc* 42(10): 3998-4002.

Vecsei, A. K., T. Muller, et al. (2001). "Plasmapheresis-induced remission in otherwise therapy-resistant FSGS." *Pediatr Nephrol* 16(11): 898-900.

Venetz, J. P. and M. Pascual (2007). "New treatments for acute humoral rejection of kidney allografts." *Expert Opin Investig Drugs* 16(5): 625-33.

Wallace, D. J., D. Goldfinger, et al. (1998). "Randomized controlled trial of pulse/synchronization cyclophosphamide/apheresis for proliferative lupus nephritis." *J Clin Apher* 13(4): 163-6.

Watt, T., B. Warshaw, et al. (2009). "Atypical hemolytic uremic syndrome responsive to steroids and intravenous immune globulin." *Pediatr Blood Cancer* 53(1): 90-1.

Wei, C., S. El Hindi, et al. (2011) "Circulating urokinase receptor as a cause of focal segmental glomerulosclerosis." *Nat Med* 17(8): 952-60.

Winters, J. L., J. M. Gloor, et al. (2004). "Plasma exchange conditioning for ABO-incompatible renal transplantation." *J Clin Apher* 19(2): 79-85.

Witt, V., B. Stegmayr, et al. (2008). "World apheresis registry data from 2003 to 2007, the pediatric and adolescent side of the registry." *Transfus Apher Sci* 39(3): 255-60.

Wong, C. S., S. Jelacic, et al. (2000). "The risk of the hemolytic-uremic syndrome after antibiotic treatment of *Escherichia coli* O157:H7 infections." *N Engl J Med* 342(26): 1930-6.

Wu, C. T., L. S. Fu, et al. (2003). "Lupus vasculopathy combined with acute renal failure in lupus nephritis." *Pediatr Nephrol* 18(12): 1304-7.

Yamaji, K., Y. J. Kim, et al. (2008). "Long-term clinical outcomes of synchronized therapy with plasmapheresis and intravenous cyclophosphamide pulse therapy in the treatment of steroid-resistant lupus nephritis." *Ther Apher Dial* 12(4): 298-305.

Yuan, X. P., C. X. Wang, et al. (2010) "Kidney transplant in highly sensitized patients after desensitization with plasmapheresis and low-dose intravenous immunoglobulin." *Exp Clin Transplant* 8(2): 130-5.

Zauner, I., D. Bach, et al. (2002). "Predictive value of initial histology and effect of plasmapheresis on long-term prognosis of rapidly progressive glomerulonephritis." *Am J Kidney Dis* 39(1): 28-35.

Zhu, B., N. Chen, et al. (2007). "Mycophenolate mofetil in induction and maintenance therapy of severe lupus nephritis: a metaanalysis of randomized controlled trials." *Nephrol Dial Transplant* 22(7): 1933-42.

Zimmerhackl, L. B. (2000). "E. coli, antibiotics, and the hemolytic-uremic syndrome." *N Engl J Med* 342(26): 1990-1.

Zimmerhackl L, V. H., Gerber A, Karch H, Brandis M (2002). "Das hämolytisch-urämische Syndrom." *Dtsch Arztebl* 4: A 196-203.

Zimmerhackl, L. B., N. Besbas, et al. (2006). "Epidemiology, clinical presentation, and pathophysiology of atypical and recurrent hemolytic uremic syndrome." *Semin Thromb Hemost* 32(2): 113-20.

Zimmerhackl, L. B., J. Scheiring, et al. (2007). "Renal transplantation in HUS patients with disorders of complement regulation." *Pediatr Nephrol* 22(1): 10-6.

Zimmerhackl, L. B., J. Hofer, et al. (2010) "Prophylactic eculizumab after renal transplantation in atypical hemolytic-uremic syndrome." *N Engl J Med* 362(18): 1746-8.

Danksagung

Ich danke Herrn Prof. Dr. Kemper für die Überlassung des Themas und die Betreuung. Außerdem der Abteilung für pädiatrische Nephrologie des UKEs für ihre freundliche Hilfsbereitschaft und Geduld. Ein besonderer Dank gilt auch meinen Eltern für ihre Unterstützung.

Eidesstattliche Versicherung

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen einzeln nach Ausgabe (Auflage und Jahr des Erscheinens), Band und Seite des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe.

Ferner versichere ich, dass ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.

Unterschrift: