

**Universitätsklinik für Dermatologie und Allergologie, Ulm**  
**Ärztliche Direktorin: Prof. Dr. Karin Scharffetter-Kochanek**

# Einfluss von verschiedenen Portkatheter- Systemen auf die Flussraten bei der extrakorporalen Photopherese

Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades der Zahnmedizin der Medizinischen  
Fakultät der Universität Ulm

vorgelegt von  
Annerose Sophie Straub  
aus Ulm

2015

**Amtierender Dekan: Prof. Dr. Thomas Wirth**

**1. Berichterstatter: Prof. Dr. Johannes Weiss**

**2. Berichterstatter: Prof. Dr. Margit-Ann Geibel**

**Tag der Promotion: 28.04.2016**

**Für meine Eltern**

<b>INHALTSVERZEICHNIS</b>	<b>I</b>
<b>ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS</b>	<b>III</b>
<b>1. EINLEITUNG</b>	<b>1</b>
1.1 Extrakorporale Photopherese	1
1.2 Krankheitsbilder die durch ECP behandelt werden können	1
1.3 Technik der ECP	4
1.4 Wirkungsweise der ECP	5
1.5 Venöse Zugänge für die ECP	6
1.6 Fragestellung	11
<b>2. MATERIAL UND METHODEN</b>	<b>13</b>
2.1 Patientenkollektiv	13
2.2 Patientencharakteristika	13
2.3 ECP an der Universitätsklinik für Dermatologie und Allergologie, Ulm	19
2.4 ECP-Zugänge	20
2.5 Photopheresegeräte	25
2.6 Datenerhebung und -auswertung	28
<b>3. ERGEBNISSE</b>	<b>29</b>
3.1 Altersverteilung, Verteilung der Zugänge	29
3.2 Durchschnittliche Flussraten über den peripheren Zugang	31
3.3 Durchschnittliche Flussraten über zentralvenöse Zugänge	35

<b>3.4 Durchschnittliche Flussraten über Portkatheter-Systeme</b>	<b>37</b>
<b>3.4 Zuverlässigkeit der verschiedenen ECP-Zugänge</b>	<b>50</b>
<b>3.5 Übersicht über die durchschnittlichen Flussraten</b>	<b>53</b>
<b>3.6 „ECP-Karrieren“</b>	<b>57</b>
<b>4. DISKUSSION</b>	<b>63</b>
<b>4.1 Diskussion der Methode</b>	<b>64</b>
<b>4.2 Beurteilung der Flussraten über den peripheren Zugang</b>	<b>65</b>
<b>4.3 Beurteilung der Flussraten über einen zentralvenösen Zugang</b>	<b>67</b>
<b>4.4 Beurteilung der Flussraten über die Portkatheter-Systeme</b>	<b>69</b>
<b>4.5 Unterschiede zwischen den Photophoresegeräten</b>	<b>71</b>
<b>4.6 Zuverlässigkeit der ECP-Zugänge</b>	<b>72</b>
<b>4.7 Komplikationen mit den Portkatheter-Systemen</b>	<b>74</b>
<b>5. ZUSAMMENFASSUNG</b>	<b>78</b>
<b>6. LITERATURVERZEICHNIS</b>	<b>80</b>
<b>7. DANKSAGUNG</b>	<b>89</b>
<b>8. LEBENSLAUF</b>	<b>90</b>

## Abkürzungsverzeichnis

<b>Abb.</b>	Abbildung
<b>AD</b>	Außendurchmesser
<b>CELLEX</b>	CELLEX <sup>®</sup> Photopheresegerät
<b>Celsite</b>	Celsite <sup>®</sup> Access Port
<b>chron.</b>	chronisch
<b>CTCL</b>	Kutanes T-Zell-Lymphom
<b>dl</b>	Deziliter
<b>D</b>	Demers-Katheter <sup>®</sup>
<b>ECP</b>	extrakorporale Photopherese
<b>F</b>	French (medizinische Maßeinheit)
<b>G</b>	Gauge (Maßeinheit für den Außendurchmesser von Kanülen)
<b>g</b>	Gramm
<b>GvHD</b>	Graft-versus-Host Disease
<b>Geschl.</b>	Geschlecht
<b>H</b>	Hickman-Katheter
<b>ID</b>	Innendurchmesser
<b>I.E.</b>	Internationale Einheit (=Maßeinheit)
<b>J</b>	Joule
<b>Kath.</b>	Katheter
<b>m</b>	männlich
<b>mg</b>	Milligramm
<b>ml</b>	Milliliter
<b>n</b>	Anzahl der Messungen
<b>NaCl</b>	Natriumchlorid
<b>Nr.</b>	Nummer
<b>Pat.</b>	Patient
<b>S</b>	Shaldon-Katheter
<b>Smart</b>	Smart Port <sup>®</sup>
<b>UV-A</b>	langwellige ultraviolette Strahlung
<b>w</b>	weiblich

## Abkürzungsverzeichnis

---

<b>XTS</b>	UVAR XTS <sup>®</sup> Photophoresegerät
<b>ZVK</b>	zentraler Venenkatheter
<b>µl</b>	Mikroliter
<b>8-MOP</b>	8-Methoxypsoralen

## **1. Einleitung**

### **1.1 Extrakorporale Photopherese**

Die Extrakorporale Photopherese (ECP) wurde 1983 entwickelt und ist ein Therapieverfahren, das die Leukapherese mit der Photochemotherapie kombiniert. Der Wirkmechanismus beruht darauf, dass die vom Vollblut separierten Leukozyten mit dem photosensibilisierenden 8-Methoxypsoralen (8-MOP) behandelt, mit UV-A bestrahlt und anschließend dem Patienten wieder zurückgeführt werden [23].

Die ECP wird im Allgemeinen gut vertragen und zeigt keine signifikanten klinischen Nebenwirkungen [23]. Wichtig nach der ECP-Behandlung ist jedoch ein suffizienter Lichtschutz der Haut und der Augen um Schäden aufgrund einer eventuellen Restsensibilisierung zu vermeiden [40].

Die ECP wurde ursprünglich für die Therapie des kutanen T-Zell-Lymphoms entwickelt [13]. Das Indikationsgebiet der ECP weitet sich seither kontinuierlich aus, sodass sich die aus der Dermatologie abgeleitete Photopherese mittlerweile fachübergreifend durchsetzt [19].

### **1.2 Krankheitsbilder die durch ECP behandelt werden können**

#### **1.2.1 Kutanes T-Zell-Lymphom**

Kutane T-Zell-Lymphome (CTCL) sind eine Gruppe von lymphoproliferativen Erkrankungen, die durch eine klonale Proliferation von T-Lymphozyten gekennzeichnet sind und sich vor allem an der Haut manifestieren. Die zwei wichtigsten Vertreter sind die Mycosis fungoides und das Sézary-Syndrom [32].

Edelson et al. berichteten 1987 erstmals von dem Gebrauch der ECP bei der Behandlung von CTCL [13]. In dieser initialen Studie sprachen 27 der 37 Patienten mit resistentem CTCL auf die Behandlung an [13].

Viele Studien haben einen signifikanten Nutzen bei der Behandlung von CTCL gezeigt. Dennoch existieren aufgrund der Seltenheit der Erkrankung und der speziellen Therapie keine klinischen Studien, die randomisiert-kontrolliert sind [22]. Die Ansprechraten der vorhandenen Studien liegen zwischen 33 und 88% und zeigen eine große Spannbreite. Dies ist insbesondere auf unterschiedliche Studiendesigns und Kombinationstherapien zurückzuführen [40]. Adjuvante Therapien wie beispielsweise mit Interferon- $\alpha$  erhöhen das Ansprechen der ECP [22,40]. Ein Überblick der Ansprechraten auf die ECP-Therapie bei CTCL ist in den Guidelines des Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology zu finden [22]. Das Sézary-Syndrom kann im Vergleich zu anderen Formen der CTCL durch Photopherese effektiver behandelt werden [19]. Bookin et al. (2010) berichten von einer Gesamtansprechrate von 42% bei Sézary-Syndrom-Patienten mit einer Kombinationstherapie [8].

### **1.2.2 Graft-versus-Host Disease**

Die Graft-versus-Host Disease (GvHD) ist eine Abstoßungsreaktion eines transplantierten Spenderorgans gegen den Empfängerorganismus. Sie ist eine ernste und häufige Komplikation bei allogener hämatopoetischer Stammzelltransplantation und trägt wesentlich zur posttransplantären Morbidität und Mortalität bei [23]. Es gibt zwei Formen, die akute und die chronische GvHD, die nach dem Zeitpunkt des Auftretens definiert werden. Die akute GvHD, die sich innerhalb der ersten 100 Tage nach der Transplantation manifestiert, tritt bei ca. 50% der transplantierten Patienten auf. Die chronische GvHD manifestiert sich meist zwischen dem 100. und 500. Tag und tritt bei 30-50% der transplantierten Patienten auf [20].

Zu den Manifestationsorten der GvHD gehören insbesondere die Haut, der Gastrointestinaltrakt und die Leber [20].

Die akute GvHD wird in erster Linie durch eine systemische Gabe von Glukokortikosteroiden therapiert [4]. Durch die damit verbundene Beeinträchtigung der Immunabwehr können infolgedessen lebensbedrohliche opportunistische Infektionen oder andere Komplikationen auftreten [23].

Laut S1-Leitlinie von Schiller et al. (2012) kann die ECP als adjuvante Therapie bei steroidrefraktärer oder steroidabhängiger akuter GvHD eingesetzt werden [40].

Bei der chronischen GvHD sind Kortikosteroide die First-Line-Therapie. Die ECP wird als Mittel der zweiten Wahl bei steroidrefraktärer, steroidabhängiger oder steroidintoleranter chronischer GvHD eingesetzt [22].

Bereits 1994 wurde die ECP erstmals erfolgreich bei einem Patienten mit chronischer GvHD angewendet [23]. Nach und nach stellte sich heraus, dass die ECP sowohl bei der akuten als auch bei der chronischen GvHD eine vielversprechende Therapiemodalität darstellt, die objektiv wirksam ist und gut vertragen wird [11,15,23].

### **1.2.3 Abstoßungsreaktion nach Organtransplantation**

Die ECP kann als adjuvante Therapie die Abstoßungsreaktion insbesondere von Herztransplantaten, aber auch von Lungentransplantaten reduzieren. Darüber hinaus kann durch die ECP eine Dosisreduktion der Kortikosteroide erreicht werden. Selbst eine bereits bestehende Abstoßung des Transplantats kann durch die ECP unterdrückt werden [11,19,30].

### **1.2.4 Autoimmunerkrankungen und entzündliche Erkrankungen**

Die Systemische Sklerodermie ist eine Autoimmunerkrankung aus der Gruppe der Kollagenosen. Durch die erhöhte Kollagensynthese kommt es zur Sklerosierung der Haut. Es können auch innere Organe betroffen sein und Gefäße obliterieren. Die systemische Sklerodermie ist nicht heilbar, der Krankheitsverlauf kann lediglich verlangsamt oder aufgehalten werden [11,23].

Klinische Studien zeigen, dass die ECP den Krankheitsverlauf bei systemischer Sklerodermie positiv beeinflussen kann [11,24,34].

Die ECP hat sich auch bei anderen Autoimmunerkrankungen bewährt. Hierzu zählen beispielsweise Pemphigus vulgaris [38], Systemischer Lupus erythematodes [25], Rheumatoide Arthritis [18], Lichen ruber erosivus [16,26], Morbus Crohn [1,10,37] und Atopische Dermatitis [52].

### 1.3 Technik der ECP

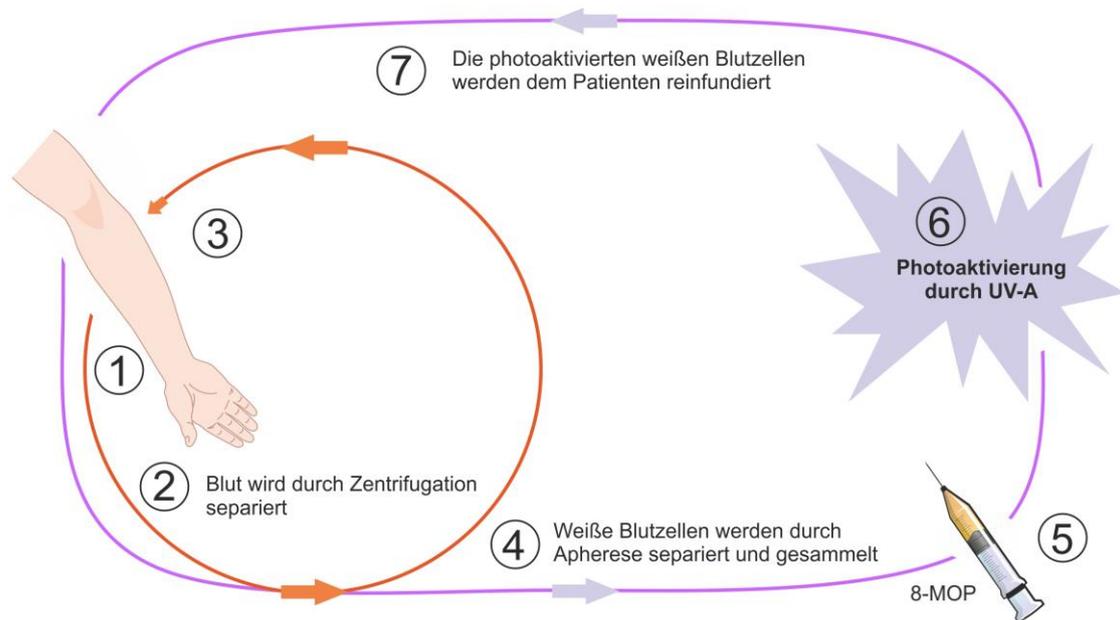
Für die klinische Anwendung der ECP stehen sowohl offene als auch geschlossene Photopherese-Systeme zur Verfügung. In einem geschlossenen ECP-System sind die Zellseparation, die Photoaktivierung und das Reinfusionssystem vollkommen integriert und automatisiert. Dadurch besteht keine Gefahr einer unsachgemäßen Reinfusion, das Risiko für eine Infektion oder Kontamination ist gering. Ein offenes System hingegen besitzt für die Zellseparation und die Photoaktivierung getrennte Geräte. Dabei ist ausschließlich die Zellseparation automatisiert. Beim offenen System besteht ein potenzielles Kontaminations- und Infektionsrisiko. Dieses System ist daher nicht ausdrücklich für die ECP zugelassen [22].

Zur Durchführung der ECP wird dem Patienten venöses Blut entnommen. Dies geschieht durch Punktion großlumiger peripherer Gefäße, über einen zentralvenösen Gefäßzugang oder über Portkatheter-Systeme, sodass die geforderte Flussrate von mindestens 7 ml/min während der Behandlung gewährleistet werden kann [42].

Das Vollblut wird zuerst in das Fluid Logic Modul geleitet, wo isotonische Kochsalzlösung und Heparin hinzugefügt werden. Anschließend wird es mittels Dichtegradientenzentrifugation in Erythrozyten, Leukozyten, Thrombozyten und Plasma aufgetrennt. Die Erythrozyten, das Plasma und ein Teil der Thrombozyten werden dem Patienten unmittelbar wieder reinfundiert. Der Buffy Coat (Leukozytenfilm) befindet sich in dem Behandlungsbeutel, dem 8-Methoxypsoralen (8-MOP) injiziert wird. Von einer oralen Gabe des 8-MOP ist man aufgrund der starken Nebenwirkungen wie Übelkeit, Erbrechen und Diarrhö abgekommen [22]. Dadurch entfällt auch die Notwendigkeit einer Prämedikation mit diesem Medikament und das damit verbundene Monitoring der Blutkonzentration von 8-MOP, das durch die individuell unterschiedliche Absorption im Gastrointestinaltrakt verkompliziert wird [22].

Nachdem 8-MOP, eine photoaktive Substanz, dem Buffy Coat extrakorporal zugeführt wurde, findet in der Photoaktivierungskammer eine Bestrahlung mit UV-A (1 bis 2 J/cm<sup>2</sup>) statt [48]. Im Anschluss werden die bestrahlten Leukozyten dem

Patienten wieder zurückgeführt [17]. Die Behandlungszeit beträgt zwischen 1,5 und 3 Stunden [47].



**Abbildung 1: Schematischer Ablauf der ECP-Behandlung.** 1. Venöses Blut wird entnommen. 2. Blut wird durch Zentrifugation separiert. 3. Plasma und Erythrozyten werden dem Patienten unmittelbar zurückgeführt. 4. Anreicherung und Sammlung der weißen Blutzellen (Buffy Coat). 5. 8-MOP wird dem Buffy Coat hinzugefügt. 6. Buffy Coat wird mit UV-A bestrahlt. 7. Der photoaktivierte Buffy Coat wird dem Patienten reinfundiert. Nach Informationsmaterial der Firma Therakos, Inc., West Chester, U.S.A. [46]. ECP=extrakorporale Photopherese, 8-MOP=8-Methoxypsoralen, UV-A= langwellige ultraviolette Strahlen.

## 1.4 Wirkungsweise der ECP

Man nimmt an, dass die ECP verschiedene Wirkmechanismen besitzt, die allerdings noch nicht vollständig geklärt werden konnten.

Das dem Buffy Coat hinzugefügte 8-MOP wird in Anwesenheit von UV-A-Strahlung aktiviert und kann leicht in den Zellkern von Lymphozyten eindringen. Dort führt es zu kovalenten Bindungen der Pyrimidinbasen in der DNA, die DNA-Stränge werden dadurch kreuzvernetzt [23]. Die Lymphozyten verlieren auf diese Weise ihre Teilungsfähigkeit und gehen innerhalb von 48 Stunden in Apoptose [7]. Beim CTCL kann der therapeutische Effekt der ECP aber nicht auf die Reduktion

der Lymphozyten zurückgeführt werden, da nur ca. 5 bis 10% aller Lymphozyten einem Behandlungszyklus der ECP unterliegen [23].

Auf die Monozyten haben das 8-MOP und die UV-A-Strahlung keinen Einfluss. Diese werden aber durch den Kontakt mit Kunststoff während der Passage durch das Photopheresegerät aktiviert und differenzieren sich zu dendritischen Zellen [11]. Die dendritischen Zellen phagozytieren in der Blutbahn die apoptotischen Lymphozyten und präsentieren Antigene dieser Zellen. Diesen Vorgang bezeichnet Edelson als Transimmunisierung [12]. Wenn die Antigene den CD8+ zytotoxischen Zellen präsentiert werden, führt dies zu einer Immunreaktion gegen diejenigen Tumorzellen, die das gleiche Antigen auf der Oberfläche exprimieren [11].

Auf der anderen Seite kann aber auch die Aktivität von autoreaktiven T-Zellen durch die vermehrte Induktion von regulatorischen T-Zellen durch die Transimmunisierung unterdrückt werden [19,40]. Der Anstieg der regulatorischen T-Zellen induziert in Folge die Immunsuppression [11].

Mit den zellulären Differenzierungsvorgängen gehen auch Zytokinfreisetzungen einher. Zusammengefasst steigt die Produktion antiinflammatorischer bei gleichzeitigem Sinken proinflammatorischer Zytokine [21,40].

Die aus der ECP resultierende Immunsuppression ist also zellmediert und antigenspezifisch. Man geht von einer spezifischen Wirkung aus und sie ist somit nicht vergleichbar mit einer medikamentös herbeigeführten Immunsuppression [19,29].

## **1.5 Venöse Zugänge für die ECP**

### **1.5.1 Punktion peripherer Gefäße**

In der Regel wird eine großlumige, periphere Kubitalvene punktiert und die ECP vorzugsweise mit einer Dialysekanüle durchgeführt. Die Voraussetzungen für eine erfolgreiche Durchführung sind ausreichend venöse Fluss- und Druckverhältnisse. Da diese Bedingungen bei älteren Patienten und bei Patienten mit chronischer Graft-versus-Host Disease mit Hautbeteiligung häufig nicht gegeben sind, muss in

diesen Fällen ein zentralvenöser Zugang oder die Implantation eines Portkatheter-Systems in Erwägung gezogen werden [41,42]. Mögliche Folgen von häufigen Punktionen der peripheren Venen oder von Applikation gefäßtoxischer Substanzen wie Chemotherapeutika können Schädigungen der Gefäßwände sein. Dies kann in Folge zur Thrombosierung und Sklerosierung der Venen führen [45]. Dies ist bei Patienten mit GvHD nicht selten der Fall [42]. Detailliertere Daten liegen nicht vor.

### 1.5.2 Zentralvenöse Katheter

Die für die ECP nutzbaren zentralvenösen Katheter müssen aufgrund der langen Behandlungsdauer meist mehrere Monate belassen werden [42]. Die Komplikationsrate ist gegenüber dem peripheren Zugang erhöht [42]. Daher ist die Anlage eines zentralen Venenkatheters erst indiziert, wenn zwei aufeinander folgende Versuche, die ECP über einen peripheren Zugang durchzuführen, frustriert waren [42]. Nur in Einzelfällen sollte über eine sofortige Anlage nachgedacht werden [40].

Zu berücksichtigen ist auch, dass nicht alle zentralvenösen Katheter für die ECP geeignet sind. Ständer et al. (2007) untersuchten *in vitro* und *in vivo* verschiedene Parameter subkutan implantierter zentralvenöser Hämodialysekatheter [42]. Sie schlussfolgerten, dass Hämodialysekatheter mit einem Innendurchmesser von >2,0 mm bei einem runden bzw. 1,5 x 3,5 mm bei einem längsovalen Querschnitt und einer Katheterlänge von maximal 48 cm Flussraten ermöglichen, die in Kombination mit dem UVAR XTS<sup>®</sup>-Photopheresegerät für die ECP sehr gut geeignet sind [42].

Probleme können durch Proteinauflagerungen im Innenlumen des zentralvenösen Katheters entstehen, die den Flusswiderstand und damit die Flussrate während der ECP deutlich verringern können [42]. Weitere Komplikationen in Form von thrombotischen Verschlüssen bis hin zur tiefen Venenthrombose in den oberen Extremitäten sind bei zentralvenösen Kathetern möglich [28].

Ein besonderes Augenmerk gilt außerdem dem hohen Infektionsrisiko. Aufgrund der fehlenden Hautbarriere, wie dies beim Shaldon-Katheter beispielsweise der

Fall ist, kann es leichter zu Bakteriämien oder gar zu einer Sepsis kommen [27]. Um das Infektionsrisiko zu mindern, ist vor allem bei immunsupprimierten Patienten eine subkutan-getunnelte Anlage notwendig [42]. Ein Beispiel hierfür ist der Demers-Katheter® (Bionic Medizintechnik GmbH Friedrichsdorf, Deutschland). Ein weiterer Nachteil für den Katheterträger ist das aus der Haut kommende, mehrere Zentimeter lange, externe Kathetersegment, das als Anschlussmöglichkeit unverzichtbar ist [45]. Da dieses die Bewegungsfreiheit und Lebensqualität einschränkt, sollte bei der Indikationsstellung unter anderem berücksichtigt werden, ob der Patient ausreichend compliant ist und ob eine heimatnahe Betreuung sowie eine adäquate Versorgung und Pflege des implantierten Katheters gewährleistet werden kann [40].

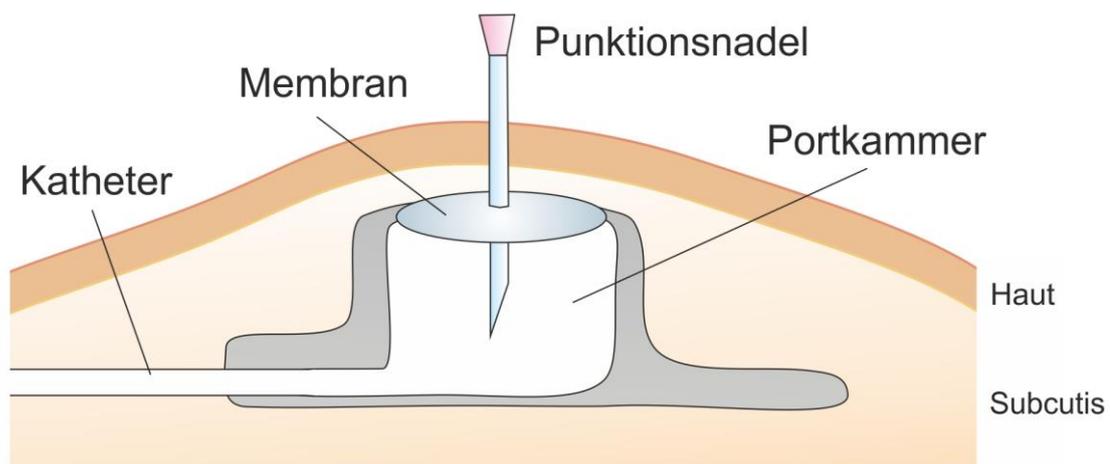
### **1.5.3 Zentralvenöse Portkatheter-Systeme**

Unter einem zentralvenösen Portkatheter-System versteht man ein vollständig subkutan implantiertes Zugangssystem [45]. Das Portkatheter-System setzt sich aus zwei Hauptkomponenten zusammen, der Portkammer und dem Katheter. Die Portkammer ist in das Unterhautfettgewebe implantiert. Sie besteht aus Kunststoff, Titan oder Keramik und ist mit einer stabilen Silikonmembran versehen, über die die Portkammer punktierbar ist. Der Katheter ist an die Portkammer angeschlossen. Er verläuft in einer zentralen Vene meist im Bereich des Schlüsselbeins und ist so platziert, dass das Katheterende in der Vena cava superior endet. Dort ist die Blutströmung gleichmäßiger als im rechten Vorhof [44]. Bei der Implantation eines Portkatheter-Systems wird die Portkammer in einer subkutanen Tasche über dem Musculus pectoralis major positioniert und an der Pektoralisfaszie fixiert [51]. Der Katheter wird in das entsprechende zentralvenöse Blutgefäß eingebracht und daraufhin mit der Portkammer konnektiert [44]. Die Katheterlänge richtet sich in erster Linie nach der Größe des Patienten und dem Implantationsort der Portkammer. Der Eingriff dauert meist 15-30 Minuten und findet in der Regel in Lokalanästhesie statt [45].

Die Punktion des Portkatheter-Systems erfolgt durch die Haut hindurch, weswegen die vorherige Hautdesinfektion als Infektionsprophylaxe obligat ist. Die Portkammer wird von außen ertastet und mit zwei Fingern fixiert. Die Nadel wird

durch die Haut, die Subkutis und schließlich durch die Silikonmembran vorgeschoben. Hierbei handelt es sich um eine Spezialnadel, die nicht stanzend ist, denn die Silikonmembran darf unter keinen Umständen beschädigt werden [45]. Die optimale Nadellänge ist sowohl von der Lage des Portkatheter-Systems als auch von der Dicke des Unterhautfettgewebes abhängig.

Portkatheter-Systeme sichern langfristig und zuverlässig den zentralvenösen Zugang, sie sind einfach zu implantieren und lösen damit zunehmend die getunnelten und nichtgetunnelten zentralvenösen Katheter ab [45]. Sie werden bei langfristigen Behandlungen eingesetzt. Dazu zählen unter anderem die Verabreichung von Chemotherapeutika, parenterale Ernährung, langfristige Infusionen, Transfusionen und Blutentnahmen [45].



**Abbildung 2: Aufbau eines subkutan implantierten Portkatheter-Systems.** Nach Teichgräber [45].

Durch die Verwendung eines Portkatheter-Systems lässt sich die Lebensqualität des Patienten erheblich steigern. Die körperliche Freiheit ist im Vergleich zu den anderen dauerhaften transkutanen Kathetersystemen nicht mehr limitiert und kosmetisch ist der Patient nicht beeinträchtigt. Außerdem bietet die Haut, die über dem Portkatheter-System liegt, einen besseren Infektionsschutz im Vergleich zu einem offenen Katheterende. Trotzdem stellen auch Portkatheter-Systeme hohe Anforderungen an Hygiene, Kompetenz und Sorgfalt [44,45].

## **Portkatheter-Systeme in der ECP**

Konventionelle Portkatheter-Systeme, die oft in der Onkologie eingesetzt werden, scheinen für die ECP wenig geeignet. Allgemein zeigen sich unter den verschiedenen Portkatheter-Systemen nur sehr wenige für die ECP geeignete. Bisher gibt es keine systematische Studie über die Eignung von Portkatheter-Systemen in der ECP-Therapie [14]. Eindeutige Kriterien, die die Eignung eines Portkatheter-Systems für die ECP charakterisieren sind nicht erarbeitet.

## **Komplikationen**

Die Komplikationen der Portkatheter-Systeme lassen sich größtenteils mit denen der zentralvenösen Katheter vergleichen. Es kann zwischen katheterbedingten und vaskulären Portkatheterkomplikationen differenziert werden [45]. Darüber hinaus lassen sich unter Betrachtung des zeitlichen Aspektes periprozedurale Komplikationen, Früh- und Spätkomplikationen unterscheiden [44].

Unter periprozeduralen Komplikationen versteht man all jene Komplikationen, die während der Implantation auftreten können. Dazu zählen unter anderem arterielle Fehlpunktion, Hämatome, Luftembolie, Pneumothorax und Katheterfehlage [44]. Die Komplikationen, die durch die Implantation selbst bedingt sind, liegen bei einem geübten Operateur bei unter zwei Prozent [45].

Frühkomplikationen treten in einer Zeitspanne von 24 Stunden bis zu vier Wochen nach Portkatheterimplantation auf. Darunter fallen unter anderem die Hämatombildung, Infektion, Venenthrombose, Katheterfehlage und Okklusion der Portkammer oder des Katheters [44].

Spätkomplikationen treten erst vier Wochen nach der Implantation auf. Ihre Häufigkeit ist stark von der Verweildauer des Portkatheters abhängig. Sie können sich beispielsweise in Form von Infektion, Venenthrombose, Okklusion und Katheterdysfunktion zeigen [44].

Die Komplikationsrate ist insgesamt stark abhängig von dem verwendeten System, dem Zugangsweg, der Punktions- und Implantationstechnik sowie der Erfahrung des implantierenden Arztes [44]. So hat sich zum Beispiel gezeigt, dass der Zugang über die Vena jugularis interna zu bevorzugen ist, da sie im Vergleich

zur Vena subclavia eine geringere Stenoserate nach der Katheterimplantation aufweist [44]. Insgesamt werden die Komplikationsraten mit 4,3 bis 46% angegeben [45].

Eine der häufigsten Komplikationen ist die Katheter-assoziierte Infektion, die in den meisten Fällen zur Explantation des Portkatheter-Systems führt [44]. Ein besonderer Risikofaktor bei der Infektion stellt die Bildung eines Thrombus, da dieser ein Nährmedium für die Bakterien darstellt [44]. Die Infektionsrate von Portkatheter-Systemen liegt Studien zufolge zwischen 0,8 und 7,5% [45]. Eine weitere häufige Komplikation ist der Katheterverschluss mit einem Vorkommen von 3 bis 5% bei Portkatheter-Systemen. Dabei kann entweder die Portkammer, bedingt durch ein Blutkoagel oder der Katheter selbst verschlossen sein. Auch Anwendungsfehler oder zerstörte Membranen können eine Katheterokklusion zur Folge haben [44].

In der Literatur ist es umstritten, ob eine regelmäßige Spülung des Portkatheter-Systems mit Heparin die Komplikationsrate reduzieren kann [45].

### **1.6 Fragestellung**

Für die erfolgreiche Durchführung der ECP benötigt man einen zuverlässigen venösen Zugang. In der Regel stellt dies der periphere Gefäßzugang über eine Kubitalvene dar. Ist der periphere Gefäßzugang aufgrund von Sklerosierung der Haut und der Vene erschwert, beispielsweise in Folge der GvHD, ist die ECP-Behandlung für den Patienten unangenehmer und dauert wesentlich länger. Bedingt durch längere Behandlungszeiten steht die Behandlungsmodalität weniger Patienten zur Verfügung, da nur eine limitierte Anzahl an Photopheresegeräten zur Verfügung steht. Daher drängt sich die Frage nach Alternativen zu dem peripheren Gefäßzugang auf. Zu nennen sind hier der zentralvenöse Katheter und das Portkatheter-System. Bislang existiert nur eine einzige Studie von Ständer et al. (2007) zur Untersuchung von zentralvenösen Kathetern in der ECP [42]. Über die Eignung der Portkatheter-Systeme in der ECP gibt es bislang keine detaillierten Berichte. Daher ist es Ziel dieser Arbeit, Daten von Patienten auszuwerten, die zwischen Oktober 2011 und Januar 2014 an der

Universitätsklinik für Dermatologie und Allergologie, Ulm eine ECP-Therapie erhielten.

Es wird untersucht, welche Flussraten im Durchschnitt bei der ECP über einen peripheren Zugang erreicht werden. Im Vergleich dazu werden die Flussraten über zentralvenöse Zugänge und über Portkatheter-Systeme betrachtet.

Der Schwerpunkt liegt auf der Untersuchung der Portkatheter-Systeme. Die gesamte Auswertung bezieht sich auf die in der Universitätsklinik für Dermatologie und Allergologie, Ulm im Rahmen der ECP verwendeten High-Flow Portkatheter-Systeme, da konventionelle Portkatheter-Systeme für die ECP wenig geeignet sind. Die Frage ist welche Flussraten mit High-Flow Portkatheter-Systemen bei der ECP erreicht werden können, wie konstant diese sind und wie häufig es zu Komplikationen kommt. Diesbezüglich sollen der Celsite<sup>®</sup> Access Port (B. Braun Melsungen AG, Melsungen, Deutschland) und der Smart Port<sup>®</sup> (AngioDynamics, New York, U.S.A.) verglichen werden.

Außerdem soll festgestellt werden, ob das Photopheresegerät bei den Flussraten eine Rolle spielt.

Es soll Résumé gezogen werden, welcher Zugang die höchsten Flussraten ermöglicht und am zuverlässigsten, das heißt ohne ECP-Abbrüche einsetzbar ist.

## 2. Material und Methoden

### 2.1 Patientenkollektiv

In der vorliegenden retrospektiven Studie wurden alle Patienten eingeschlossen, bei denen zwischen Oktober 2011 und Januar 2014 an der Universitätsklinik für Dermatologie und Allergologie, Ulm eine ECP-Behandlung durchgeführt wurde. Ausgewertet wurden die Blut-Flussraten, die während der ECP über verschiedene Zugänge erreicht wurden.

In der vorliegenden Arbeit wurden drei Gefäßzugänge unterschieden:

1. periphere Kubitalvene
2. zentralvenöser Zugang (Shaldon-Katheter, Demers-Katheter<sup>®</sup>, Hickman-Katheter und zentraler Venenkatheter (ZVK))
3. High-Flow Portkatheter-Systeme (Celsite<sup>®</sup> Access Port und Smart Port<sup>®</sup>)

Obwohl ein Portkatheter-System auch einen zentralvenösen Zugang darstellt, wird es in dieser Arbeit durchgehend separat betrachtet.

Es wurden die Flussraten von 51 Patienten ausgewertet.

### 2.2 Patientencharakteristika

Die folgenden Tabellen 1, 2, 3 und 4 zeigen eine Gesamtübersicht aller 51 Patienten. Die Patienten sind entsprechend ihrem Zugang in verschiedene Gruppen eingeteilt, für jede Gruppe wurde eine Tabelle erstellt. Patienten, deren gesamte ECP-Therapie über ausschließlich eine venöse Zugangsart stattfand sind in Tabelle 1 (peripherer Zugang), Tabelle 2 (zentralvenöser Zugang) und Tabelle 3 (Zugang über ein High-Flow Portkatheter-System) aufgeführt. Patienten mit verschiedenen venösen Zugangsarten sind in Tabelle 4 aufgeführt.

Allen Patienten wurde eine Nummer zugeteilt, die nach Reihenfolge der Eingliederung in die Studie vergeben wurde.

In den Tabellen sind die Patienten (Patientennummer) mit Alter und Geschlecht aufgeführt. Die ECP-Indikation ist die zugrunde liegende Erkrankung, die mittels ECP therapiert wurde. Das ECP-Intervall beschreibt den Abstand zwischen zwei ECP-Zyklen und ist in Wochen angegeben. Dabei wird das Intervall angegeben, das zu Beginn der ECP-Therapie festgelegt wurde. Eine mögliche spätere Änderung des Intervalls wurde nicht berücksichtigt. Darüber hinaus ist sowohl die Gesamtzahl an ECP-Behandlungen als auch die Verteilung dieser Behandlungen auf die beiden ECP-Photopheresegeräte UVAR XTS<sup>®</sup> und CELLEX<sup>®</sup> (Therakos, Inc., West Chester, U.S.A.) angegeben.

Die Zuordnung der Patienten zu den jeweiligen Photopheresegeräten geschah zufällig durch die Verfügbarkeit der jeweiligen Geräte.

Tabelle 1 zeigt die Patienten, deren gesamte ECP-Therapie über eine periphere Kubitalvene erfolgte.

**Tabelle 1: Gesamtübersicht der Patienten mit ausschließlich peripherem ECP-Zugang.**  
 ECP=extrakorporale Photopherese, Pat.-Nr.=Patientennummer (Vergabe nach Reihenfolge der Eingliederung in die Studie), Geschl.=Geschlecht, m=männlich, w=weiblich, chron.=chronisch, GvHD=Graft-versus-Host Disease, Sézary-Syndr.=Sézary-Syndrom, XTS=UVAR XTS®-Photopheresegerät (Therakos, Inc., West Chester, U.S.A.), Cellex=CELLEX®-Photopheresegerät (Therakos, Inc., West Chester, U.S.A.), ECP-Intervall in Wochen, Alter in Jahren.

Pat.-Nr.	Geschl.	Alter	ECP-Indikation	ECP-Intervall	Gesamtzahl	davon	
					ECP Behandlungen	XTS	Cellex
1	m	70	chron. GvHD	4	52	41	11
3	m	54	chron. GvHD	3	67	40	27
4	m	58	Sezary-Syndr.	3	86	67	19
6	w	33	chron. GvHD	6	30	29	1
9	m	60	chron. GvHD	2	83	57	26
10	w	41	chron. GvHD	4	48	32	16
15	m	46	akute GvHD	2	26	21	5
16	w	49	chron. GvHD	6	37	27	10
17	w	39	chron. GvHD	3	48	25	23
18	w	39	chron. GvHD	5	37	28	9
19	m	23	chron. GvHD	4	52	39	13
20	w	52	chron. GvHD	2	72	51	21
22	m	62	Erythrodermie	2	21	21	0
24	m	26	chron. GvHD	2	26	24	2
25	m	48	akute GvHD	2	34	33	1
29	w	56	akute GvHD	2	11	11	0
30	m	56	akute GvHD	2	2	2	0
33	w	49	akute GvHD	2	46	18	28
34	m	50	akute GvHD	1	15	9	6
35	m	72	akute GvHD	2	3	3	0
37	m	33	Sezary-Syndr.	2	25	22	3
38	m	46	chron. GvHD	2	38	25	13
40	m	46	akute GvHD	2	6	5	1
44	m	35	chron. GvHD	2	34	21	13
47	w	46	chron. GvHD	2	10	6	4
50	m	47	chron. GvHD	2	21	15	6
51	w	44	Sklerodermie	4	14	11	3
52	m	47	chron. GvHD	2	13	7	6
53	m	57	chron. GvHD	2	14	9	5
54	w	62	chron. GvHD	6	4	3	1

Tabelle 2 zeigt die Patienten, deren ECP-Therapie nur über einen zentralvenösen Zugang erfolgte. Wenn ein Patient zwei verschiedene zentralvenöse Zugänge hatte, wurden diese untereinander aufgeführt. Die Reihenfolge der Nennung entspricht auch der realen zeitlichen Abfolge der Zugänge. Es kamen folgende zentralvenöse Katheter zum Einsatz: Demers-Katheter<sup>®</sup> (Bionic Medizintechnik GmbH Friedrichsdorf, Deutschland), Hickman-Katheter und Shaldon-Katheter. Bei diesen drei Patienten wurde die ECP ausschließlich über das UVAR XTS<sup>®</sup>-Photopheresegerät durchgeführt.

**Tabelle 2: Gesamtübersicht der Patienten, deren ECP-Behandlungen ausschließlich über einen zentralvenösen Zugang stattfanden.** ECP=extrakorporale Photopherese, Pat.-Nr.=Patientennummer (Vergabe nach Reihenfolge der Eingliederung in die Studie), Geschl.=Geschlecht, m=männlich, w=weiblich, chron.=chronisch, GvHD=Graft-versus-Host Disease, Hickman=Hickman-Katheter, Shaldon=Shaldon-Katheter, Demers=Demers-Katheter<sup>®</sup> (Bionic Medizintechnik GmbH Friedrichsdorf, Deutschland), XTS=UVAR XTS<sup>®</sup>-Photopheresegerät (Therakos, Inc., West Chester, U.S.A.), Cellex=CELLEX<sup>®</sup>-Photopheresegerät (Therakos, Inc., West Chester, U.S.A.), ECP-Intervall in Wochen, Alter in Jahren.

Pat.-Nr.	Geschl.	Alter	ECP-Indikation	ECP-Intervall	Gesamtzahl	davon		
					ECP Behandlungen	Zugang	XTS	Cellex
7	w	12	chron. GvHD	3	21	Hickman	21	0
8	m	43	chron. GvHD	1	16	Shaldon	1	0
						Demers	15	0
12	m	55	chron. GvHD	12	6	Demers	6	0

Tabelle 3 führt die Patienten auf, deren ECP-Therapie ausschließlich über ein High-Flow Portkatheter-System durchgeführt wurde. Unterschieden wurden der Celsite<sup>®</sup> Access Port (B. Braun Melsungen AG, Melsungen, Deutschland) und der Smart Port<sup>®</sup> (AngioDynamics, New York, U.S.A.). Patient 41 wurden insgesamt drei Smart Ports<sup>®</sup> implantiert, da das Portkatheter-System zwei Mal explantiert werden musste.

**Tabelle 3: Gesamtübersicht der Patienten, deren ECP-Behandlungen ausschließlich über High-Flow Portkatheter-Systeme stattfanden.** ECP=extrakorporale Photopherese, Pat.-Nr.=Patientennummer (Vergabe nach Reihenfolge der Eingliederung in die Studie), Geschl.=Geschlecht, m=männlich, w=weiblich, chron.=chronisch, GvHD=Graft-versus-Host Disease, Sézary-Syndr.=Sézary-Syndrom, Celsite=Celsite® Access Port (B. Braun Melsungen AG, Melsungen, Deutschland), Smart=Smart Port® (AngioDynamics, New York, U.S.A.) XTS=UVAR XTS®-Photopheresegerät (Therakos, Inc., West Chester, U.S.A.), Cellex=CELLEX®-Photopheresegerät (Therakos, Inc., West Chester, U.S.A.), ECP-Intervall in Wochen, Alter in Jahren.

Pat.-Nr.	Geschl.	Alter	ECP-Indikation	ECP-Intervall	Gesamtzahl		davon	
					ECP Behandlungen	Port	XTS	Cellex
2	m	31	chron. GvHD	3	52	Celsite	51	1
11	m	58	chron. GvHD	2	15	Celsite	15	0
23	m	30	chron. GvHD	2	38	Celsite	37	1
28	m	42	chron. GvHD	1	4	Celsite	4	0
41	m	71	Sezary-Syndr.	3	25	1. Smart	0	1
						2. Smart	2	0
						3. Smart	17	5

Tabelle 4 fasst die Patienten zusammen, deren ECP-Behandlungen über verschiedene venöse Zugänge stattfanden. Die Reihenfolge der Nennung entspricht weitgehend der realen zeitlichen Abfolge der ECP-Zugänge. Es wurden verschiedene Zugänge für die ECP verwendet: die zwei High-Flow Portkatheter-Systeme Celsite® Access Port (B. Braun Melsungen AG, Melsungen, Deutschland) und Smart Port® (AngioDynamics, New York, U.S.A.), Demers-Katheter® (Bionic Medizintechnik GmbH Friedrichsdorf, Deutschland), Shaldon-Katheter, zentraler Venenkatheter (ZVK) und peripherer Zugang.

**Tabelle 4: Gesamtübersicht der Patienten, deren ECP-Behandlungen über verschiedene venöse Zugänge stattfanden.** ECP=extrakorporale Photopherese, Pat.-Nr.=Patientennummer (Vergabe nach Reihenfolge der Eingliederung in die Studie), Geschl.=Geschlecht, m=männlich, w=weiblich, chron.=chronisch, GvHD=Graft-versus-Host Disease, Celsite=Celsite® Access Port (B. Braun Melsungen AG, Melsungen, Deutschland), Smart=Smart Port® (AngioDynamics, New York, U.S.A.), Demers=Demers-Katheter® (Bionic Medizintechnik GmbH Friedrichsdorf, Deutschland), Shaldon=Shaldon-Katheter, ZVK=zentraler Venenkatheter, XTS=UVAR XTS®-Photopheresegerät (Therakos, Inc., West Chester, U.S.A.), Cellex=CELLEX®-Photopheresegerät (Therakos, Inc., West Chester, U.S.A.), ECP-Intervall in Wochen, Alter in Jahren, keine ECP=über entsprechenden Zugang war die ECP nicht möglich.

Pat.-Nr.	Geschl.	Alter	ECP-Indikation	ECP-Intervall	Gesamtzahl ECP-Behandlungen	Zugang	davon	
							XTS	Cellex
5	m	62	chron. GvHD	4	34	Demers	28	0
						Celsite	5	1
13	w	71	Lichen ruber	4	13	Demers	6	0
						Celsite	6	0
						Peripher	1	0
14	m	43	chron. GvHD	2	78	Peripher	50	26
						Smart	2	0
21	m	26	akute GvHD	2	33	Shaldon	2	0
						Celsite	keine ECP	
						Celsite	31	0
26	m	43	chron. GvHD	2	50	Peripher	12	0
						Celsite	3	1
						Smart	3	31
27	m	51	akute GvHD	2	17	Peripher	2	0
						Shaldon	6	0
						Celsite	9	0
31	m	46	chron. GvHD	2	7	Peripher	3	0
						Shaldon	4	0
32	m	53	akute GvHD	1	27	Peripher	11	8
						ZVK	1	1
						Smart	3	3
42	m	39	chron. GvHD	3	40	Smart	23	4
						Peripher	11	2
43	m	60	chron. GvHD	2	26	Peripher	4	0
						Celsite	22	0
45	w	30	chron. GvHD	2	13	Peripher	1	2
						Smart	10	0
48	m	45	chron. GvHD	2	19	Celsite	9	2
						Smart	5	3
49	w	56	chron. GvHD	2	22	Peripher	7	0
						Smart	8	3
						Shaldon	3	1

## **2.3 ECP an der Universitätsklinik für Dermatologie und Allergologie, Ulm**

An der Universitätsklinik für Dermatologie und Allergologie, Ulm wurde die ECP in der Abteilung Dermatologie und Allergologie durchgeführt.

Für die ECP standen zwei UVAR XTS<sup>®</sup>-Photopheresegeräte und seit Mitte August 2012 ein drittes Gerät, das Nachfolgemodell CELLEX<sup>®</sup>-Photopheresegerät (Therakos, Inc., West Chester, U.S.A.) zur Verfügung. Die Verteilung der Patienten an den Photopheresegeräten geschah nach Verfügbarkeit der jeweiligen Geräte.

Da das CELLEX<sup>®</sup>-Photopheresegerät erst später hinzu kam, gab es einige Patienten die nur mit dem UVAR XTS<sup>®</sup>-Photopheresegerät behandelt wurden. Wenn nur eine ECP-Behandlung mit dem CELLEX<sup>®</sup>-Photopheresegerät durchgeführt wurde, wurde diese Flussrate in der Auswertung trotzdem als Vergleichswert herangezogen um eine mögliche Tendenz sehen zu können.

Die ECP-Behandlungen fanden an vier Tagen in der Woche statt, pro Tag wurden in der Regel zwischen vier und sechs Patienten behandelt. Die Patienten wurden stets für eine Nacht stationär aufgenommen und immer an zwei aufeinander folgenden Tagen behandelt. Diese zwei Tage entsprechen einem ECP-Zyklus. Allerdings kam es vor, dass sich der Gesundheitszustand eines Patienten nach dem ersten Behandlungstag verschlechterte und daher die ECP am darauf folgenden Tag nicht durchgeführt werden konnte. Im Allgemeinen wird dieser einzelne Tag dennoch als ein ECP-Zyklus gewertet. In der vorliegenden Arbeit wurden nicht die ECP-Zyklen (zwei einzelne ECP-Behandlungen an aufeinanderfolgenden Tagen), sondern die einzelnen ECP-Behandlungen gezählt, da nicht immer zwei Flussraten pro Zyklus existierten.

Das ECP-Intervall variierte je nach Krankheitsbild und Ansprechen der Therapie. Die Abstände zwischen den ECP-Zyklen konnten bei Besserung auch vergrößert werden. Dies wurde in der vorliegenden Arbeit in der Auswertung nicht berücksichtigt.

Für die Durchführung der ECP galten folgende Blutbild-Richtwerte: Hämoglobin-Wert >9 (g/dl), Hämatokrit >28% und Thrombozyten >30.000 (Stück/ $\mu$ l).

Zum Standardvorgehen gehörte, dass jedes Portkatheter-System nach der ECP-Behandlung mit 500 I.E. Heparin geblockt wurde.

Wenn ein Portkatheter-System nicht durchgängig war, wurde es mit 0,9%iger NaCl-Lösung gespült (ca. 20-40ml). Führt dies nicht zur Verbesserung, erfolgte eine anschließende Spülung mit 500 I.E. Heparin (ca. 20-40ml).

Eine Entscheidung zur Anlage eines Portkatheter-Systems wurde nach ärztlicher Begutachtung der peripheren venösen Gefäßsituation und nach eingehender Aufklärung über Vor- und Nachteile sowie mögliche Komplikationen in Absprache mit dem Patienten getroffen.

## **2.4 ECP-Zugänge**

### **Peripherer Zugang**

An der Universitätsklinik für Dermatologie und Allergologie, Ulm wurde bei peripherem Venenzugang eine 17G (Außendurchmesser von Kanülen in Gauge) Dialysekanüle (Bionic Medizintechnik GmbH, Friedrichsdorf, Deutschland) verwendet. Die Kanülen haben einen Durchmesser von 1,5 mm und eine Länge von 20 mm, die Flügelfarbe ist rot. Die ECP erfolgte immer über eine Kubitalvene. ECP-Behandlungen mit einer Viggo-Kanüle wurden in der Auswertung nicht berücksichtigt, da nicht ausreichend viele ECP-Behandlungen über dieses System durchgeführt wurden und somit kein Vergleich zu der 17G Kanüle möglich gewesen wäre.

Ausnahme ist Patient 48: In dem Kapitel „ECP-Karrieren“ sind die Werte des peripheren Zugangs mit einer Viggo-Kanüle der Vollständigkeit halber dargestellt. Dies ist dort nochmals explizit erwähnt. Die ECP-Behandlungen über die Viggo-Kanüle wurden aber bei allen anderen Auswertungen nicht berücksichtigt. In Durchschnittsberechnungen flossen diese Werte ebenfalls nicht ein.

## Zentralvenöser Zugang

### Demers-Katheter®

Der Demers-Katheter® (Bionic Medizintechnik GmbH, Friedrichsdorf, Deutschland) kann in kürzester Zeit implantiert werden und stellt einen sofort einsetzbaren Gefäßzugang für die Akutdialyse und andere extrakorporale Verfahren wie Blut- oder Plasmabehandlungen dar. Außerdem wird er als überbrückender oder permanenter Gefäßzugang für chronische Dialysepatienten eingesetzt. Er ist subkutan getunnelt und ist daher für den Langzeiteinsatz geeignet [5].

Der Zugang wird über die rechte Vena jugularis interna empfohlen. Sie wird entweder punktiert oder alternativ über eine kleine Strecke freipräpariert. Dann wird das proximale Katheterende über einen kleinen Schnitt in die Vene und bis in das obere Drittel des rechten Herzvorhofs vorgeschoben. Das distale Katheterende verläuft über eine längere Strecke unter der Haut. Im Bereich des oberen Brustkorbs wird es über einen kleinen Hautschnitt herausgeführt. Das Katheterende bleibt frei zugänglich und ist somit jederzeit für den Anschluss einer Kanüle bereit. In dem subkutanen Abschnitt ist der Demers-Katheter® von einer Dacron-Muffe umgeben. Das Dacron-Gewebe (Polyesterfasern) wächst in das Bindegewebe ein, fixiert dadurch den Katheter und schützt ihn vor Dislokationen. Außerdem wird so eine wirkungsvolle Keimbarriere hergestellt [5].

Die genauen Charakteristika wie Länge und Durchmesser konnten bei den Demers-Kathetern® nicht detailliert eruiert werden, da sie aufgrund anderer Indikationen bei den Patienten zu Beginn der ECP-Therapie bereits insertiert worden waren.

Bestand während der ECP-Therapie die Anlage eines Demers-Katheters® so wurde die ECP über diesen durchgeführt.

### Shaldon-Katheter

Der Shaldon-Katheter wird normalerweise zur kurzfristigen Dialyse oder bei akutem Nierenversagen eingesetzt.

Im Gegensatz zum Demers-Katheter<sup>®</sup> wird der Shaldon-Katheter direkt durch die Haut, bevorzugt in die Vena jugularis interna, gelegt und mittels eines Führungsdrahtes bis in den rechten Herzvorhof vorgeschoben (Seldinger-Technik). Da der Shaldon-Katheter keinen Hauttunnel zum Schutz vor Bakterien besitzt ist er nur für kurzfristige Anwendungen vorgesehen. Er sollte nicht länger als 28 Tage liegen, da das Risiko für eine Katheter-assoziierte Infektion sonst erheblich steigt [35].

Wenn während der ECP-Therapie bereits ein Shaldon-Katheter angelegt war, wurde die ECP über diesen Zugang durchgeführt um eine zusätzliche Punktion der Vene zu vermeiden. Es wurde allerdings kein Shaldon-Katheter explizit für die ECP gelegt.

Die genauen Charakteristika wie Länge und Durchmesser konnten bei den bereits insertierten Shaldon-Kathetern nicht eruiert werden.

### Hickman-Katheter

In dem Patientenkollektiv hatte nur Patient 7 einen Hickman-Katheter. Die ECP erfolgte immer nur über einen Schenkel, obwohl der Hickman-Katheter ein zweilumiges System darstellt. Die genauen Charakteristika wie Länge und Durchmesser konnten nicht festgestellt werden.

Der Hickman-Katheter ist genau wie der Demers-Katheter<sup>®</sup> subkutan getunnelt, besitzt eine Dacron-Manschette und ist daher ebenfalls zur Langzeitanlage geeignet [35].

## High-Flow Portkatheter-Systeme

Für die ECP wurden an der Universitätsklinik für Dermatologie und Allergologie, Ulm nur High-Flow Portkatheter-Systeme verwendet. Wenn konventionelle Portkatheter-Systeme bereits bestanden, versuchte man diese zu nutzen. Allerdings ist in Fachkreisen bekannt, dass konventionelle Portkatheter-Systeme für die ECP wenig geeignet sind. Daten konventioneller Portkatheter-Systeme wurden in der Studie nicht berücksichtigt.

An der Universitätsklinik für Dermatologie und Allergologie, Ulm wurden zuerst der Celsite<sup>®</sup> Access Port (B. Braun Melsungen AG, Melsungen, Deutschland) und ab Oktober 2012 der Smart Port<sup>®</sup> (AngioDynamics, New York, U.S.A.) in der ECP eingesetzt. Implantiert wurden sie in der Regel an der Klinik für Herz-, Thorax- und Gefäßchirurgie der Universität Ulm.

### Celsite<sup>®</sup> Access Port

Der Celsite<sup>®</sup> Access Port (B. Braun Melsungen AG, Melsungen, Deutschland) zeichnet sich durch seine Stromlinienform aus, die eine einfache Einführung und eine kleine Hauttasche ermöglicht. Die Portkammer besteht aus Titan, was biokompatibel ist und darüber hinaus das Ausstanzen von Partikeln durch Kanülen verhindert. Das große Silikonseptum verspricht eine längere Lebensdauer des Portkatheter-Systems [3].



**Abbildung 3: Celsite<sup>®</sup> Access Port (B. Braun Melsungen AG, Melsungen, Deutschland)**

Abdruck mit freundlicher Genehmigung von B. Braun Melsungen AG

### Smart Port<sup>®</sup>

Der Smart Port<sup>®</sup> (AngioDynamics, New York, U.S.A.) verspricht durch seine Vortex<sup>®</sup>-Technologie weniger Komplikationen, eine Reduktion der Okklusion von fast 75% im Vergleich zu konventionellen Portkatheter-Systemen und damit eine Senkung der Infektionsrate [43]. Grund dafür ist zum einen das spezielle Design der runden Portkammer ohne Totraum, wodurch es zu keiner Ansammlung von Rückständen kommt. Zum anderen ermöglicht der tangentielle Auslass eine Spülwirkung und damit eine gründliche Reinigung der Portkammer [2].



**Abbildung 4: Smart Port<sup>®</sup> (AngioDynamics, New York, U.S.A.)**

Image courtesy of AngioDynamics

**Tabelle 5: Technische Daten der High-Flow Portkatheter-Systeme, die an der Universitätsklinik für Dermatologie und Allergologie, Ulm bei der ECP zwischen 10/2011 und 01/2014 eingesetzt wurden.** ECP=extrakorporale Photopherese, ID=Innendurchmesser, AD=Außendurchmesser, F=French (medizinische Maßeinheit), ml= Milliliter, mm=Millimeter [2,3].

Portkatheter-System	Hersteller	Beschreibung	Typ	Material des Portgehäuses/ Katheters	Katheter			Port
					ID (mm)	AD (mm/F)	Länge (mm)	
<b>Celsite<sup>®</sup> Access Port</b>	B. Braun Melsungen AG (Melsungen, Deutschland)	PUR (high flow)	high flow ST301H	Titan/ Polysulfon	1,6	2,8/8,5	800	0,5
<b>Smart Port<sup>®</sup> CT mit Vortex<sup>®</sup> Technologie</b>	AngioDynamics (New York, U.S.A.)	separater Silikonkatheter mit ungefüllten Nahtlöchern	CT96STSD-NF	Titan/ Silikon FluoroMax <sup>®</sup>	1,6	3,2/9,6	660	0,7

## Portkanülen

Die ECP erfolgte bei allen Portkatheter-Systemen an der Universitätsklinik für Dermatologie und Allergologie, Ulm mit den SFN<sup>®</sup>-Portkanülen (PakuMed medical products gmbh, Essen, Deutschland). Es wurden standardmäßig die Portkanülen SFN 1320 verwendet. Ausnahmen stellten Patient 21 und Patient 49 dar, bei denen aufgrund der Tieflage des Portkatheter-Systems die lange Portkanüle (SFN 1125) verwendet werden musste. In der Auswertung wurde nicht zwischen den Portkanülen unterschieden.

Der Zugang zu dem Portkatheter-System wurde mittels Portkanüle immer am ersten ECP-Behandlungstag eines Zyklus geschaffen und verblieb bis zum nächsten Tag. Die Portkanüle wurde am zweiten Tag des ECP-Zyklus nach der Behandlung wieder entfernt.

**Tabelle 6:** Technische Daten der stanzfreien SFN<sup>®</sup>-Portkanülen (PakuMed medical products gmbh, Essen, Deutschland), die an der Universitätsklinik für Dermatologie und Allergologie, Ulm für die Punktion der Portkatheter-Systeme verwendet wurden [33]. Art. Nr.=Artikelnummer, mm=Millimeter.

Art. Nr.	Durchmesser (mm)	Länge (mm)	Gauge	Extras
SFN 1125	1.1	25	19	
SFN 1320	1.3	20	18	speziell zur Blutentnahme, Transfusion, Kontrastmittelinjektion, Apherese und Hochdruckinjektion

## 2.5 Photophere-segeräte

### 2.5.1 UVAR XTS<sup>®</sup>-Photophere-segerät der Firma Therakos

Das UVAR XTS<sup>®</sup>-Photophere-segerät der Firma Therakos, Inc. (West Chester, U.S.A.) ist das Photophere-segerät der zweiten Generation. An der Universitätsklinik für Dermatologie und Allergologie, Ulm wird die ECP mit dem THERAKOS<sup>™</sup> UVAR XTS<sup>®</sup>-Behandlungskit 125 ml (Artikelnummer XT125, Therakos, Inc., West Chester, U.S.A.) durchgeführt. Es ist gekennzeichnet durch das Fluid Logic Modul. Dort laufen die Infusionssysteme des Patienten und die

des Photopheresegeräts zusammen. Hier wird dem Vollblut des Patienten 0,9%ige Kochsalzlösung (Isotonische Kochsalzlösung Fresenius, Fresenius Kabi Deutschland GmbH) und Heparin (Heparin-Natrium Braun „Multi“ 10.000 I.E./ml, B. Braun Melsungen AG, Melsungen, Deutschland) zur Antikoagulation hinzugefügt. Die jeweilige Menge wird von dem Photopheresegerät selbst berechnet und dem Blut zugeführt. Nach dem Zentrifugieren wird der gewonnene Buffy Coat wieder in das Fluid Logic Modul geleitet. Das Plasma, die Erythrozyten und ein Teil der Thrombozyten werden am Ende eines Sammelzyklus dem Patienten wieder reinfundiert. In der Regel finden sechs, in Ausnahmefällen vier solcher Sammelzyklen statt. Dadurch wird das extrakorporale Volumen möglichst klein gehalten. Nach der Sammelphase hat man ausreichend Buffy Coat gewonnen, dem nun extrakorporal 8-MOP (UVADEX™ 20 Mikrogramm/ml, Johnson & Johnson Medical Ltd., New Brunswick, U.S.A.) hinzugefügt wird. Die applizierte Menge richtet sich nach dem Volumen des Buffy Coats:

Behandlungsvolumen Buffy Coat (ml) x 0,017 = Menge UVADEX™ (ml)

In der Photoaktivierungskammer erfolgt die Bestrahlung mit UV-A (1,5-2 J/cm<sup>2</sup>), der Buffy Coat wird anschließend dem Patienten zurückgeführt. Die Behandlungszeit beträgt nach Herstellerangaben ca. 3 Stunden [47].



**Abbildung 5: UVAR XTS®-Photopheresegerät (Therakos, Inc., West Chester, U.S.A.)**

Abdruck mit freundlicher Genehmigung des Klinikfotografen der Universitätsklinik für Dermatologie und Allergologie, Ulm

### 2.5.2 CELLEX<sup>®</sup>-Photopheresegerät der Firma Therakos

Das CELLEX<sup>®</sup>-Photopheresegerät (Therakos, Inc., West Chester, U.S.A.) ist das Nachfolgemodell des UVAR XTS<sup>®</sup>-Photopheresegeräts. An der Universitätsklinik für Dermatologie und Allergologie, Ulm wird die ECP mit dem THERAKOS<sup>™</sup> CELLEX<sup>®</sup>-Behandlungskit (Artikelnummer CLXECP, Therakos, Inc., West Chester, U.S.A.) betrieben. Es handelt sich um ein geschlossenes System mit sterilem Kreislauf, das ein vergleichbares reduziertes Risiko für Infektion, Kontamination und Reinfusionsfehler aufweist, wie das UVAR XTS<sup>®</sup>-Photopheresegerät. Die Behandlungszeit konnte jedoch laut Herstellerangaben von 3 auf 1,5 Stunden reduziert werden. Auch das extrakorporale Volumen ist kleiner, was eine geringere Belastung für den Kreislauf des Patienten bedeutet [47].

Das CELLEX<sup>®</sup>-Photopheresegerät wird mit den identischen Produkten wie das UVAR XTS<sup>®</sup>-Photopheresegerät betrieben.

Mit dem CELLEX<sup>®</sup>-Photopheresegerät ist sowohl das Einzelnadelverfahren als auch der Doppelnadelmodus möglich. Der Buffy Coat wird durch eine neue Separationstechnologie in einem kontinuierlichen Fluss gesammelt, das Plasma und die restlichen Zellen können entweder simultan (beim Doppelnadelmodus), oder intermittierend (beim Einzelnadelmodus) zurückgeführt werden. Der Doppelnadelmodus ermöglicht eine zusätzliche Zeitersparnis von ca. 30 Minuten [47].



**Abbildung 6: CELLEX<sup>®</sup>-Photopheresegerät (Therakos, Inc., West Chester, U.S.A.)**

Abdruck mit freundlicher Genehmigung des Klinikfotografen der Universitätsklinik für Dermatologie und Allergologie, Ulm

## 2.6 Datenerhebung und -auswertung

Allen 51 Patienten wurde eine Nummer zugeteilt, die nach Reihenfolge der Eingliederung in die Studie vergeben wurde.

In eine dem ECP-Personal vorliegende Tabelle wurde das Datum der ECP, der Zugang, die Kanüle, die Flussrate und das Photopheresegerät jeder einzelnen ECP-Behandlung mit der Patientennummer erfasst. Die Daten wurden stets von dem am jeweiligen Tag zuständigen ECP-Mitarbeiter/in erfasst. Ergänzend konnten die ECP-Protokolle herangezogen werden.

Die Flussraten wurden am Gerät von dem jeweiligen ECP-Mitarbeiter/in abgelesen. Unter der Flussrate versteht man die Geschwindigkeit des Blutflusses während der Entnahme des Blutes aus dem Körper in den jeweiligen Sammelzyklen. Die Flussraten, die während der Rückführung des Buffy Coats und der Erythrozyten erreicht wurden blieben unberücksichtigt. Es wurden die Flussraten der ersten drei Sammelzyklen beobachtet und der Mittelwert protokolliert. In den folgenden Sammelzyklen verhielten sich die Flussraten erfahrungsgemäß konstant. Dieses Verfahren geht mit einer gewissen Fehlerschwankungsbreite einher. Musste eine ECP-Behandlung aufgrund einer zu geringen Flussrate ( $<7$  ml/min) abgebrochen werden, dokumentierte man eine Flussrate von 0 ml/min (ECP-Abbruch).

Alle weiteren Daten der 51 Patienten, welche in die Datenauswertung miteinbezogen wurden, wie Alter, Geschlecht, Indikation zur ECP und ECP-Intervall wurden aus den Patientenakten entnommen.

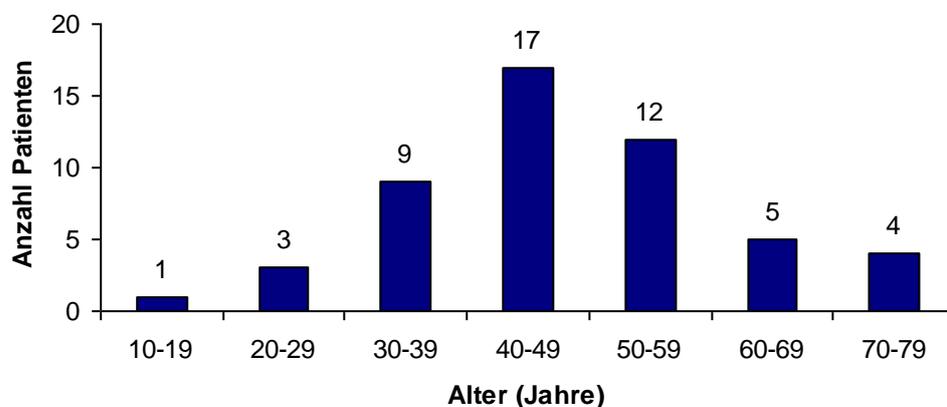
Die Daten wurden in Form von Excel-Tabellen angelegt und mittels deskriptiver Statistik ausgewertet. Die Auswertung erfolgte über Excel 2003 (Microsoft).

Es erfolgte eine biometrische Beratung durch das Institut für Epidemiologie und Medizinische Biometrie der Universität Ulm.

### 3. Ergebnisse

#### 3.1 Altersverteilung, Verteilung der Zugänge

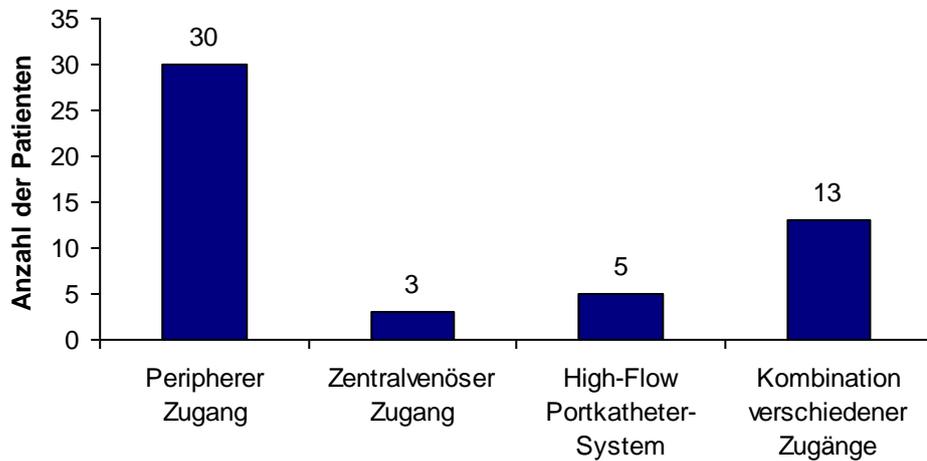
In dieser Studie wurden die Flussraten von 51 Patienten ausgewertet. Es handelte sich um 36 männliche und 15 weibliche Patienten. Das durchschnittliche Alter lag bei  $47,3 \pm 12,9$  Jahren. Abbildung 7 zeigt die Verteilung in Altersklassen.



**Abbildung 7:** Verteilung der Altersklassen der 51 ins Kollektiv eingeschlossenen Patienten, bei denen zwischen 10/2011 und 01/2014 an der Universitätsklinik für Dermatologie und Allergologie, Ulm eine ECP-Therapie durchgeführt wurde. ECP=extrakorporale Photopherese.

Die Verteilung der venösen Zugänge im Studienzeitraum zeigt Abbildung 8. Es wurden vier Gruppen nach den ECP-Zugangsarten unterschieden: Ausschließlich peripherer Zugang (30 Patienten), ausschließlich zentralvenöser Zugang (drei Patienten), ausschließlich High-Flow Portkatheter-System (fünf Patienten) und Kombination verschiedener Zugänge (13 Patienten). Patienten der Gruppe „Kombination verschiedener Zugänge“ hatten nicht ausschließlich eine ECP-Zugangsart, sondern eine Kombination aus peripherem Zugang, zentralvenösem Zugang und High-Flow Portkatheter-System. Aufgrund dieser Tatsache konnte die Auswertung nicht immer ausschließlich auf den Patient allein bezogen werden, sondern auch auf seinen ECP-Zugang. Ein Patient mit beispielsweise zwei Zugangsarten (peripherer Zugang und Celsite® Access Port) wurde sowohl als

„Patient mit peripherem Zugang“ also auch als „Patient mit Celsite<sup>®</sup> Access Port“ ausgewertet. Diese Patienten sind in den Abbildungen mit einem \* gekennzeichnet.



**Abbildung 8: Verteilung der ECP-Zugänge der 51 Patienten, bei denen zwischen 10/2011 und 01/2014 an der Universitätsklinik für Dermatologie und Allergologie, Ulm eine ECP-Therapie durchgeführt wurde.** Kombination verschiedener Zugänge=Kombination von peripherem Zugang, zentralvenösem Zugang und High-Flow Portkatheter-System, ECP=extrakorporale Photopherese.

### 3.2 Durchschnittliche Flussraten über den peripheren Zugang

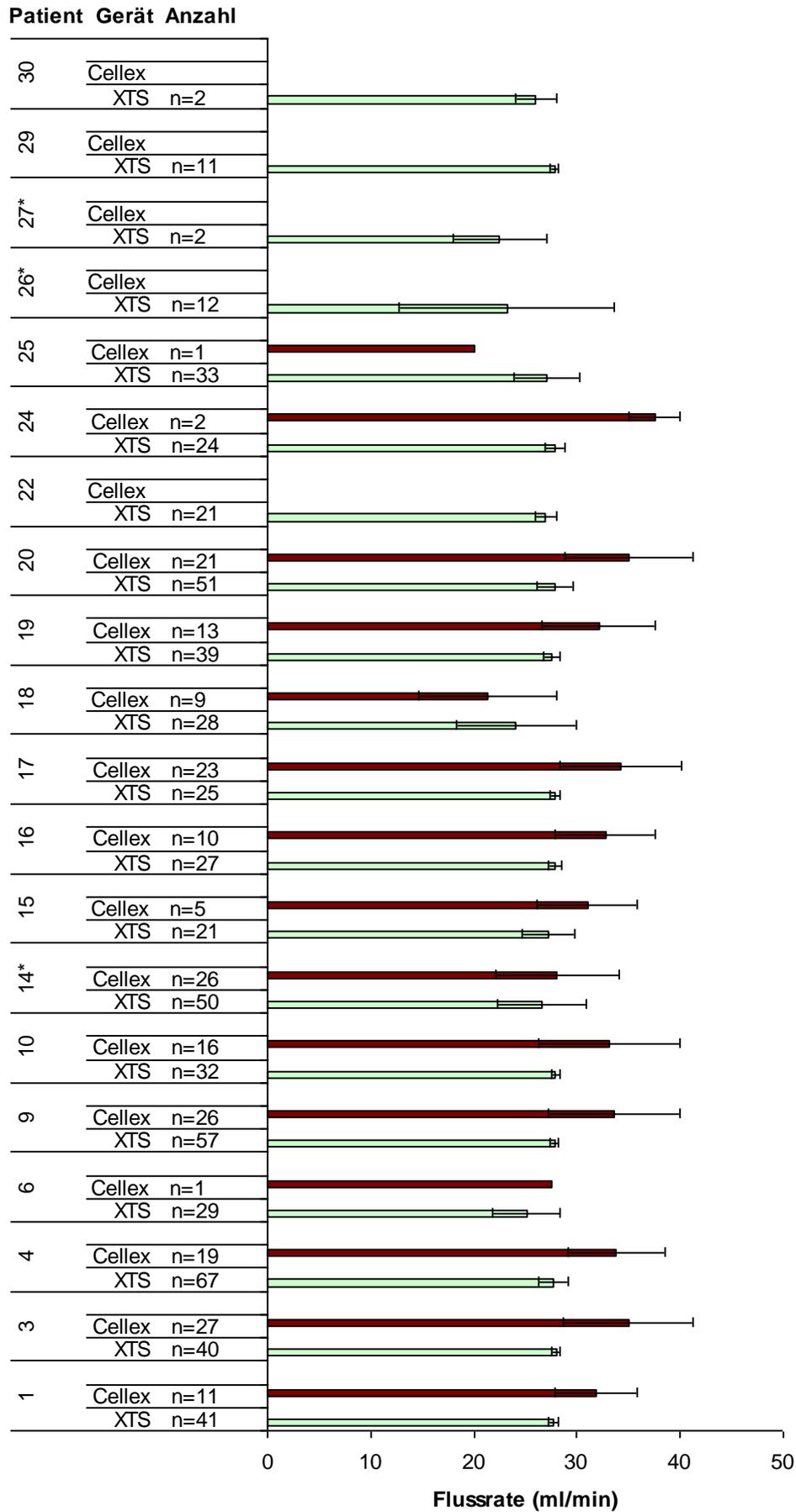
Ermittelt wurden die durchschnittlichen Flussraten der ECP von 39 Patienten mit peripherem Zugang. Davon hatten neun Patienten nicht ausschließlich einen peripheren Zugang. Die ECP-Behandlungen erfolgten über einen peripheren Zugang mit der 17G Dialysekanüle. ECP-Abbrüche aufgrund einer zu geringen Flussrate ( $<7$  ml/min) fanden mit dem UVAR XTS<sup>®</sup>-Photopheresegerät bei den Patienten 14, 18, 49 jeweils einmal, bei Patient 26 zweimal statt. Mit dem CELLEX<sup>®</sup>-Photopheresegerät kam es bei Patient 44 und 52 zu jeweils einem ECP-Abbruch. Ein ECP-Abbruch wurde mit einer Flussrate von 0 ml/min in die Durchschnittsberechnung einbezogen. Die Anzahl der ECP-Behandlungen pro Patient variierte sehr stark. In die Auswertung von Abbildung 9A wurden nur Patienten mit mindestens zwei ECP-Behandlungen eingeschlossen.

Die Flussraten lagen, mit Ausnahme von Patient 49, mit beiden Photopheresegeräten größtenteils zwischen 20 und 30 ml/min. In den meisten Fällen konnte mit dem CELLEX<sup>®</sup>-Photopheresegerät eine höhere Flussrate erreicht werden.

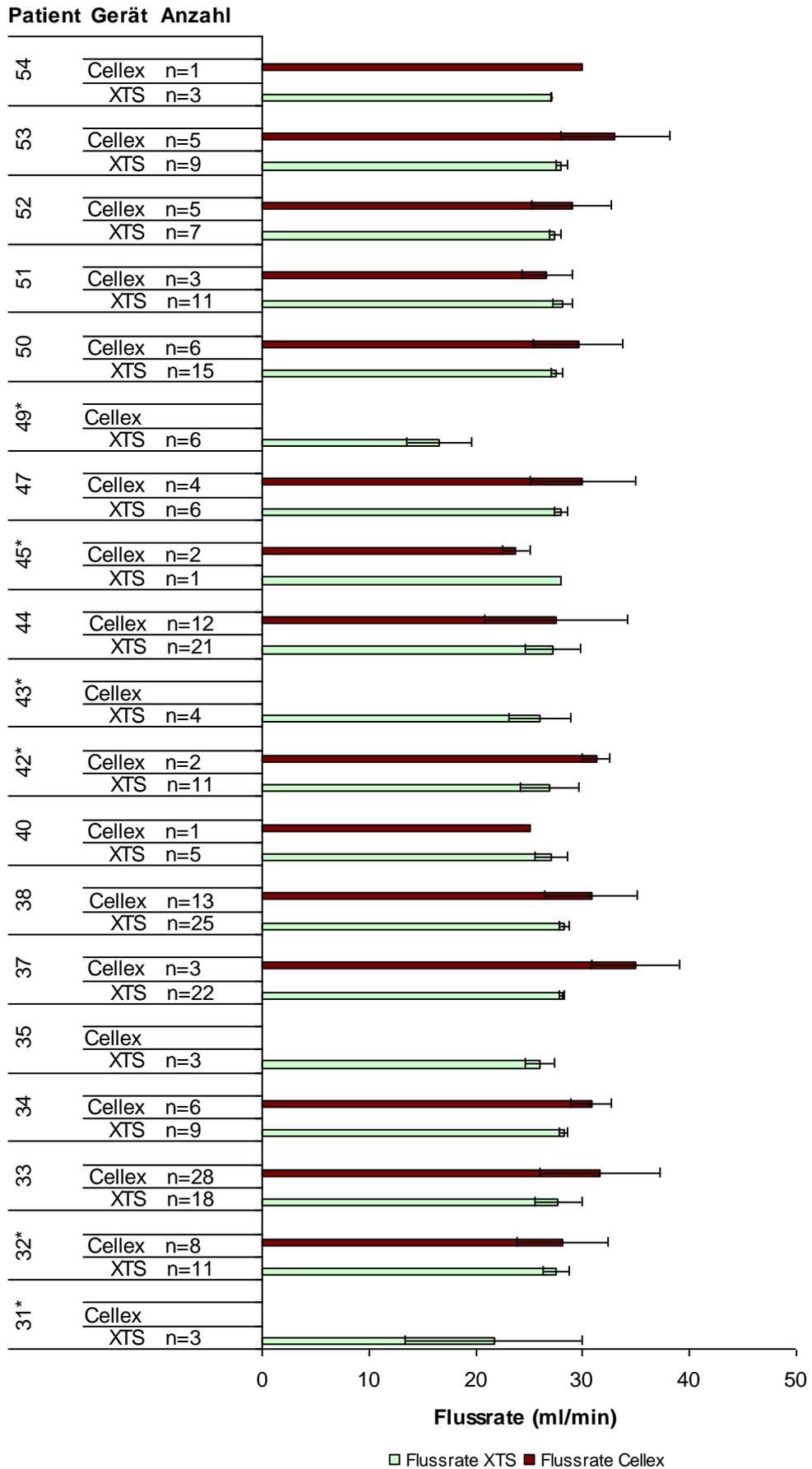
Abbildung 9B fasst die durchschnittlichen Flussraten der Patienten aus Abbildung 9A über den peripheren Zugang mit den jeweiligen Photopheresegeräten zusammen. Die durchschnittliche Flussrate mit dem UVAR XTS<sup>®</sup>-Photopheresegerät ( $n=39$  Patienten) lag bei  $26,7 \pm 2,3$  ml/min, die mit dem CELLEX<sup>®</sup>-Photopheresegerät ( $n=30$  Patienten) bei  $30,3 \pm 4,0$  ml/min.

Die Standardabweichung lag bei dem CELLEX<sup>®</sup>-Photopheresegerät mit 4,0 höher als bei dem UVAR XTS<sup>®</sup>-Photopheresegerät mit 2,3.

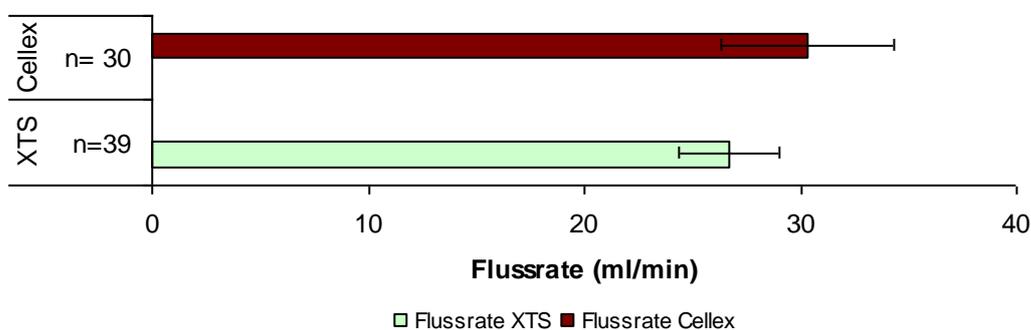
# Ergebnisse



# Ergebnisse



**Abbildung 9A: Durchschnittliche ECP-Flussraten von 39 Patienten über einen peripheren Zugang (Kubitalvene) mit einer 17G-Kanüle (Bionic Medizintechnik GmbH, Friedrichsdorf, Deutschland) an der Universitätsklinik für Dermatologie und Allergologie, Ulm (von 10/2011 bis 01/2014). Unterschieden wurden die beiden Photopheresegeräte UVAR XTS® und CELLEX® (Therakos, Inc., West Chester, U.S.A.), ECP-Abbrüche wurden mit einer Flussrate von 0 ml/min eingerechnet. n=Anzahl der ECP-Behandlungen bei einem Patient mit dem jeweiligen Photopheresegerät. Ausgewertet wurden nur Patienten mit mindestens zwei ECP-Behandlungen, ECP=extrakorporale Photopherese, Cellex=CELLEX® Photopheresegerät, XTS=UVAR XTS® Photopheresegerät, \*=Patient hat nicht ausschließlich einen peripheren Zugang, ml=Milliliter, min=Minute.**

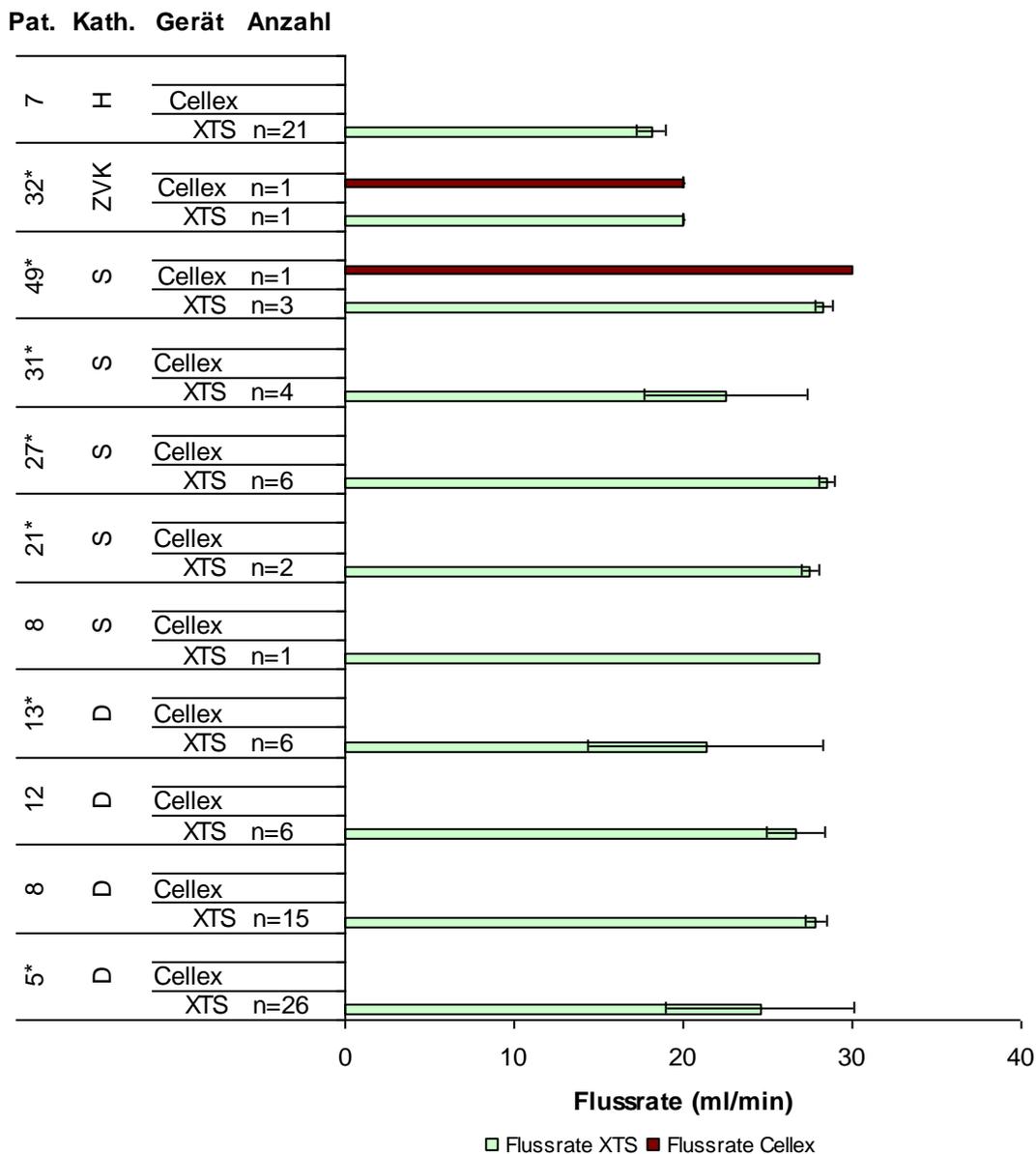


**Abbildung 9B: Durchschnittliche Flussraten der ECP über einen peripheren Zugang (Kubitalvene) mit einer 17G-Kanüle (Bionic Medizintechnik GmbH, Friedrichsdorf, Deutschland). Die ECP wurde mit den beiden Photopheresegeräten UVAR XTS® und CELLEX® (Therakos, Inc., West Chester, U.S.A.) an der Universitätsklinik für Dermatologie und Allergologie, Ulm (von 10/2011 bis 01/2014) durchgeführt. Von den Patienten wurde jeweils die durchschnittliche Flussrate mit dem entsprechenden Photopheresegerät berücksichtigt. ECP=extrakorporale Photopherese, Cellex=CELLEX® Photopheresegerät, XTS=UVAR XTS® Photopheresegerät, n=Anzahl der Patienten, ml=Milliliter, min=Minute.**

### 3.3 Durchschnittliche Flussraten über zentralvenöse Zugänge

Ermittelt wurden die durchschnittlichen Flussraten der ECP von elf Patienten mit verschiedenen zentralvenösen Zugängen (Abb.10). Bei Patient 5 musste die ECP mit dem UVAR XTS<sup>®</sup>-Photophoresegerät zweimalig abgebrochen werden, bei allen anderen Patienten konnte die ECP ohne Abbrüche durchgeführt werden. Ein ECP-Abbruch wurde mit einer Flussrate von 0 ml/min in die Durchschnittsberechnung einbezogen. Die Anzahl der ECP-Behandlungen pro Patient variierte sehr stark. Mit dem CELLEX<sup>®</sup>-Photophoresegerät konnten deutlich weniger Flussraten dokumentiert werden. Die Flussraten mit dem Demers-Katheter<sup>®</sup> (Bionic Medizintechnik GmbH Friedrichsdorf, Deutschland) lagen zwischen 21,3 und 27,9 ml/min. Es lagen nur Daten mit dem UVAR XTS<sup>®</sup>-Photophoresegerät vor. Die Flussraten mit dem Shaldon-Katheter lagen zwischen 22,5 und 28,3 ml/min mit dem UVAR XTS<sup>®</sup>-Photophoresegerät. Hier gab es nur einen einzigen Vergleichswert mit dem CELLEX<sup>®</sup>-Photophoresegerät. Diese Flussrate lag bei 30 ml/min. Ein Vergleich der beiden Photophoresegeräte war daher nicht möglich. Patient 8 hatte eine einzige ECP-Behandlung über den Shaldon-Katheter mit einer Flussrate von 28 ml/min. Die weiteren Behandlungen erfolgten über den Demers-Katheter<sup>®</sup> mit einer durchschnittlichen Flussrate von 27,9 ml/min (n=15). Die beiden Katheter werden in Abbildung 17 miteinander verglichen. Patient 7 hatte einen Hickman-Katheter, der mit einer durchschnittlichen Flussrate von 18,1 ml/min (n=21) mit dem UVAR XTS<sup>®</sup>-Photophoresegerät geringere Werte erbrachte als ein peripherer Zugang mit dem gleichen Gerät (im Durchschnitt 26,7 ml/min, n=39 Patienten, Abb. 9B). Patient 32 wurde über verschiedene Zugänge behandelt. Ein ECP-Zyklus erfolgte über einen zentralen Venenkatheter (ZVK). Die Flussrate betrug sowohl mit dem UVAR XTS<sup>®</sup>-Photophoresegerät als auch mit dem CELLEX<sup>®</sup>-Photophoresegerät 20 ml/min.

Zusammenfassend verlief die ECP über zentralvenöse Zugänge in den allermeisten Fällen komplikationslos. Die Flussraten lagen zwischen 18 und 28 ml/min.



**Abbildung 10: Durchschnittliche Flussraten der ECP über diverse zentralvenöse Zugänge von elf Patienten.** Die ECP wurde mit den beiden Photopheresegeräten UVAR XTS<sup>®</sup> und CELLEX<sup>®</sup> (Therakos, Inc., West Chester, U.S.A.) an der Universitätsklinik für Dermatologie und Allergologie, Ulm (von 10/2011 bis 01/2014) durchgeführt. ECP-Abbrüche wurden mit einer Flussrate von 0 ml/min eingerechnet. n=Anzahl der ECP-Behandlungen mit dem jeweiligen Gerät, ECP=extrakorporale Photopherese, Pat.=Patient, \*=Patient hat nicht ausschließlich einen zentralvenösen Zugang, Kath.=Katheter, D=Demers-Katheter<sup>®</sup>, S=Shaldon-Katheter, H=Hickman-Katheter, ZVK=zentraler Venenkatheter, Cellex=CELLEX<sup>®</sup> Photopheresegerät, XTS=UVAR XTS<sup>®</sup> Photopheresegerät, ml=Milliliter, min=Minute.

### 3.4 Durchschnittliche Flussraten über Portkatheter-Systeme

#### 3.4.1 Portkatheter-Systeme ohne ECP-Abbrüche

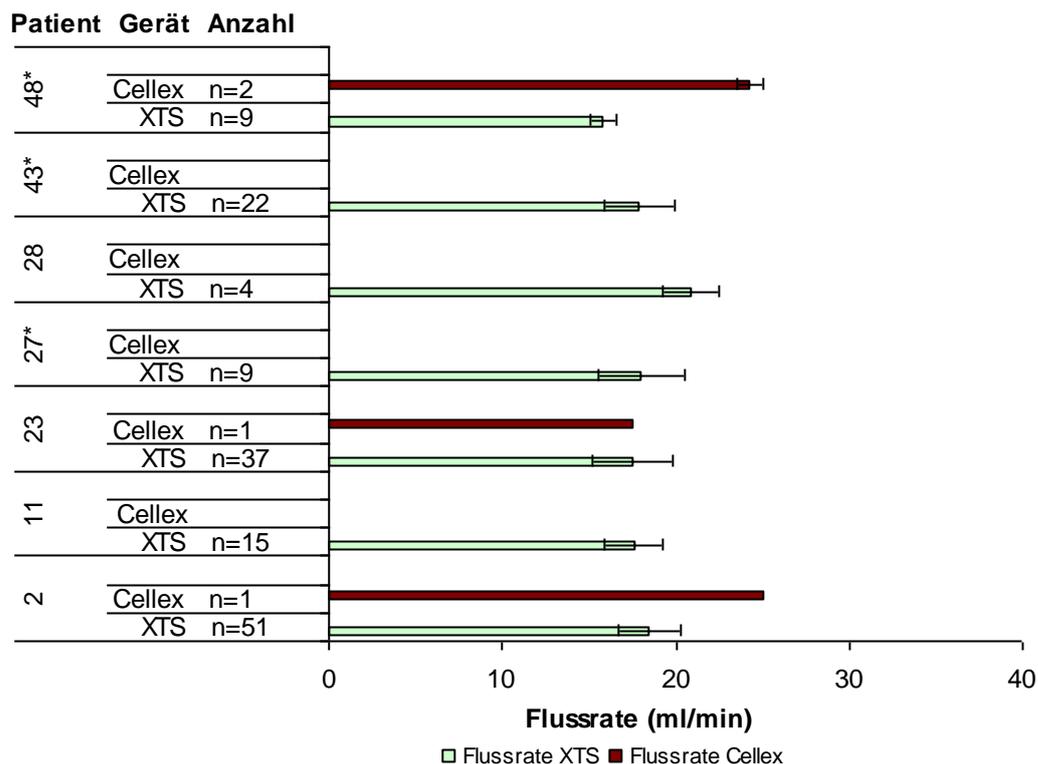
##### Celsite<sup>®</sup> Access Port

Betrachtet wurden sieben Patienten mit einem Celsite<sup>®</sup> Access Port. Es sollte keine Rolle spielen ob andere ECP-Zugänge vorausgingen oder folgten. Die Anzahl der durchgeführten ECP-Behandlungen pro Patient variierte sehr stark. Zusätzlich wurden mit dem CELLEX<sup>®</sup>-Photophoresegerät deutlich weniger Flussraten erfasst als mit dem UVAR XTS<sup>®</sup>-Photophoresegerät.

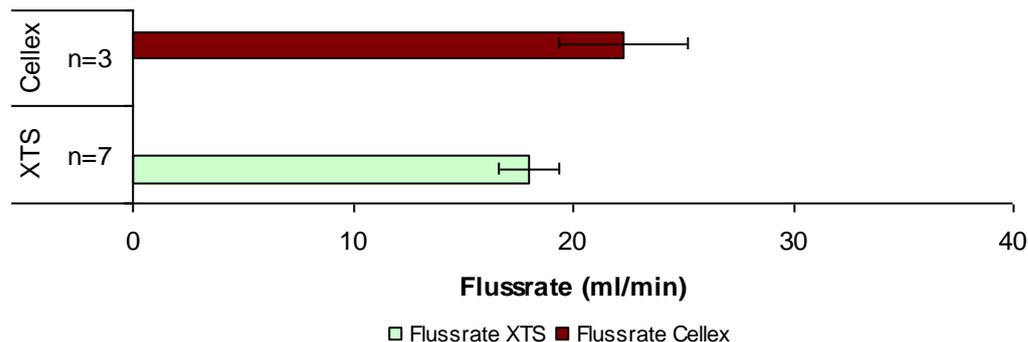
Bei den in Abbildung 11A einbezogenen Patienten konnten die ECP-Behandlungen ohne Abbrüche durchgeführt werden. Die Patienten, die mit Celsite<sup>®</sup> Access Ports ECP-Abbrüche hatten werden in Abbildung 15 gesondert betrachtet.

Mit dem UVAR XTS<sup>®</sup>-Photophoresegerät lagen die durchschnittlichen Flussraten zwischen 15,8 und 20,9 ml/min, mit dem CELLEX<sup>®</sup>-Photophoresegerät zwischen 17,5 und 25 ml/min.

In Abbildung 11B wurde das gleiche Patientenkollektiv wie in Abbildung 11A betrachtet. Es wurde der Mittelwert aus den durchschnittlichen Flussraten jedes Patienten mit dem jeweiligen Photophoresegerät ermittelt. Mit dem UVAR XTS<sup>®</sup>-Photophoresegerät konnte durchschnittlich eine Flussrate von  $18,0 \pm 1,4$  ml/min (n=7 Patienten), mit dem CELLEX<sup>®</sup>-Photophoresegerät eine von  $22,3 \pm 2,9$  ml/min (n=3 Patienten) erreicht werden. Die Anzahl der eingeschlossenen Patienten variierte sehr stark. Ein aussagekräftiger Vergleich der beiden Photophoresegeräte ist daher nicht möglich.

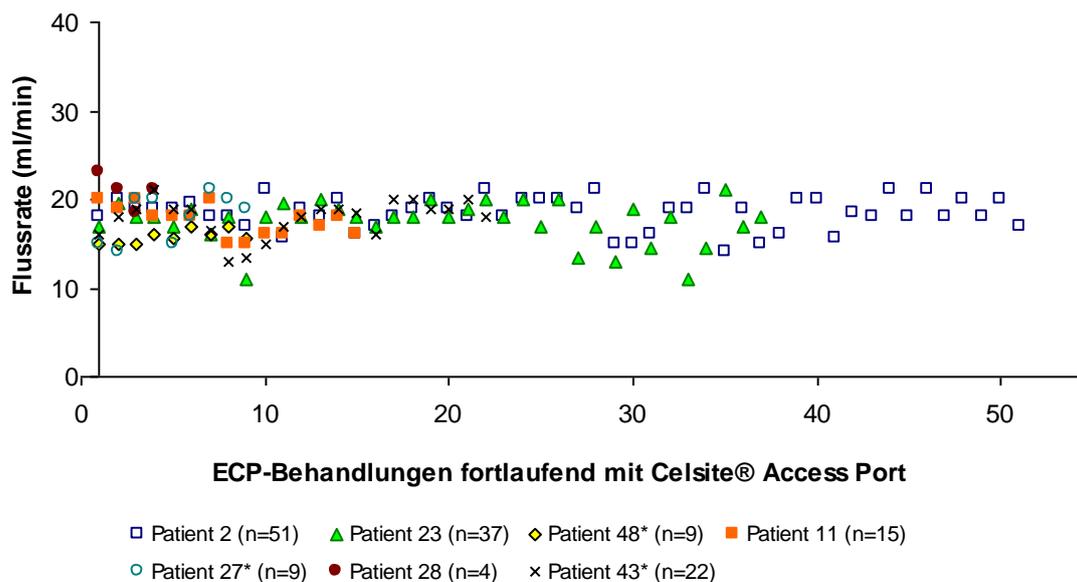


**Abbildung 11A: Durchschnittliche ECP-Flussraten von sieben Patienten ohne ECP-Abbrüche mit dem Celsite® Access Port (B. Braun Melsungen AG, Melsungen, Deutschland) und SFN®-Portkanülen (PakuMed medical products gmbh, Essen, Deutschland).** Die ECP wurde mit den beiden Photopheresegeräten UVAR XTS® und CELLEX® (Therakos, Inc., West Chester, U.S.A.) an der Universitätsklinik für Dermatologie und Allergologie, Ulm (von 10/2011 bis 01/2014) durchgeführt. \*=Patient hat nicht ausschließlich einen Celsite® Access Port als ECP-Zugang, ECP=extrakorporale Photopherese, Cellex=CELLEX® Photopheresegerät, XTS=UVAR XTS® Photopheresegerät n=Anzahl der ECP-Behandlungen mit dem jeweiligen Gerät, ml=Milliliter, min=Minute.



**Abbildung 11B: Durchschnittliche ECP-Flussraten ohne ECP-Abbrüche mit dem Celsite<sup>®</sup> Access Port (B. Braun Melsungen AG, Melsungen, Deutschland) und SFN<sup>®</sup>-Portkanülen (PakuMed medical products gmbh, Essen, Deutschland).** Die ECP wurde mit den beiden Photopheresegeräten UVAR XTS<sup>®</sup> und CELLEX<sup>®</sup> (Therakos, Inc., West Chester, U.S.A.) an der Universitätsklinik für Dermatologie und Allergologie, Ulm (von 10/2011 bis 01/2014) durchgeführt. n=Anzahl der Patienten, ECP=extrakorporale Photopherese, Cellex=CELLEX<sup>®</sup> Photopheresegerät, XTS=UVAR XTS<sup>®</sup> Photopheresegerät, ml=Milliliter, min=Minute.

Untersucht wurde auch, ob sich die Flussraten mit dem Celsite<sup>®</sup> Access Port im Zeitverlauf verändern. Dafür betrachtete man aus dem Patientenkollektiv von Abbildung 11A diejenigen Patienten, die mindestens vier ECP-Behandlungen abgeschlossen hatten. Abbildung 12 stellt den Verlauf der Flussraten bei den ECP-Behandlungen mit dem Celsite<sup>®</sup> Access Port und dem UVAR XTS<sup>®</sup>-Photopheresegerät dieser sieben ausgewählten Patienten dar. Die Flussraten mit dem CELLEX<sup>®</sup>-Photopheresegerät wurden nicht berücksichtigt, da zu wenig Daten existierten. Es wurde nicht berücksichtigt ob zwischen den ECP-Behandlungen mit dem Celsite<sup>®</sup> Access Port andere ECP-Zugänge genutzt wurden. Der dargestellte Verlauf muss daher nicht dem exakten zeitlichen Verlauf aller ECP-Behandlungen entsprechen. Bei den ausgewählten Patienten konnte die ECP ohne Abbrüche durchgeführt werden. Die meisten Flussraten lagen zwischen 14 und 21 ml/min. Es gab keine Ausreißer nach oben oder unten.



**Abbildung 12: Verlauf der ECP-Flussraten von sieben Patienten ohne ECP-Abbrüche mit dem Celsite® Access Port (B. Braun Melsungen AG, Melsungen, Deutschland) und SFN®-Portkanülen (PakuMed medical products gmbh, Essen, Deutschland). Die ECP erfolgte mit dem UVAR XTS®-Photopheresegerät (Therakos, Inc., West Chester, U.S.A.).** Durchgeführt an der Universitätsklinik für Dermatologie und Allergologie, Ulm (von 10/2011 bis 01/2014). Aus dem Patientenkollektiv der Celsite® Access Port-Patienten wurden nur diejenigen ohne ECP-Abbruch und mit mindestens vier ECP-Behandlungen berücksichtigt. \*=Patient hat nicht ausschließlich einen Celsite® Access Port als ECP-Zugang, ECP=extrakorporale Photopherese, n=Anzahl der ECP-Behandlungen mit dem UVAR XTS®-Photopheresegerät, ml=Milliliter, min=Minute.

### Smart Port®

Betrachtet wurden sieben Patienten mit einem Smart Port®. Die Anzahl der durchgeführten ECP-Behandlungen pro Patient variierte stark. Es sollte keine Rolle spielen ob andere ECP-Zugänge vorausgingen oder folgten.

Bei den in Abbildung 13A eingeschlossenen Patienten konnte die ECP ohne Abbrüche durchgeführt werden. Der Patient, der mit einem Smart Port® Probleme in Form von ECP-Abbrüchen hatte wurde in Abbildung 16 gesondert betrachtet.

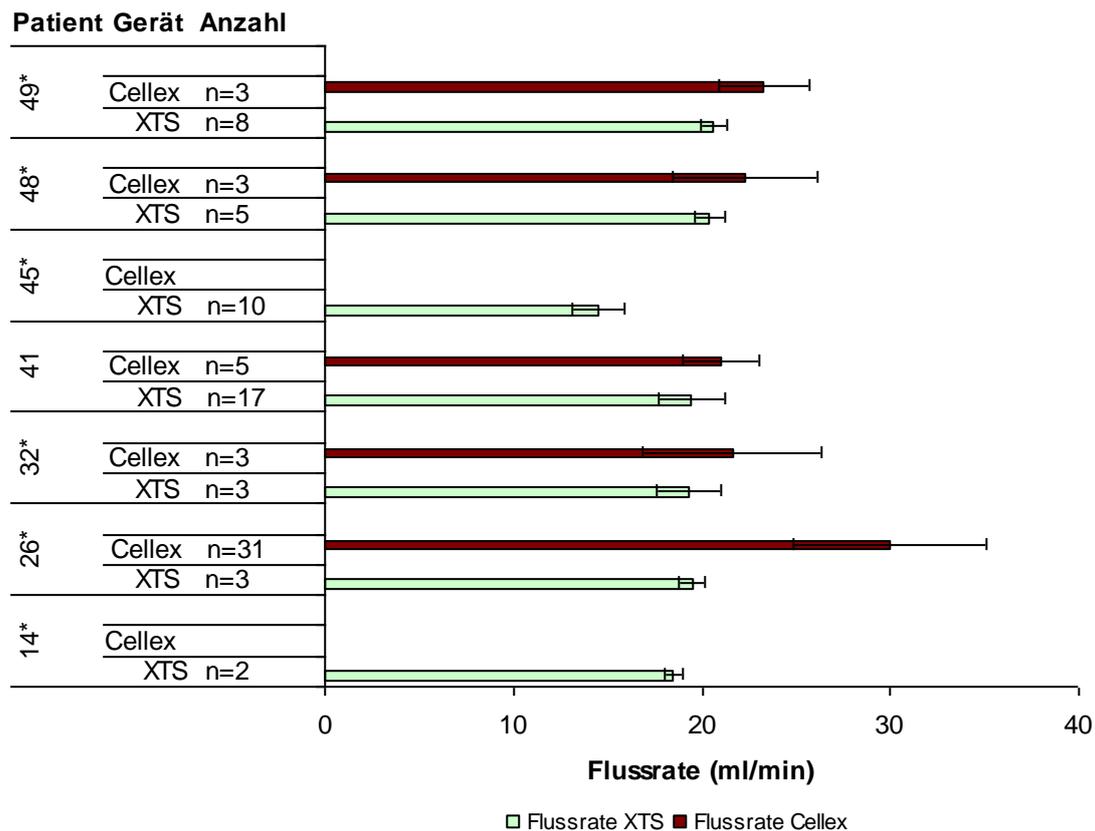
Ein Sonderfall stellte zusätzlich Patient 41 dar: Dieser Patient hatte insgesamt drei Smart Ports®. Die ersten beiden Systeme infizierten sich und mussten explantiert werden. Die Flussraten des dritten Smart Ports®, der komplikationslos genutzt werden konnte, wurden in die Abbildungen 13A und 13B einbezogen.

Mit dem UVAR XTS®-Photopheresegerät lagen die durchschnittlichen Flussraten der Patienten zwischen 14,5 und 20,6 ml/min, mit dem CELLEX®-

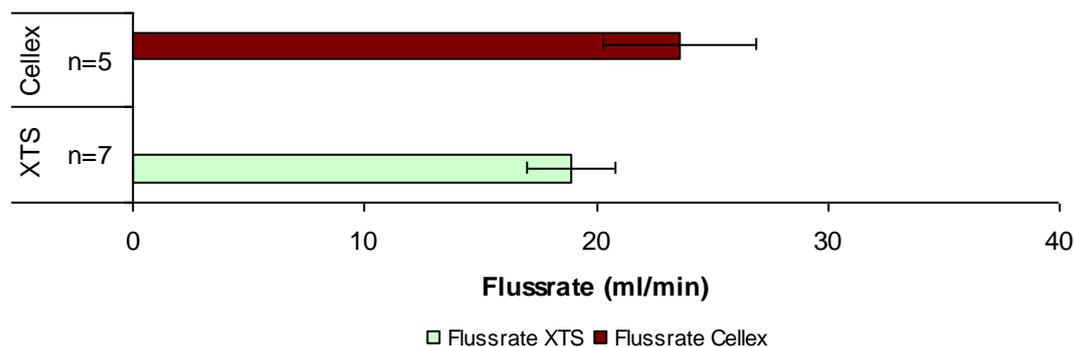
Photophere-segerät zwischen 21,0 und 30,0 ml/min. Bei den in Abbildung 13A betrachteten Patienten wurde mit dem CELLEX<sup>®</sup>-Photophere-segerät immer eine etwas höhere Flussrate bei der ECP erreicht. Bei Patient 26 fanden die ECP-Behandlungen am häufigsten mit dem CELLEX<sup>®</sup>-Photophere-segerät statt (n=31). Dabei wurde im Durchschnitt eine Flussrate von  $30,0 \pm 5,1$  ml/min erreicht.

In Abbildung 13B wurde der Mittelwert aus den in Abbildung 13A ermittelten durchschnittlichen Flussraten der Patienten mit dem jeweiligen Photophere-segerät berechnet. Die durchschnittliche Flussrate mit dem UVAR XTS<sup>®</sup>-Photophere-segerät lag bei  $18,9 \pm 1,9$  ml/min (n=7 Patienten), mit dem CELLEX<sup>®</sup>-Photophere-segerät bei  $23,6 \pm 3,3$  ml/min (n=5 Patienten). Die Anzahl der berücksichtigten Patienten war nicht gleich.

Der Smart Port<sup>®</sup> erreichte im Durchschnitt mit dem UVAR XTS<sup>®</sup>-Photophere-segerät ( $18,9 \pm 1,9$  ml/min, Abbildung 13B) geringere Flussraten als der periphere Zugang mit dem UVAR XTS<sup>®</sup>-Photophere-segerät ( $26,7 \pm 2,3$  ml/min, Abbildung 9B). Die durchschnittliche Flussrate mit dem CELLEX<sup>®</sup>-Photophere-segerät über den Smart Port<sup>®</sup> ( $23,6 \pm 3,3$  ml/min, Abbildung 13B) lag ebenfalls unterhalb der durchschnittlichen Flussrate über den peripheren Zugang mit dem CELLEX<sup>®</sup>-Photophere-segerät ( $30,3 \pm 4$  ml/min, Abbildung 9B).



**Abbildung 13A: Durchschnittliche ECP-Flussraten von sieben Patienten ohne ECP-Abbrüche mit dem Smart Port® (AngioDynamics, New York, U.S.A.) mit SFN®-Portkanülen (PakuMed medical products gmbh, Essen, Deutschland).** Die ECP wurde mit den beiden Photophereseegeräten UVAR XTS® und CELLEX® (Therakos, Inc., West Chester, U.S.A.) an der Universitätsklinik für Dermatologie und Allergologie, Ulm (von 10/2011 bis 01/2014) durchgeführt. Bei Patient 41 wurde nur der dritte Smart Port® berücksichtigt. \*=Patient hat nicht ausschließlich einen Smart Port® als ECP-Zugang, ECP=extrakorporale Photopherese, n=Anzahl der ECP-Behandlungen mit dem jeweiligen Gerät, Cellex=CELLEX® Photophereseegerät, XTS=UVAR XTS® Photophereseegerät, ml=Milliliter, min=Minute.



**Abbildung 13B: Durchschnittliche ECP-Flussraten ohne ECP-Abbrüche mit dem Smart Port® (AngioDynamics, New York, U.S.A.) mit SFN®-Portkanülen (PakuMed medical products gmbh, Essen, Deutschland).** Die ECP wurde mit den beiden Photopheresegeräten UVAR XTS® und CELLEX® (Therakos, Inc., West Chester, U.S.A.) an der Universitätsklinik für Dermatologie und Allergologie, Ulm (von 10/2011 bis 01/2014) durchgeführt. ECP=extrakorporale Photopherese, n=Anzahl der Patienten, Cellex=CELLEX® Photopheresegerät, XTS=UVAR XTS® Photopheresegerät, ml=Milliliter, min=Minute.

Im Folgenden wurde untersucht, ob sich die Flussraten mit dem Smart Port® im Zeitverlauf verändern. Dafür suchte man aus dem Patientenkollektiv der Smart Port®-Patienten diejenigen ohne ECP-Abbrüche und mit mindestens vier ECP-Behandlungen mit dem jeweiligen Photopheresegerät aus. Es wurde nicht berücksichtigt ob zwischen den ECP-Behandlungen mit dem Smart Port® andere ECP-Zugänge genutzt wurden. Außerdem wechselte immer wieder das Photopheresegerät, da aufgrund des klinischen Ablaufs die Verteilung an den Photopheresegeräten zufällig geschah. Der dargestellte Verlauf muss daher nicht dem exakten zeitlichen Verlauf aller ECP-Behandlungen entsprechen.

In Abbildung 14A wurden nur die Flussraten mit dem UVAR XTS®-Photopheresegerät berücksichtigt. Gezeigt werden die Flussraten des Smart Ports® im zeitlichen Verlauf. Die Anzahl der durchgeführten ECP-Behandlungen pro Patient variierte.

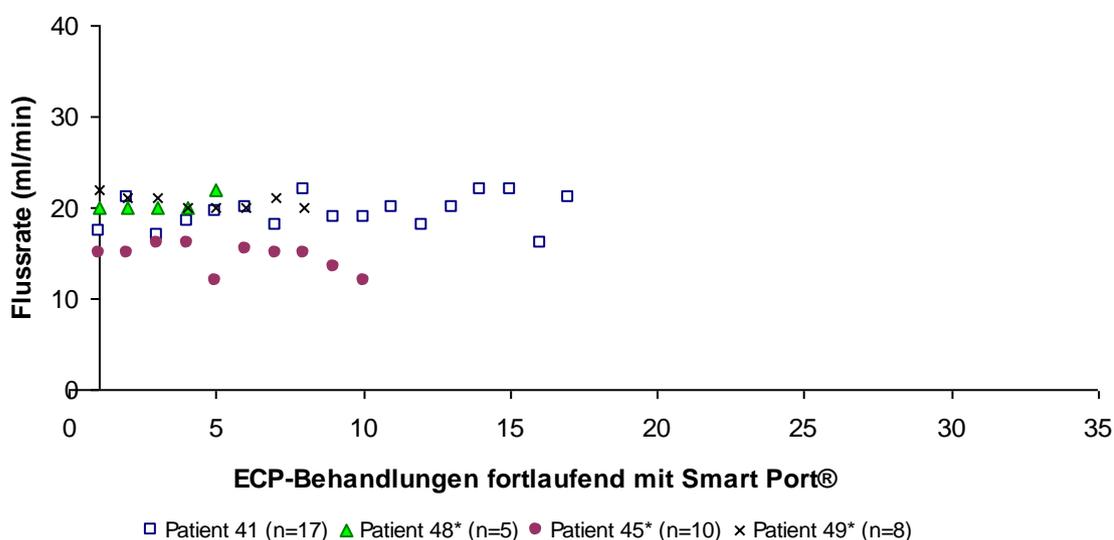
Die meisten Flussraten lagen kontinuierlich zwischen 15 und 22 ml/min. Patient 45 hatte zum Teil auch niedrigere Flussraten (12 ml/min).

In Abbildung 14B wurden nur die Flussraten mit dem CELLEX®-Photopheresegerät berücksichtigt. Diese Abbildung zeigt ebenfalls den Verlauf der Flussraten bei den ECP-Behandlungen mit dem Smart Port®.

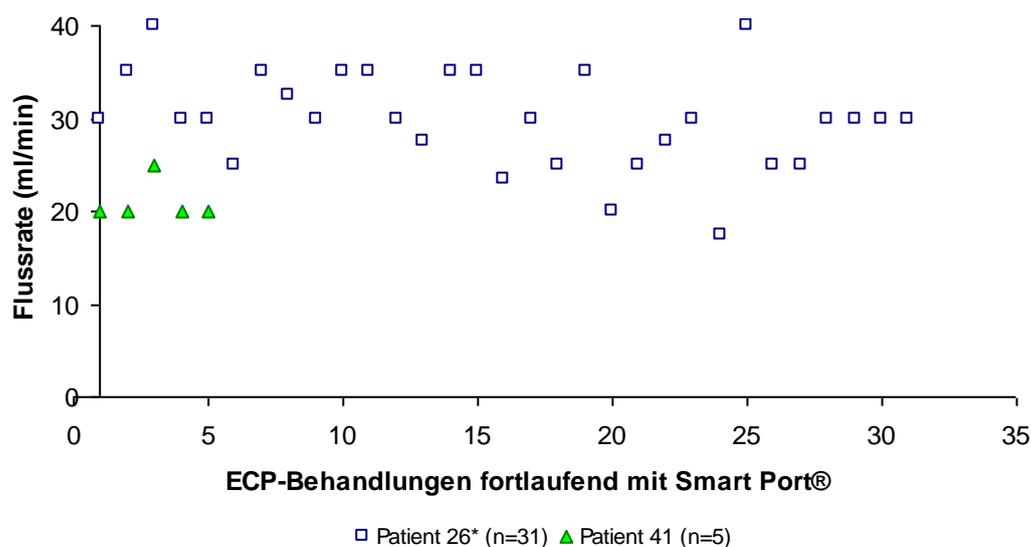
Es gab nur zwei Patienten, die mindestens vier ECP-Behandlungen mit dem CELLEX®-Photopheresegerät abgeschlossen hatten. Patient 41 (grün, n=5) hatte

über den Smart Port<sup>®</sup> bei insgesamt vier ECP-Behandlungen eine Flussrate von 20 ml/min, bei einer weiteren eine von 25 ml/min.

Patient 26 (blau, n=31) erreichte über den Smart Port<sup>®</sup> deutlich höhere Flussraten von bis zu 40 ml/min. Es zeigten sich aber auch größere Schwankungen der Flussraten, denn die niedrigste Flussrate lag bei 17,5 ml/min. Die meisten Flussraten lagen zwischen 25 und 35 ml/min. Bei den letzten vier ECP-Behandlungen über den Smart Port<sup>®</sup> pendelte sich die Flussrate bei 30 ml/min ein. Zusammenfassend zeigten sich beim Smart Port<sup>®</sup> mit dem CELLEX<sup>®</sup>-Photophoresegerät deutlich höhere Flussraten als mit dem UVAR XTS<sup>®</sup>-Photophoresegerät, aber auch größere Schwankungen.



**Abbildung 14A:** Verlauf der ECP-Flussraten von vier Patienten ohne ECP-Abbrüche mit dem Smart Port<sup>®</sup> (AngioDynamics, New York, U.S.A.) und SFN<sup>®</sup>-Portkanülen (PakuMed medical products gmbh, Essen, Deutschland). Die ECP erfolgte mit dem UVAR XTS<sup>®</sup>-Photophoresegerät (Therakos, Inc., West Chester, U.S.A.). Durchgeführt an der Universitätsklinik für Dermatologie und Allergologie, Ulm (von 10/2011 bis 01/2014). Aus dem Patientenkollektiv der Smart Port<sup>®</sup>-Patienten wurden nur diejenigen ohne ECP-Abbruch und mit mindestens vier ECP-Behandlungen berücksichtigt. \*=Patient hat nicht ausschließlich einen Smart Port<sup>®</sup> als ECP-Zugang, ECP=extrakorporale Photophorese, n=Anzahl der ECP-Behandlungen mit dem UVAR XTS<sup>®</sup>-Photophoresegerät, ml=Milliliter, min=Minute.



**Abbildung 14B:** Verlauf der ECP-Flussraten von zwei Patienten ohne ECP-Abbrüche mit dem Smart Port® (AngioDynamics, New York, U.S.A.) und SFN®-Portkanülen (PakuMed medical products gmbh, Essen, Deutschland). Die ECP erfolgte mit dem CELLEX®-Photophoresegerät (Therakos, Inc., West Chester, U.S.A.). Durchgeführt an der Universitätsklinik für Dermatologie und Allergologie, Ulm (von 10/2011 bis 01/2014). Aus dem Patientenkollektiv der Smart Port®-Patienten wurden nur diejenigen ohne ECP-Abbruch und mit mindestens vier ECP-Behandlungen berücksichtigt. \*=Patient hat nicht ausschließlich einen Smart Port® als ECP-Zugang, ECP=extrakorporale Photophorese, n=Anzahl der ECP-Behandlungen mit dem CELLEX®-Photophoresegerät, ml=Milliliter, min=Minute.

### 3.4.2 Portkatheter-Systeme mit ECP-Abbrüchen

#### Aufschlüsselung von einzelnen Verläufen

##### Celsite® Access Port

Betrachtet wurden in Abbildung 15 nur die Celsite® Access Ports, mit welchen die ECP-Behandlung mehrmals abgebrochen werden musste. Von einem ECP-Abbruch spricht man, wenn aufgrund einer zu niedrigen Flussrate (<7 ml/min) die ECP-Behandlung abgebrochen werden musste.

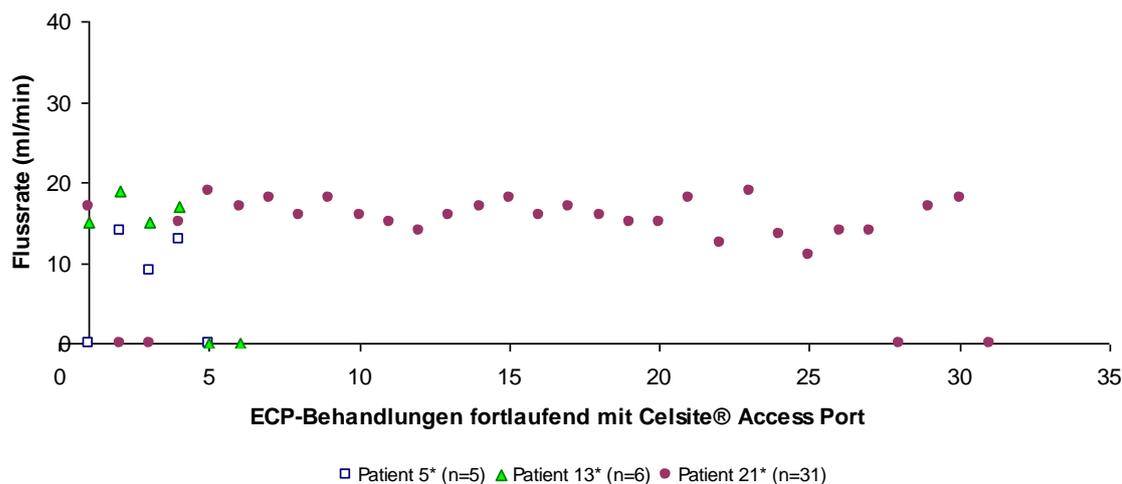
Dargestellt wurden Patienten mit mindestens vier ECP-Behandlungen. Patient 26 (in Abb. 15 nicht dargestellt) hatte nur drei ECP-Behandlungen, davon ein ECP-Abbruch. Bei den drei dargestellten Patienten wurde die ECP mit dem UVAR XTS®-Photophoresegerät durchgeführt. Für eine Auswertung mit dem CELLEX®-Photophoresegerät lagen zu wenig Daten vor. Es wurde nicht berücksichtigt ob zwischen den ECP-Behandlungen mit dem Celsite® Access Port andere ECP-

Zugänge genutzt wurden. Außerdem wechselte immer wieder das Photophoresegerät, da aufgrund des klinischen Ablaufs die Verteilung an den Photophoresegeräten zufällig geschah. Der dargestellte Verlauf muss daher nicht dem exakten zeitlichen Verlauf aller ECP-Behandlungen entsprechen.

Patient 5 (blau, n=5) bekam aufgrund eines Verschlusses seines Demers-Katheters<sup>®</sup> den Celsite<sup>®</sup> Access Port implantiert. Mit dem Celsite<sup>®</sup> Access Port musste die erste ECP-Behandlung abgebrochen werden, in Abbildung 15 durch die Flussrate 0 ml/min dargestellt. Durch umfangreiches Spülen des Ports mit NaCl-Lösung und heparinierter Kochsalzlösung konnte die ECP an den folgenden drei Terminen mit dem Celsite<sup>®</sup> Access Port mit Flussraten zwischen 14 und 9 ml/min durchgeführt werden. Bei der fünften ECP-Behandlung musste die ECP wieder abgebrochen werden. Die ECP-Therapie wurde im Folgenden eingestellt.

Bei Patient 13 (grün, n=6) startete die ECP mit dem Celsite<sup>®</sup> Access Port zunächst gut. Die Flussraten lagen zwischen 15 und 19 ml/min. Die fünfte und sechste ECP-Behandlung mit dem Celsite<sup>®</sup> Access Port mussten abgebrochen werden. Patient 13 wird mit seinen verschiedenen Zugängen in Abbildung 18A nochmals separat dargestellt.

Patient 21 hatte zu Beginn der Datenerhebung einen Shaldon-Katheter, der aufgrund einer Infektion entfernt werden musste. Daraufhin wurde ein Celsite<sup>®</sup> Access Port implantiert, der aufgrund einer Portsepsis sogleich wieder explantiert werden musste, sodass dieser gar nicht in der ECP eingesetzt werden konnte. Wenig später wurde erneut ein Celsite<sup>®</sup> Access Port implantiert (violett, n=31). Dieser erreichte bei der ersten ECP-Behandlung Flussraten von 17 ml/min, die folgenden zwei Behandlungen mussten abgebrochen werden. Daraufhin wurde die ECP für 14 Monate unterbrochen. Danach konnte die ECP über einen längeren Zeitraum erfolgreich mit demselben noch implantierten Celsite<sup>®</sup> Access Port fortgeführt werden. Zwischen dem erneuten Start der ECP (vierte ECP-Behandlung) und der 27. ECP-Behandlung lagen die Flussraten zwischen 19 und 11 ml/min, im Durchschnitt bei 15,8 ml/min. Bei der 28. und 31. ECP-Behandlung mit dem Celsite<sup>®</sup> Access Port traten Probleme in Form von ECP-Abbrüchen auf (Flussrate 0 ml/min). Die ECP-Behandlung musste wieder unterbrochen werden.



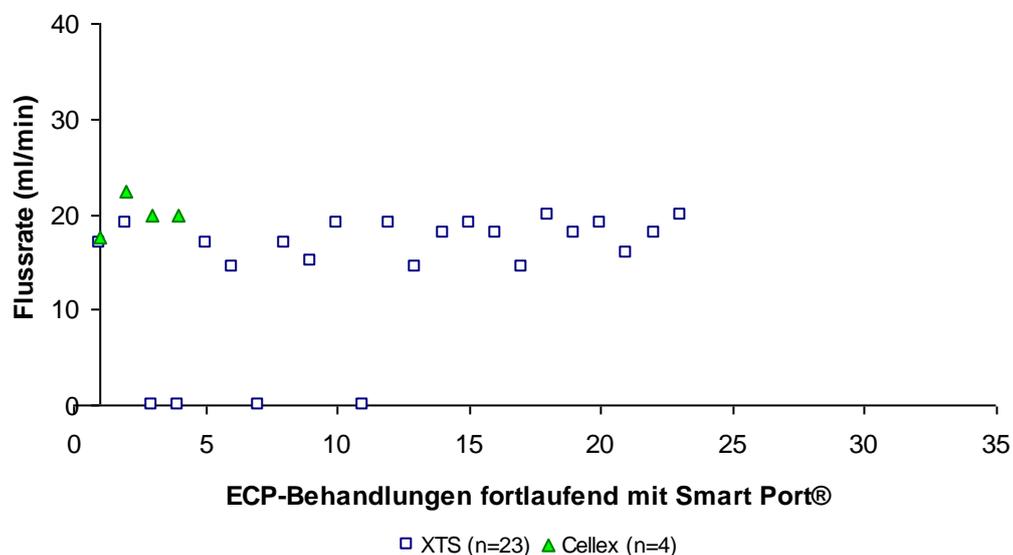
**Abbildung 15: Schwankungen der ECP-Flussraten über einen längeren Behandlungszeitraum bei ausgewählten Patienten mit komplikationsbehaftetem Verlauf und mindestens vier ECP-Behandlungen. Zugang über den Celsite® Access Port (B. Braun Melsungen AG, Melsungen, Deutschland) mit SFN®-Portkanülen (PakuMed medical products gmbh, Essen, Deutschland). Die ECP erfolgte mit dem UVAR XTS®-Photophoresegerät (Therakos, Inc., West Chester, U.S.A.). Durchgeführt an der Universitätsklinik für Dermatologie und Allergologie, Ulm (von 10/2011 bis 01/2014). Ein ECP-Abbruch ist durch die Flussrate 0 ml/min gekennzeichnet. \*=Patient hat nicht ausschließlich einen Celsite® Access Port als ECP-Zugang, ECP=extrakorporale Photophorese, n=Anzahl der ECP-Behandlungen mit dem UVAR XTS®-Photophoresegerät, ml=Milliliter, min=Minute.**

## Smart Port®

Komplikationen mit dem Smart Port® gab es bei den Patienten 41 und 42. Bei Patient 41 (nicht in Abb. 16 dargestellt) musste der Smart Port® zweimalig explantiert werden. Der erste Smart Port® konnte nur einmalig in der ECP eingesetzt werden, dann kam es zur Portsepsis. Es folgte die Explantation des Portkatheter-Systems und die Anlage eines neuen Smart Ports®. Dieser erreichte bei der ersten ECP-Behandlung eine Flussrate von 20 ml/min, bei der zweiten Behandlung kam es zum ECP-Abbruch. Es wurde erneut eine Portinfektion mit *Staphylococcus aureus* diagnostiziert. Auch dieser Smart Port® musste explantiert werden. Erst der dritte Smart Port®, der implantiert wurde, konnte bei Patient 41 in der ECP erfolgreich eingesetzt werden. Die Flussraten des dritten Smart Ports® wurden in die Rubrik „Smart Port® ohne Probleme“ eingeordnet und in die entsprechenden Abbildungen einbezogen. Da von den beiden ersten Smart Ports® zu wenig Flussraten existieren, wurden sie nicht in Abbildung 16 dargestellt.

Die ECP-Abbrüche der beiden ersten Smart Ports<sup>®</sup> von Patient 41 wurden in den Tabellen 8A und 8B erfasst.

Der andere Patient mit Komplikationen war Patient 42. Er wird in Abbildung 16 dargestellt. Die beiden Photopheresegeräte wurden unterschieden. Es wurde nicht berücksichtigt ob zwischen den ECP-Behandlungen mit dem Smart Port<sup>®</sup> andere ECP-Zugänge genutzt wurden. Außerdem wechselte immer wieder das Photopheresegerät aufgrund des klinischen Ablaufs, was in Abbildung 16 bezogen auf die zeitliche Abfolge unberücksichtigt blieb. Mit dem CELLEX<sup>®</sup>-Photopheresegerät (grün, n=4) gab es keine ECP-Abbrüche, die Flussrate lag durchschnittlich bei 20 ml/min. Mit dem UVAR XTS<sup>®</sup>-Photopheresegerät kam es insgesamt vier Mal zu ECP-Abbrüchen. Nach einer gewissen Zeit schien die ECP über den Smart Port<sup>®</sup> mit Flussraten zwischen 14,5 und 20 ml/min stabil durchführbar zu sein. Der genaue zeitliche Ablauf der ECP-Behandlungen von Patient 42 mit seinen verschiedenen Zugängen wird in Abbildung 18C nochmals verdeutlicht.



**Abbildung 16: Schwankungen der ECP-Flussraten bei Patient 42. Zugang über den Smart Port<sup>®</sup> (AngioDynamics, New York, U.S.A.) mit SFN<sup>®</sup>-Portkanülen (PakuMed medical products gmbh, Essen, Deutschland).** Die ECP wurde mit den beiden Photopheresegeräten UVAR XTS<sup>®</sup> und CELLEX<sup>®</sup> (Therakos, Inc., West Chester, U.S.A.) an der Universitätsklinik für Dermatologie und Allergologie, Ulm (von 10/2011 bis 01/2014) durchgeführt. Ein ECP-Abbruch ist durch die Flussrate 0 ml/min gekennzeichnet. ECP=extrakorporale Photopherese, n=Anzahl der ECP-Behandlungen mit dem jeweiligen Gerät, Cellex=CELLEX<sup>®</sup> Photopheresegerät, XTS=UVAR XTS<sup>®</sup> Photopheresegerät, ml=Milliliter, min=Minute.

### 3.4.3 Explantationen der beiden High-Flow Portkatheter-Systeme

An der Universitätsklinik für Dermatologie und Allergologie, Ulm wurden insgesamt zwölf Celsite® Access Ports und zehn Smart Ports® für die ECP genutzt.

Die zwölf Celsite® Access Ports verteilten sich auf elf Patienten, das bedeutet bei einem Patienten wurde ein Celsite® Access Port explantiert und nochmals ein neuer Celsite® Access Port implantiert. Insgesamt wurden drei Celsite® Access Ports explantiert, das entspricht 25% der implantierten (Tabelle 7A). Die Gründe für die Explantationen waren Portsepsis mit Staphylococcus aureus, anatomische Fehllage und Koagel in der Portkammer.

Die zehn Smart Ports® verteilten sich auf acht Patienten. Dabei musste bei einem Patient zweimalig der Smart Port® wieder explantiert werden. Das bedeutet 20% der für die ECP genutzten Smart Ports® mussten explantiert werden (Tabelle 7A). Der Grund war in beiden Fällen eine Portsepsis mit Staphylococcus aureus.

Tabelle 7B zeigt die Verteilung der Portkatheter-Explantationen bezogen auf die Patienten.

**Tabelle 7A: Eingesetzte und explantierte Celsite® Access Ports und Smart Ports® im Vergleich.** Untersucht wurden die im Rahmen der ECP eingesetzten Portkatheter-Systeme derjenigen Patienten, bei denen zwischen 10/2011 und 01/2014 eine ECP-Behandlung an der Universitätsklinik für Dermatologie und Allergologie, Ulm durchgeführt wurde. Celsite Port=Celsite® Access Port (B. Braun Melsungen AG, Melsungen, Deutschland), Smart Port=Smart Port® (AngioDynamics, New York, U.S.A.), n=Anzahl, %=Prozent.

Anzahl:	Celsite Port	Smart Port
genutzter Portkatheter-Systeme	12	10
Patienten mit Portkatheter-Systemen	11	8
explantierter Portkatheter-Systeme (n)	3	2
explantierter Portkatheter-Systeme (%)	25	20

**Tabelle 7B: Portkatheter-Explantationen bezogen auf die Patienten mit Celsite® Access Port und Smart Port®.** Untersucht wurden die im Rahmen der ECP eingesetzten Portkatheter-Systeme derjenigen Patienten, bei denen zwischen 10/2011 und 01/2014 eine ECP-Behandlung an der Universitätsklinik für Dermatologie und Allergologie, Ulm durchgeführt wurde. Celsite Port=Celsite® Access Port (B. Braun Melsungen AG, Melsungen, Deutschland), Smart Port=Smart Port® (AngioDynamics, New York, U.S.A.), \*=Einem Patienten wurde ein Celsite® Access Port explantiert und ein neuer Celsite® Access Port implantiert; er wurde als Patient mit Portkatheter-Explantation erfasst.

Anzahl der Portkatheter-Explantationen	Anzahl der Patienten mit Portkatheter-Systemen	
	Celsite Port	Smart Port
0	8	7
1	3*	0
2	0	1
>2	0	0

### 3.4 Zuverlässigkeit der verschiedenen ECP-Zugänge

Die Tabellen 8A und 8B erfassen die Anzahl der ECP-Abbrüche bei den fünf häufigsten Zugängen der ECP an der Universitätsklinik für Dermatologie und Allergologie, Ulm. Einbezogen wurden alle ECP-Behandlungen von allen Patienten mit den jeweiligen Zugängen, unabhängig davon, ob ein Patient ausschließlich einen ECP-Zugang oder eine Kombination verschiedener ECP-Zugänge hatte. Das bedeutet ein Patient mit beispielsweise einem peripheren Zugang und einem Celsite® Access Port ist sowohl ein „Patient mit peripherem Zugang“ als auch ein „Patient mit Celsite® Access Port“. Die angewendeten Photophoresegeräte wurden nicht unterschieden. Die Verteilung der Patienten auf die verschiedenen ECP-Zugänge sowie die Anzahl der ECP-Behandlungen pro Patient mit dem jeweiligen Zugang variierte stark. Zu einem ECP-Abbruch kam es wenn die Flussrate unter 7 ml/min lag und daher die ECP-Behandlung aufgrund der zu niedrigen Flussrate abgebrochen werden musste.

Die meisten ECP-Abbrüche zeigte der Celsite® Access Port mit insgesamt neun ECP-Abbrüchen, die sich auf vier von elf Patienten mit einem Celsite® Access Port verteilten (Tabelle 8A). Davon hatte ein Patient vier ECP-Abbrüche, zwei Patienten zwei ECP-Abbrüche und ein Patient einen ECP-Abbruch im Verlauf der

ECP-Behandlungen mit dem Celsite<sup>®</sup> Access Port (Tabelle 8B). Bezogen auf die Gesamtzahl aller ECP-Behandlungen mit dem Celsite<sup>®</sup> Access Port (n=198) mussten 4,5% der ECP-Behandlungen abgebrochen werden. Insgesamt wurden zwölf Celsite<sup>®</sup> Access Ports bei elf Patienten implantiert. Mit dem Smart Port<sup>®</sup> kam es zu insgesamt fünf ECP-Abbrüchen, davon hatte ein Patient vier ECP-Abbrüche und ein Patient einen ECP-Abbruch. Bezogen auf alle ECP-Behandlungen mit dem Smart Port<sup>®</sup> (n=123) mussten 4,1% der ECP-Behandlungen abgebrochen werden. Dem Patient mit einem ECP-Abbruch musste insgesamt der Smart Port<sup>®</sup> zweimalig explantiert werden. Der erste Smart Port<sup>®</sup> konnte nur einmalig in der ECP eingesetzt werden. Der zweite Smart Port<sup>®</sup> des Patienten hatte den in der Tabelle 8B genannten einen ECP-Abbruch, der dritte Smart Port<sup>®</sup> konnte komplikationslos in der ECP-Behandlung eingesetzt werden. Die Flussraten dieses dritten Smart Ports<sup>®</sup> werden in Abbildung 14A und 14B einbezogen. Da es bei diesem Patienten aber einen ECP-Abbruch mit dem zweiten Smart Port<sup>®</sup> gab, ist er als Patient mit einem ECP-Abbruch erfasst und daher mit \* gekennzeichnet. Insgesamt wurden zehn Smart Ports<sup>®</sup> bei acht Patienten implantiert. Die Explantationen der High-Flow Portkatheter-Systeme werden in den Tabellen 7A und 7B gesondert betrachtet.

Mit dem peripheren Zugang kam es zu insgesamt sieben ECP-Abbrüchen, die sich auf sechs von 40 Patienten verteilten. Bei fünf Patienten kam es jeweils zu einem ECP-Abbruch, bei einem Patienten zu zwei ECP-Abbrüchen. Betrachtet man die Gesamtzahl der ECP-Behandlungen über den peripheren Zugang (n=1115) kam es bei 0,6% der Behandlungen zum ECP-Abbruch.

Mit dem Shaldon-Katheter konnte die ECP-Behandlung bei allen fünf Patienten immer abgeschlossen werden. Der Demers-Katheter<sup>®</sup> verzeichnet zwei ECP-Abbrüche bei einem von vier Patienten. Das bedeutet, bezogen auf die Gesamtzahl der ECP-Behandlungen mit dem Demers-Katheter<sup>®</sup> (n=55), dass 3,6% der Behandlungen abgebrochen werden mussten.

Vergleicht man den peripheren Zugang mit den High-Flow Portkatheter-Systemen indem man die Anzahl der Patienten mit ECP-Abbrüchen auf die Gesamtzahl der Patienten mit dem jeweiligen ECP-Zugang bezieht, schneidet der periphere Zugang besser ab als die High-Flow Portkatheter-Systeme.

Zusammengefasst musste mit den High-Flow Portkatheter-Systemen die ECP bei mehr Patienten – bezogen auf die Gesamtzahl der Patienten mit dem jeweiligen Zugang – abgebrochen werden als mit dem peripheren Zugang. Außerdem war die Anzahl der ECP-Abbrüche pro Patient bei den High-Flow Portkatheter-Systemen höher als bei dem peripheren Zugang. Mit den hier verwendeten High-Flow Portkatheter-Systemen konnte die Zuverlässigkeit des peripheren Zugangs nicht erreicht werden.

**Tabelle 8A: Zuverlässigkeit der an der Universitätsklinik für Dermatologie und Allergologie, Ulm am häufigsten verwendeten venösen Zugänge für die ECP (von 10/2011 bis 01/2014).** Es wurde nicht unterschieden mit welchem Photophoresegerät (UVAR XTS<sup>®</sup> oder CELLEX<sup>®</sup> (Therakos, Inc., West Chester, U.S.A.)) der ECP-Abbruch stattfand. Zu einem ECP-Abbruch kam es bei Flussraten unter 7 ml/min. \*=Ein Patient hatte drei Smart Ports<sup>®</sup>, von denen es mit einem Smart Port<sup>®</sup> zum ECP-Abbruch kam; er wurde als Patient mit ECP-Abbruch erfasst. ECP=extrakorporale Photophorese, Celsite Port=Celsite<sup>®</sup> Access Port (B. Braun Melsungen AG, Melsungen, Deutschland), Smart Port=Smart Port<sup>®</sup> (AngioDynamics, New York, U.S.A.), Demers=Demers-Katheter<sup>®</sup> (Bionic Medizintechnik GmbH Friedrichsdorf, Deutschland), Shaldon=Shaldon-Katheter, n=Anzahl, %=Prozent.

Anzahl:	Celsite Port	Smart Port	peripherer Zugang	Shaldon	Demers
Patienten mit ECP-Abbrüchen	4	2*	6	0	1
aller abgebrochenen ECP-Behandlungen (n)	9	5	7	0	2
aller abgebrochenen ECP-Behandlungen (%)	4,5	4,1	0,6	0,0	3,6

**Tabelle 8B: Anzahl der ECP-Abbrüche bezogen auf die Patienten mit den an der Universitätsklinik für Dermatologie und Allergologie, Ulm am häufigsten verwendeten venösen Zugängen für die ECP (von 10/2011 bis 01/2014).** Es wurde nicht unterschieden mit welchem Photopheresegerät (UVAR XTS<sup>®</sup> oder CELLEX<sup>®</sup> (Therakos, Inc., West Chester, U.S.A.)) der ECP-Abbruch stattfand. Zu einem ECP-Abbruch kam es bei Flussraten unter 7 ml/min. Es wurden alle ECP-Abbrüche pro Patient gegebenenfalls mit mehreren ECP-Zugängen gezählt. Es wurden alle Patientendaten, die diese fünf Zugänge betreffen, einbezogen (peripher nur mit 17G-Kanüle). ECP=extrakorporale Photopherese, Celsite Port=Celsite<sup>®</sup> Access Port (B. Braun Melsungen AG, Melsungen, Deutschland), Smart Port=Smart Port<sup>®</sup> (AngioDynamics, New York, U.S.A.), Demers=Demers-Katheter<sup>®</sup> (Bionic Medizintechnik GmbH Friedrichsdorf, Deutschland), Shaldon=Shaldon-Katheter, \*=Ein Patient hatte drei Smart Ports<sup>®</sup>, von denen es mit einem Smart Port<sup>®</sup> zum ECP-Abbruch kam; er wurde als Patient mit ECP-Abbruch erfasst.

Anzahl ECP-Abbrüche	Anzahl der Patienten mit:				
	Celsite Port	Smart Port	peripherem Zugang	Shaldon	Demers
0	7	6	34	5	3
1	1	1*	5	0	0
2	2	0	1	0	1
3	0	0	0	0	0
4	1	1	0	0	0
>4	0	0	0	0	0

### 3.5 Übersicht über die durchschnittlichen Flussraten

In Abbildung 17 wurden die durchschnittlichen Flussraten der fünf Zugangssysteme verglichen, die im Rahmen dieser Studie am häufigsten verwendet wurden. Es wurde der Mittelwert aus allen vorliegenden Flussraten, unabhängig davon wie viele ECP-Behandlungen mit dem entsprechenden Zugang durchgeführt wurden, gebildet und daraus die Standardabweichung abgeleitet. ECP-Abbrüche wurden mit einer Flussrate von 0 ml/min einbezogen.

Im Gegensatz zu den Abbildungen 9B, 11B und 13B wurde der Mittelwert nicht aus den durchschnittlichen Flussraten jedes Patienten sondern aus den Werten der einzelnen ECP-Behandlungen berechnet. Folglich ist die Anzahl n in Abbildung 17 immer die Anzahl der ECP-Behandlungen und nicht die Anzahl der Patienten.

Ein peripherer Zugang ermöglichte mit dem CELLEX<sup>®</sup>-Photopheresegerät eine durchschnittliche Flussrate von  $31,5 \pm 6,8$  ml/min (n=311) und lag damit an erster Stelle (Abb.17). Mit dem UVAR XTS<sup>®</sup>-Photopheresegerät konnte über einen

peripheren Zugang im Durchschnitt eine Flussrate von  $27,2 \pm 3,0$  ml/min (n=804) erreicht werden.

Versucht man diese Flussraten mit den Werten des Celsite<sup>®</sup> Access Ports zu vergleichen, stellt sich heraus, dass die durchschnittliche Flussrate mit dem CELLEX<sup>®</sup>-Photophoresegerät von  $18,7 \pm 6,3$  ml/min (n=6) deutlich kleiner ist als die entsprechende durchschnittliche Flussrate über einen peripheren Zugang. Die durchschnittliche Flussrate des Celsite<sup>®</sup> Access Ports mit dem CELLEX<sup>®</sup>-Photophoresegerät ist allerdings aufgrund der geringen Anzahl an ECP-Behandlungen wenig aussagekräftig. Die durchschnittliche Flussrate des Celsite<sup>®</sup> Access Port betrug mit dem UVAR XTS<sup>®</sup>-Photophoresegerät  $16,8 \pm 4,4$  ml/min (n=192), die des peripheren Zugangs dagegen  $27,2 \pm 3,0$  ml/min (n=804). Die Photophoresegeräte schienen beim Celsite<sup>®</sup> Access Port kaum einen Einfluss auf die durchschnittliche Flussrate zu nehmen. Die Flussraten waren mit beiden Geräten ähnlich hoch.

Im Vergleich erreichte man über den Smart Port<sup>®</sup> im Durchschnitt Flussraten von  $17,1 \pm 5,2$  ml/min mit dem UVAR XTS<sup>®</sup>-Photophoresegerät (n=73) und  $26,7 \pm 6,1$  ml/min mit dem CELLEX<sup>®</sup>-Photophoresegerät (n=50). Verglichen mit Abbildung 13B ist der Wert mit dem CELLEX<sup>®</sup>-Photophoresegerät höher, da ein Patient über einen langen Zeitraum konstant gute Flussraten erreichte und die einzelnen Flussraten in Abbildung 17 schwerer gewichtet werden.

Vergleicht man die beiden Portkatheter-Systeme in Bezug auf das UVAR XTS<sup>®</sup>-Photophoresegerät, waren keine großen Unterschiede bei den durchschnittlichen Flussraten erkennbar. Der Smart Port<sup>®</sup> unterliegt mit seiner durchschnittlichen Flussrate mit dem UVAR XTS<sup>®</sup>-Photophoresegerät ebenfalls dem peripheren Zugang. Mit dem CELLEX<sup>®</sup>-Photophoresegerät erbrachte der Smart Port<sup>®</sup> tendenziell bessere Flussraten als der Celsite<sup>®</sup> Access Port. Unter Berücksichtigung der patientenbezogenen Auswertung der durchschnittlichen Flussrate (Abb. 13B) muss dieser Unterschied allerdings mit Vorsicht betrachtet werden.

Die Flussrate mit einem Shaldon-Katheter und dem CELLEX<sup>®</sup>-Photophoresegerät beruhte nur auf einer einzigen ECP-Behandlung und ist damit nicht aussagekräftig. Mit dem UVAR XTS<sup>®</sup>-Photophoresegerät wurde im Durchschnitt eine Flussrate von  $26,8 \pm 3,5$  ml/min (n=16) erreicht. Bezogen auf das UVAR

XTS<sup>®</sup>-Photophoresegerät ist die Flussrate mit dem peripheren Zugang vergleichbar.

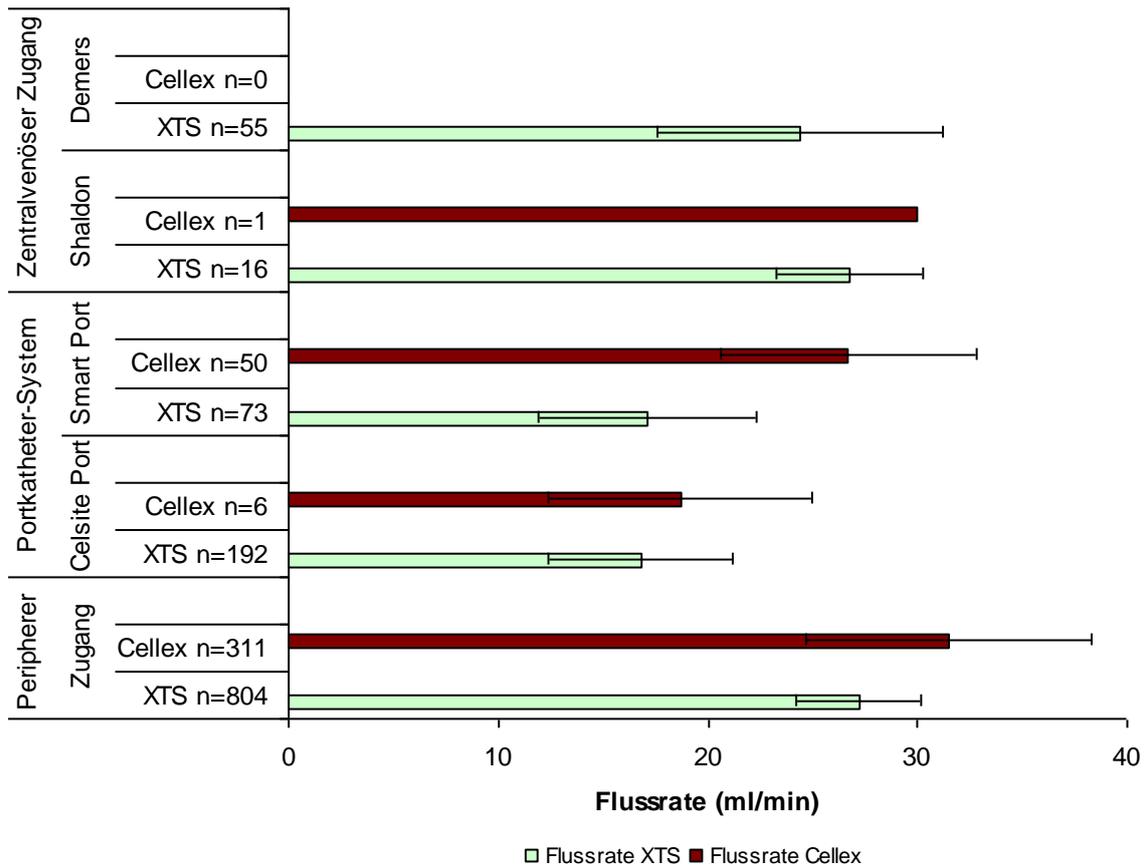
Der Demers-Katheter<sup>®</sup> erreichte mit dem UVAR XTS<sup>®</sup>-Photophoresegerät eine durchschnittliche Flussrate von  $24,4 \pm 6,8$  ml/min (n=55). Er liegt damit etwas hinter dem Shaldon-Katheter. Selbst wenn man die zwei ECP-Abbrüche mit dem Demers-Katheter<sup>®</sup> nicht in die Durchschnittsberechnung einbezieht, war die durchschnittliche Flussrate etwa 1 ml/min niedriger als mit dem Shaldon-Katheter. Mit dem CELLEX<sup>®</sup>-Photophoresegerät lagen keine Flussraten vor.

Zusammenfassend erbrachten die beiden High-Flow Portkatheter-Systeme mit dem UVAR XTS<sup>®</sup>-Photophoresegerät ähnlich hohe Flussraten, die aber nicht an die des peripheren Zugangs heranreichen.

Mit dem Smart Port<sup>®</sup> konnte man in Verbindung mit dem CELLEX<sup>®</sup>-Photophoresegerät tendenziell höhere Flussraten erreichen als mit dem Celsite<sup>®</sup> Access Port.

Mit dem UVAR XTS<sup>®</sup>-Photophoresegerät ließen sich über den Shaldon-Katheter vergleichbar hohe Flussraten erreichen wie über den peripheren Zugang. Der Demers-Katheter<sup>®</sup> erbrachte etwas niedrigere Flussraten als der Shaldon-Katheter.

Tendenziell konnten mit dem CELLEX<sup>®</sup>-Photophoresegerät höhere Flussraten erzielt werden als mit dem UVAR XTS<sup>®</sup>-Photophoresegerät.

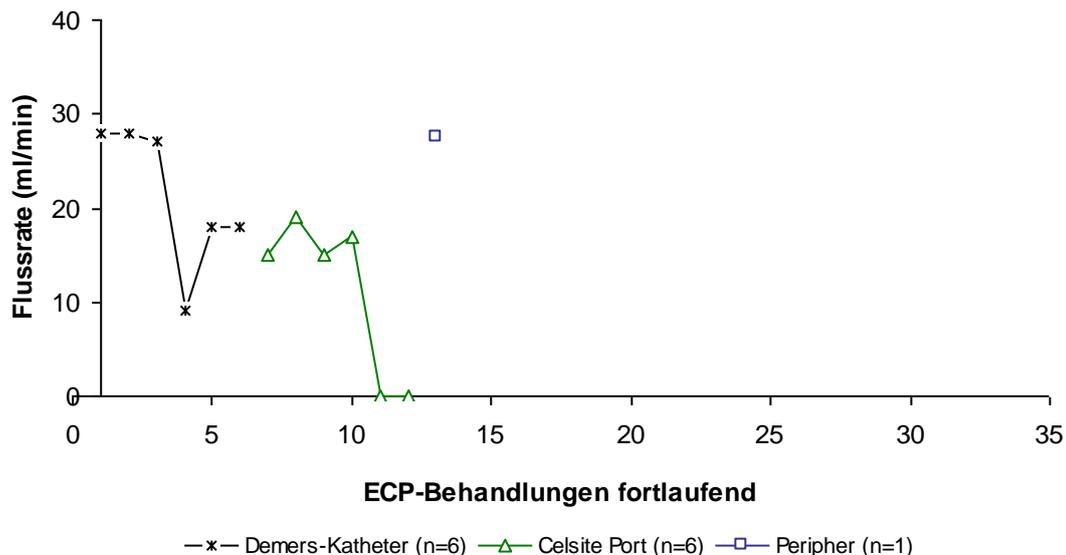


**Abbildung 17: Durchschnittliche Flussraten der fünf venösen Zugangsarten, die für die ECP an der Universitätsklinik für Dermatologie und Allergologie, Ulm von 10/2011 bis 01/2014 am häufigsten verwendet wurden.** Die ECP wurde mit den beiden Photophereseegeräten UVAR XTS<sup>®</sup> und CELLEX<sup>®</sup> (Therakos, Inc., West Chester, U.S.A.) durchgeführt. ECP-Abbrüche wurden mit einer Flussrate von 0 ml/min miteinberechnet. Ausgewertet wurden alle Daten von den peripheren Zugängen, den zwei Portkatheter-Systemen und den zwei zentralvenösen Zugängen, welche an der Universitätsklinik für Dermatologie und Allergologie, Ulm am häufigsten verwendet wurden: Peripherer Zugang (Kubitalvene) mit einer 17G-Kanüle (Bionic Medizintechnik GmbH, Friedrichsdorf, Deutschland), Celsite<sup>®</sup> Access Port (B. Braun Melsungen AG, Melsungen, Deutschland) und Smart Port<sup>®</sup> (AngioDynamics, New York, U.S.A.) mit SFN<sup>®</sup>-Portkanülen (PakuMed medical products gmbh, Essen, Deutschland), Demers-Katheter<sup>®</sup> (Bionic Medizintechnik GmbH Friedrichsdorf, Deutschland), Shaldon-Katheter. ECP=extrakorporale Photopherese, Celsite Port=Celsite<sup>®</sup> Access Port, Smart Port=Smart Port<sup>®</sup>, Demers=Demers-Katheter<sup>®</sup>, Shaldon=Shaldon-Katheter, n=Anzahl der ECP-Behandlungen mit dem jeweiligen Photophereseegerät, Cellex=CELLEX<sup>®</sup> Photophereseegerät, XTS=UVAR XTS<sup>®</sup> Photophereseegerät, ml=Milliliter, min=Minute.

### 3.6 „ECP-Karrieren“

Im Folgenden wurden einzelne Patienten ausgewählt, die im Verlauf ihrer ECP-Karriere mehrere ECP-Zugänge hatten. Dadurch hat man einen direkten Vergleich der Flussraten und man erhält Einblick in den „ECP-Alltag“. Einige der Daten wurden aus dem Gesamtzusammenhang heraus zu den jeweiligen Zugängen und Photophoresegeräten bereits gezeigt.

Abbildung 18A zeigt die Flussraten von Patient 13 mit dem UVAR XTS<sup>®</sup>-Photophoresegerät. Dieser hatte zu Beginn einen Demers-Katheter<sup>®</sup> (schwarz), der anfangs durchschnittlich eine Flussrate von 28 ml/min erreichte. Im Zeitverlauf wurden die Flussraten inkonstanter. Daher wurde er durch einen Celsite<sup>®</sup> Access Port (grün) ersetzt. Die ersten vier ECP-Behandlungen mit dem Celsite<sup>®</sup> Access Port zeigten Flussraten zwischen 15 und 19 ml/min. Es folgten zwei ECP-Abbrüche. Man ließ das nächste Mal die ECP über einen peripheren Zugang (blau) laufen, der eine Flussrate von 27,5 ml/min ermöglichte. Die ECP-Therapie wurde nach dieser Behandlung beendet.

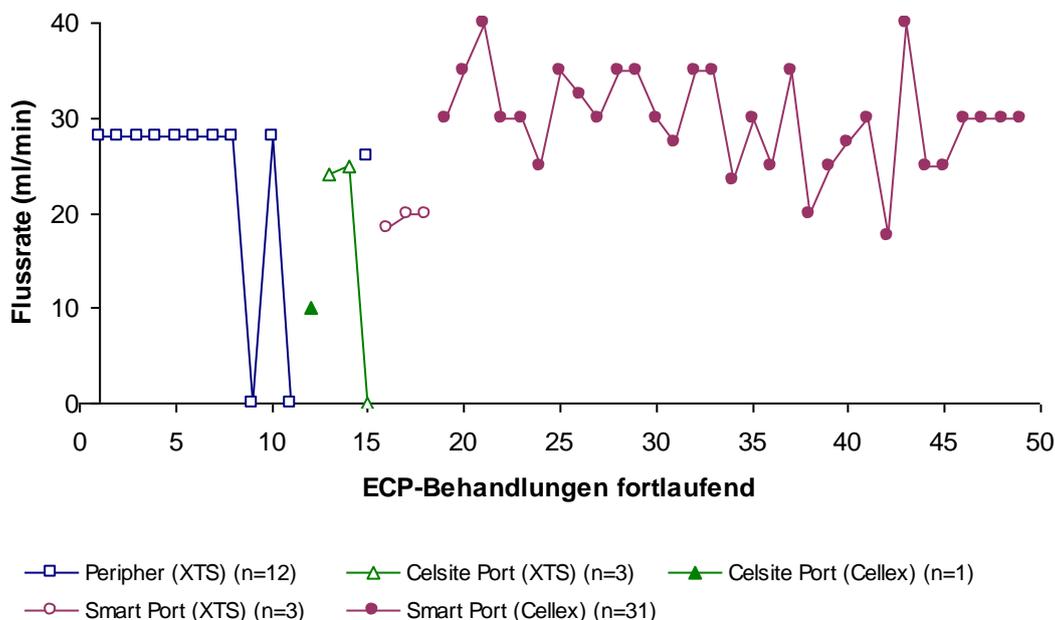


**Abbildung 18A: Verlauf der Flussraten der ECP bei Patient 13 über verschiedene venöse Zugänge mit dem UVAR XTS<sup>®</sup>-Photopheresegerät (Therakos, Inc., West Chester, U.S.A.).** Die ECP wurde an der Universitätsklinik für Dermatologie und Allergologie, Ulm (von 10/2011 bis 01/2014) durchgeführt. ECP-Abbrüche sind durch die Flussrate 0 ml/min dargestellt. Celsite Port=Celsite<sup>®</sup> Access Port (B. Braun Melsungen AG, Melsungen, Deutschland) mit SFN<sup>®</sup>-Portkanülen (PakuMed medical products gmbh, Essen, Deutschland), Peripher=peripherer Zugang (Kubitalvene) mit einer 17G-Kanüle (Bionic Medizintechnik GmbH, Friedrichsdorf, Deutschland), Demers=Demers-Katheter<sup>®</sup> (Bionic Medizintechnik GmbH Friedrichsdorf, Deutschland), ECP=extrakorporale Photopherese, n=Anzahl der ECP-Behandlungen über den jeweiligen Zugang, ml=Milliliter, min=Minute.

Patient 26 ist in Abbildung 18B dargestellt. Er hatte anfangs einen peripheren Zugang (blau), der zu Beginn mit dem UVAR XTS<sup>®</sup>-Photopheresegerät stets Flussraten von 28ml/min erbrachte. Bei der neunten und elften ECP-Behandlung kam es zu ECP-Abbrüchen. Die periphere Venensituation bot – vermutlich aufgrund der Auswirkungen der chronischen GvHD – keinen zuverlässigen ECP-Zugang mehr. Daher wurde ein Celsite<sup>®</sup> Access Port (grün) implantiert. Die erste Behandlung mit dem neuen Portkatheter-System zeigte eine Flussrate von 10 ml/min mit dem CELLEX<sup>®</sup>-Photopheresegerät. Die folgenden zwei Behandlungen mit dem UVAR XTS<sup>®</sup>-Photopheresegerät erbrachten höhere Flussraten. Der Celsite<sup>®</sup> Access Port konnte nur für kurze Zeit eingesetzt werden. Er musste aufgrund einer anatomischen Fehllage explantiert werden. Daraufhin wurde ein Smart Port<sup>®</sup> implantiert. Dazwischen fand die ECP noch ein Mal über den peripheren Zugang statt. Der Smart Port<sup>®</sup> (violett) erbrachte mit dem UVAR XTS<sup>®</sup>-Photopheresegerät Flussraten um die 20 ml/min. Mit dem CELLEX<sup>®</sup>-

Photopheresegerät konnten deutlich höhere Flussraten erreicht werden. Die Flussraten des Smart Ports<sup>®</sup> mit dem CELLEX<sup>®</sup>-Photopheresegerät wurden bereits in Abbildung 14B gezeigt.

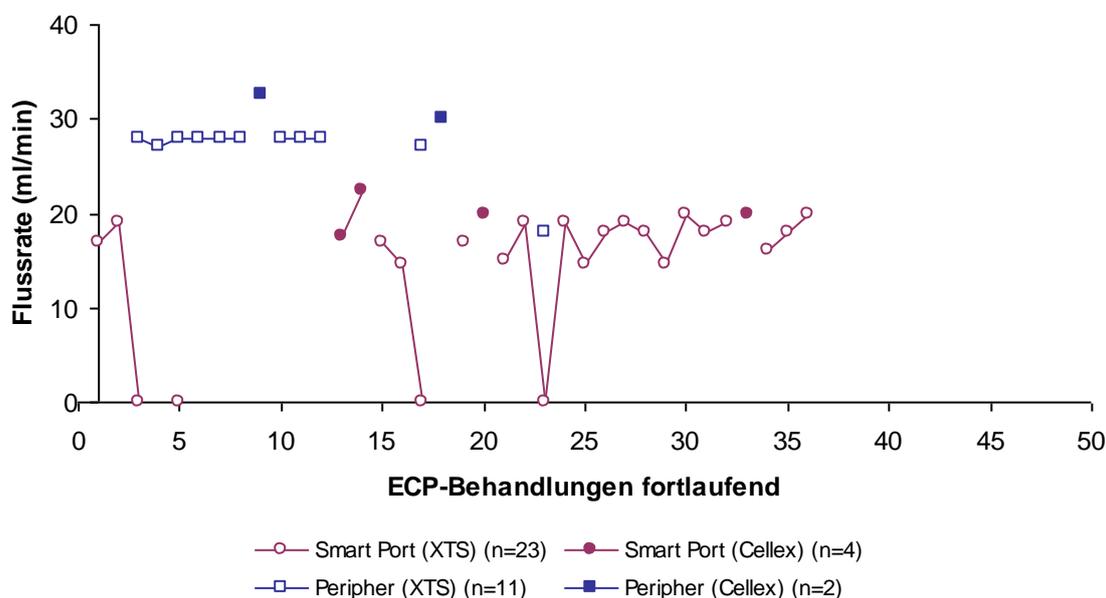
Bei Erfassungsende wurde die Behandlung noch fortgeführt.



**Abbildung 18B: Verlauf der Flussraten der ECP bei Patient 26 über verschiedene venöse Zugänge mit den beiden Photopheresegeräten UVAR XTS<sup>®</sup> und CELLEX<sup>®</sup> (Therakos, Inc., West Chester, U.S.A.).** Die ECP wurde an der Universitätsklinik für Dermatologie und Allergologie, Ulm (von 10/2011 bis 01/2014) durchgeführt. ECP-Abbrüche sind durch die Flussrate 0 ml/min dargestellt. Celsite Port=Celsite<sup>®</sup> Access Port (B. Braun Melsungen AG, Melsungen, Deutschland) mit SFN<sup>®</sup>-Portkanülen (PakuMed medical products gmbh, Essen, Deutschland), Smart Port=Smart Port<sup>®</sup> (AngioDynamics, New York, U.S.A.) mit SFN<sup>®</sup>-Portkanülen, Peripher= peripherer Zugang (Kubitalvene) mit einer 17G-Kanüle (Bionic Medizintechnik GmbH, Friedrichsdorf, Deutschland). ECP=extrakorporale Photopherese, Cellex=CELLEX<sup>®</sup> Photopheresegerät, XTS=UVAR XTS<sup>®</sup> Photopheresegerät, n=Anzahl der ECP-Behandlungen über den jeweiligen Zugang, ml=Milliliter, min=Minute.

Abbildung 18C zeigt Patient 42, der einen Smart Port<sup>®</sup> (violett) hatte. Mit diesem kam es insgesamt zu vier ECP-Abbrüchen. Daher musste die ECP immer wieder über einen peripheren Zugang (blau) stattfinden. Ab der 24. ECP-Behandlung scheint der Smart Port<sup>®</sup> dauerhaft relativ konstante Flussraten zu erbringen. Allerdings erreichte er nicht die Werte des peripheren Zugangs. Die Flussraten waren mit dem CELLEX<sup>®</sup>-Photopheresegerät tendenziell höher als mit dem UVAR

XTS<sup>®</sup>-Photopheresegerät. Die Flussraten des Smart Ports<sup>®</sup> wurden bereits in Abbildung 16 gezeigt. Bei Erfassungsende wurde die Behandlung noch fortgeführt.



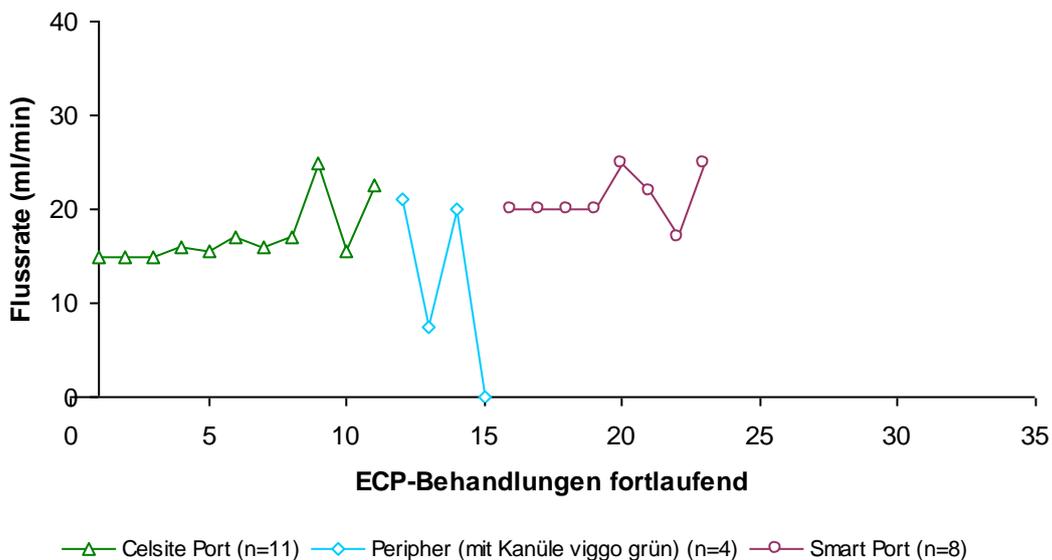
**Abbildung 18C: Verlauf der Flussraten der ECP bei Patient 42 über verschiedene venöse Zugänge mit den zwei Photopheresegeräten UVAR XTS<sup>®</sup> und CELLEX<sup>®</sup> (Therakos, Inc., West Chester, U.S.A.).** Die ECP wurde an der Universitätsklinik für Dermatologie und Allergologie, Ulm (von 10/2011 bis 01/2014) durchgeführt. ECP-Abbrüche sind durch die Flussrate 0 ml/min dargestellt. Smart Port=Smart Port<sup>®</sup> (AngioDynamics, New York, U.S.A.) mit SFN<sup>®</sup>-Portkanülen (PakuMed medical products gmbh, Essen, Deutschland), Peripher=peripherer Zugang (Kubitalvene) mit einer 17G-Kanüle (Bionic Medizintechnik GmbH, Friedrichsdorf, Deutschland). ECP=extrakorporale Photopherese, Cellex=CELLEX<sup>®</sup> Photopheresegerät, XTS=UVAR XTS<sup>®</sup> Photopheresegerät, n=Anzahl der ECP-Behandlungen über den jeweiligen Zugang, ml=Milliliter, min=Minute.

In Abbildung 18D lassen sich die Flussraten der beiden Portkatheter-Systeme bei Patient 48 vergleichen. Die beiden Photopheresegeräte wurden nicht unterschieden. Der Celsite<sup>®</sup> Access Port (grün) erlaubte zu Beginn weitgehend konstante Flussraten bei durchschnittlich 16 ml/min. Die Flussraten bei der neunten und elften ECP-Behandlung waren sogar höher. Diese zwei ECP-Behandlungen erfolgten mit dem CELLEX<sup>®</sup>-Photopheresegerät (in Abb. 18D nicht ersichtlich). Das Portkatheter-System musste aufgrund einer Portsepsis explantiert werden. Man versuchte die ECP über einen peripheren Zugang (hellblau) mit der Kanüle Viggo grün (18G). Diese vier ECP-Behandlungen mit der

Kanüle Viggo grün wurden einzig und allein in Abbildung 18D dargestellt. In den übrigen Auswertungen sind diese Werte nicht einbezogen. Hier wurden sie eingeschlossen um den kompletten Verlauf exemplarisch zeigen zu können.

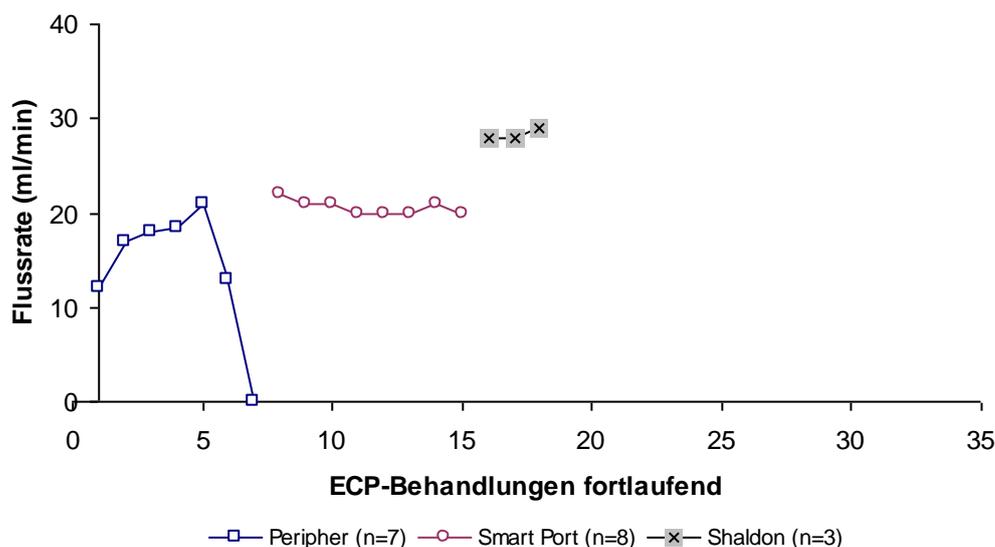
Die ECP konnte über den peripheren Zugang aufgrund der schlechten peripheren Venenverhältnisse nicht zuverlässig durchgeführt werden. Folglich wurde ein neues Portkatheter-System, ein Smart Port<sup>®</sup> (violett), implantiert. Mit diesem wurden etwas höhere Flussraten erreicht als mit dem Celsite<sup>®</sup> Access Port, der Durchschnitt lag bei etwa 21 ml/min. Die fünfte, siebte und achte ECP-Behandlung mit dem Smart Port<sup>®</sup> wurden mit dem CELLEX<sup>®</sup>-Photopheresegerät durchgeführt (in Abb. 18D nicht ersichtlich).

Bei Erfassungsende wurde die Behandlung noch fortgeführt.



**Abbildung 18D: Verlauf der Flussraten der ECP bei Patient 48 über verschiedene venöse Zugänge, die zwei Photopheresegeräte UVAR XTS<sup>®</sup> und CELLEX<sup>®</sup> (Therakos, Inc., West Chester, U.S.A.) wurden nicht unterschieden.** Die ECP wurde an der Universitätsklinik für Dermatologie und Allergologie, Ulm (von 10/2011 bis 01/2014) durchgeführt. ECP-Abbrüche sind durch die Flussrate 0 ml/min dargestellt. Celsite=Celsite<sup>®</sup> Access Port (B. Braun Melsungen AG, Melsungen, Deutschland) mit SFN<sup>®</sup>-Portkanülen (PakuMed medical products gmbh, Essen, Deutschland), Smart Port=Smart Port<sup>®</sup> (AngioDynamics, New York, U.S.A.) mit SFN<sup>®</sup>-Portkanülen, Peripher=peripherer Zugang (Kubitalvene) hier im Ausnahmefall mit der Kanüle Viggo<sup>®</sup> grün (18G) (B. Braun Melsungen AG, Melsungen, Deutschland), ECP=extrakorporale Photopherese, n=Anzahl der ECP-Behandlungen über den jeweiligen Zugang, ml=Milliliter, min=Minute.

Abbildung 18E zeigt Patient 49. Dieser hatte zu Beginn einen peripheren Zugang (blau), der mit seinen Flussraten weit unter der durchschnittlichen Flussrate von  $26,7 \pm 2,3$  ml/min (n=39 Pat.) mit dem UVAR XTS<sup>®</sup>-Photopheresegerät lag (Abb. 9B). Am siebten ECP-Termin musste die ECP abgebrochen werden. Die schlechten peripheren Venenverhältnisse konnten auf die chronische GvHD zurückgeführt werden. Es wurde ein Smart Port<sup>®</sup> (violett) implantiert. Dieser ermöglichte verlässlich Flussraten von 20-21 ml/min. Die drei letzten dargestellten ECP-Behandlungen fanden mit dem Shaldon-Katheter (grau) statt, aber nicht aufgrund eines Problems mit dem High-Flow Portkatheter-System, sondern weil der Shaldon-Katheter im Rahmen einer anderen Behandlung gelegt wurde. Um den Patienten nicht zusätzlich zu belasten (Punktion des Smart Ports<sup>®</sup> mit Infektionsrisiko) erfolgte die ECP über den Shaldon-Katheter. Dieser erreichte die höchsten Flussraten im Vergleich zu dem peripheren Zugang und dem Smart Port<sup>®</sup>. Bei Erfassungsende wurde die Behandlung noch fortgeführt.



**Abbildung 18E: Verlauf der Flussraten der ECP bei Patient 49 über verschiedene venöse Zugänge mit dem UVAR XTS<sup>®</sup>-Photopheresegerät (Therakos, Inc., West Chester, U.S.A.).** Die ECP wurde an der Universitätsklinik für Dermatologie und Allergologie, Ulm (von 10/2011 bis 01/2014) durchgeführt. ECP-Abbrüche sind durch die Flussrate 0 ml/min dargestellt. Smart Port=Smart Port<sup>®</sup> (AngioDynamics, New York, U.S.A.) mit SFN<sup>®</sup>-Portkanülen (PakuMed medical products gmbh, Essen, Deutschland), Peripher=peripherer Zugang (Kubitalvene) mit 17G Kanüle (Bionic Medizintechnik GmbH, Friedrichsdorf, Deutschland), Shaldon=Shaldon-Katheter, ECP=extrakorporale Photopherese, n=Anzahl der ECP-Behandlungen über den jeweiligen Zugang, ml=Milliliter, min=Minute.

## 4. Diskussion

Die ECP ist eine zellbasierte immunmodulierende Therapie bei der autologe Leukozyten, die über ein Apheresesystem gewonnen werden, mit 8-Methoxypsoralen und UV-A-Strahlung behandelt werden und dem Patienten anschließend reinfundiert werden. Nach initialer Zulassung für kutane T-Zell Lymphome wird die ECP heute unter anderem zur Behandlung der GvHD nach allogener Knochenmarkstransplantation, bei systemischer Sklerodermie, entzündlichen Darmerkrankungen und bei der Abstoßung von Organtransplantaten erfolgreich eingesetzt [11,14,22,40].

Über die technischen Aspekte der ECP sind bisher nur sehr wenige Daten verfügbar. Insbesondere über Flussraten von Portkatheter-Systemen in der ECP findet man kaum Literatur. Dies war Anlass, die vorliegenden Daten der ECP-Patienten an der Universitätsklinik für Dermatologie und Allergologie, Ulm auszuwerten. Zentrale Frage war wie gut verschiedene Portkatheter-Systeme für die Durchführung der ECP geeignet sind. Die verschiedenen Portkatheter-Systeme kamen an den zwei Photopheresegeräten UVAR XTS<sup>®</sup> und CELLEX<sup>®</sup> (Therakos, Inc. West Chester, U.S.A.) zur Anwendung.

In der Arbeit wurden drei verschiedene Zugangswege für die ECP unterschieden: Der periphere Zugangsweg über eine Kubitalvene mit einer 17 G Dialysekanüle, der zentralvenöse Zugang über Dialysekatheter (hauptsächlich Demers-Katheter<sup>®</sup> und Shaldon-Katheter) und davon klar abgegrenzt wurden die High-Flow Portkatheter-Systeme. An der Universitätsklinik für Dermatologie und Allergologie, Ulm wurden zwei verschiedene High-Flow Portkatheter-Systeme für die ECP verwendet, der Celsite<sup>®</sup> Access Port und der Smart Port<sup>®</sup>. In der vorliegenden Arbeit wurden die Flussraten der ECP vom Zeitraum 10/2011 bis 01/2014 retrospektiv ausgewertet.

## 4.1 Diskussion der Methode

Der Einfluss des Alters und des Geschlechtes wurde in dieser Arbeit nicht ausgewertet. In dem Patientenkollektiv war die Geschlechterverteilung mit 36 Männern und 15 Frauen nicht ausgewogen. Das durchschnittliche Alter lag bei  $47,3 \pm 12,9$  Jahren. Zieht man andere Studien zum Vergleich heran, beispielsweise von Marques und Tuncer (2006), Sinclair et al. (2011), Ständer et al. (2007) und Ussowicz et al. (2013), wurden Alter und Geschlecht ebenfalls nicht als Einflussfaktoren untersucht. Ebenso verhält es sich mit der Indikation für die ECP und dem ECP-Intervall.

Bezüglich der Flussraten ist eine gewisse Fehlerschwankungsbreite durch potenzielle Fehler beim Ablesen dieser durch das ECP-Personal möglich. Für zuverlässigere Werte wäre es wünschenswert, dass das Photophoresegerät selbst die durchschnittliche Flussrate einer ECP-Behandlung ausrechnet.

In dieser Studie sollten nur die beiden High-Flow Portkatheter-Systeme, der Celsite<sup>®</sup> Access Port (B. Braun Melsungen AG, Melsungen, Deutschland) und der Smart Port<sup>®</sup> (AngioDynamics, New York, U.S.A.), untersucht werden, die im Rahmen der ECP eingesetzt wurden. Die Werte mit den konventionellen Portkatheter-Systemen, beispielsweise dem Celsite<sup>®</sup> Port Standard oder dem Celsite<sup>®</sup> Port Klein (B. Braun Melsungen AG, Melsungen, Deutschland) wurden in der Studie nicht berücksichtigt. Sie sind aus unserer Erfahrung für die ECP tendenziell weniger empfehlenswert.

Systematische Analysen zur Anwendung von Portkatheter-Systemen bei der ECP sind bislang nicht publiziert. Ständer et al. (2007) waren die ersten, die die Flussraten bei zentralvenösen Zugängen sowohl *in vitro* als auch *in vivo* untersuchten [42]. Eine ausführliche Literaturrecherche zur Anwendung von Portkatheter-Systemen bei der ECP ergibt zum einen, dass ebenfalls nur deskriptiv die Erfahrungen beschrieben werden und zum anderen, dass eine Vielzahl von verschiedenen Portkatheter-Systemen eingesetzt wird, was eine Vergleichbarkeit sehr schwierig macht. In einigen Studien findet man bezüglich der

Flussrate eine kurze Erläuterung im Material und Methoden Teil, jedoch keine weiterführende oder statistische Auswertung.

Daher werden in dieser Arbeit vor allem Erfahrungen verglichen.

Bezüglich der Aussagekraft dieser Untersuchung muss beachtet werden, dass die Anzahl der einbezogenen Flussraten mit jedem ECP-Zugang und mit den beiden Photophoresegeräten stark differiert. Somit handelt es sich um einzelne Vergleichsgruppen mit erheblich unterschiedlicher Größe, sodass ein Vergleich der drei ECP-Zugänge und der Photophoresegeräte nur in eingeschränktem Maße möglich ist. Ein weiteres Problem stellten die verschiedenen ECP-Zugänge bei einigen Patienten dar. Dies erschwerte die Auswertung.

Aufgrund dieser Rahmenbedingungen sollen unsere Ergebnisse eher Tendenzen zeigen, die durch prospektive Studien verifiziert werden müssen.

### **4.2 Beurteilung der Flussraten über den peripheren Zugang**

Der periphere Zugang mit einer 17G-Dialysekanüle (Durchmesser 1,5 mm) erbrachte an der Universitätsklinik für Dermatologie und Allergologie, Ulm die höchsten und zuverlässigsten Flussraten. Daher sollen im Folgenden die Flussraten über den peripheren Zugang als Referenzpunkte im Vergleich zu anderen Zugängen dienen. Die durchschnittlichen Flussraten lagen mit dem UVAR XTS<sup>®</sup>-Photophoresegerät bei  $26,7 \pm 2,3$  ml/min (Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung) (n=39 Pat.) und mit dem CELLEX<sup>®</sup>-Photophoresegerät bei  $30,3 \pm 4,0$  ml/min (n=30 Pat.).

Damit wurden ähnliche Flussraten erzielt wie bei der Studie an der Universitätsklinik Münster, die mit einem peripheren Zugang über eine 16G-Dialysekanüle (Durchmesser 1,6 mm) mit dem UVAR XTS<sup>®</sup>-Photophoresegerät eine durchschnittliche Flussrate von  $31,5 \pm 6,4$  ml/min erhielten. Die durchschnittliche Flussrate wurde an der Universitätsklinik Münster anhand von 308 Sammelzyklen von vier Patienten berechnet [42]. Bei der Studie in Münster wurde die Flussrate für jeden einzelnen Sammelzyklus bestimmt. In der

vorliegenden Studie wurde hingegen der Mittelwert aus den ersten drei Sammelzyklen einer ECP-Behandlung gebildet, wodurch folglich nur eine Flussrate pro ECP-Behandlung protokolliert wurde.

Ständer et al. (2007) berichten, dass ihre Flussraten über den peripheren Zugang im Alltag einer nicht zu vernachlässigenden Schwankung unterlagen [42]. Ihrer Analyse zufolge lagen die Flussraten zwischen 11 und 45 ml/min [42]. In unserer Studie lagen sie mit dem UVAR XTS<sup>®</sup>-Photopheresegerät zwischen 10 und 35 ml/min, bei dem CELLEX<sup>®</sup>-Photopheresegerät zwischen 12,5 und 50 ml/min. Auch wenn in unserer Studie ähnlich hohe Schwankungen auftraten, mit dem CELLEX<sup>®</sup>-Photopheresegerät sogar noch etwas höhere, sind diese Minimal- und Maximalwerte nur bedingt vergleichbar. Der Grund dafür ist zum einen, dass an der Universitätsklinik für Dermatologie und Allergologie, Ulm bereits eine Mittelwertbildung der Flussraten von den verschiedenen Sammelzyklen erfolgte. Dadurch kann es sein, dass eine schlechtere Flussrate in einem Sammelzyklus durch die Mittelwertbildung nicht so stark gewichtet wurde. Zum anderen wurden nicht die gleichen Dialysekanülen verwendet. Die Ursache für die Schwankungsbreite sehen Ständer et al. (2007) einerseits in der Lage der Nadel innerhalb der Vene, andererseits in dem individuellen Volumen und dem Füllzustand der punktierten Kubitalvene [42].

Vergleicht man die Studie von Ständer et al. (2007) mit unseren Daten, so kann man sagen, dass unsere durchschnittliche Flussrate mit dem UVAR XTS<sup>®</sup>-Photopheresegerät etwas unterhalb der von Ständer et al. (2007) ermittelten liegt. Die Standardabweichung war an der Universitätsklinik für Dermatologie und Allergologie, Ulm geringer, obwohl die Minimal- und Maximalwerte ähnlich waren. An der Universitätsklinik für Dermatologie und Allergologie, Ulm erbrachte das CELLEX<sup>®</sup>-Photopheresegerät fast die gleichen Werte wie das UVAR XTS<sup>®</sup>-Photopheresegerät in Münster. Allerdings muss berücksichtigt werden, dass der Durchmesser der Dialysekanüle an der Universitätsklinik für Dermatologie und Allergologie, Ulm etwas geringer war (17G; 1,5 mm) als in Münster (16G; 1,6 mm) [42].

Der Durchmesser der Dialysekanüle beim peripheren Zugang scheint somit einen Einfluss auf die Flussrate bei der ECP zu haben.

### 4.3 Beurteilung der Flussraten über einen zentralvenösen Zugang

In der vorliegenden Arbeit wurden vor allem der Demers-Katheter<sup>®</sup> und der Shaldon-Katheter untersucht. Auf den Hickman-Katheter wurde nicht weiter eingegangen, da nur ein Patient (Patient 7) einen Hickman-Katheter hatte. Dieser erbrachte mit dem UVAR XTS<sup>®</sup>-Photophoresegerät zufriedenstellende Flussraten von  $18,1 \pm 0,9$  ml/min (n=21).

Im Folgenden werden Flussraten immer nur auf das UVAR XTS<sup>®</sup>-Photophoresegerät bezogen, da mit dem CELLEX<sup>®</sup>-Photophoresegerät nur eine einzige ECP-Behandlung mit dem Shaldon-Katheter durchgeführt wurde.

Die Demers-Katheter<sup>®</sup>, die an der Universitätsklinik für Dermatologie und Allergologie, Ulm für die ECP eingesetzt wurden, waren zu Beginn der ECP-Therapie aufgrund einer anderen therapeutischen Nutzung bereits implantiert. Da die Demers-Katheter<sup>®</sup> nicht speziell für die ECP insertiert wurden, wurde nicht dokumentiert um welche Kathetertypen es sich jeweils handelte. Übliche Demers-Katheter<sup>®</sup> der Firma Bionic Medizintechnik GmbH (Friedrichsdorf, Deutschland) deren Zugang über die Vena subclavia oder die Vena jugularis erfolgt, haben eine Nutzlänge zwischen 34 und 56 cm, wobei der Kathetertyp mit 56 cm Nutzlänge auch für eine Katheteranlage im Bereich der Vena femoralis verwendet wird. Der dazugehörige Innendurchmesser ist nicht angegeben. Das Füllvolumen der Kathetertypen liegt entsprechend zu den oben genannten Nutzlängen zwischen 2,4 und 3,9 ml [5].

Die verwendeten Demers-Katheter<sup>®</sup> erreichten an der Universitätsklinik für Dermatologie und Allergologie, Ulm eine durchschnittliche Flussrate von  $24,4 \pm 6,8$  ml/min (Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung), die Shaldon-Katheter eine von  $26,8 \pm 3,5$  ml/min. Dadurch konnten wir zeigen, dass diese zwei Katheter-Systeme für die ECP geeignet sind.

Ständer et al. (2007) untersuchten *in vitro* und *in vivo* subkutan getunnelte Hämodialysekatheter [42]. Sie kamen zu dem Ergebnis, dass der Innendurchmesser  $>2,0$  mm und die Länge maximal 48 cm betragen dürfen um in idealer Weise für die ECP geeignet zu sein. Sie argumentieren mit dem Hagen-Poiseuille-Gesetz, bei dem der Katheterradius in der vierten Potenz in die Formel eingeht. Gleichzeitig ist die Flussrate umgekehrt proportional zur Länge des

Katheters. Das bedeutet, dass die herkömmlichen, zu Infusionszwecken gedachten, zwei- bis dreifach längeren Katheter die Flussraten während der ECP erheblich reduzieren [42].

Den Demers-Katheter<sup>®</sup> mit der Nutzlänge von 56 cm ausgenommen, erfüllen die weiteren oben aufgeführten Kathetertypen das Kriterium der Länge von max. 48 cm. Sollte ein Demers-Katheter<sup>®</sup> für die ECP implantiert werden, ist ein möglichst großlumiger Kathetertyp mit kurzer Länge empfehlenswert [42].

Ständer et al. (2007) untersuchten die Einflussfaktoren auf die Flussraten an verschiedenen implantierbaren zentralvenösen Kathetersystemen der Firma Tyco Healthcare Deutschland GmbH [42]. In der Anwendung am Patienten fanden sie, dass die Quinton Raaf Dual und Triple Lumen, die üblicherweise zu Infusionszwecken gedacht sind, mit einem Adapterstück während der ECP eine Flussrate von ca.  $16 \pm 1$  ml/min erreichen. Untersucht wurden zwei Patienten, die durchschnittliche Flussrate ergab sich aus jeweils 34 bzw. 35 Sammelphasen der ECP. Die beiden eingesetzten Katheter hatten eine Länge von 90 bzw. 95 cm. Im Gegensatz dazu konnte mit dem Quinton Permcath Dual Lumen mit einer Länge von 36 cm eine deutlich höhere Flussrate erreicht werden. Untersucht wurden dafür ebenfalls zwei Patienten. Beim einen Patienten zeigte sich eine durchschnittliche Flussrate von 32 ml/min in 35 Sammelphasen, beim anderen eine durchschnittliche Flussrate von 34 ml/min in 163 Sammelphasen [42].

Aufgrund dieser Ergebnisse kommen wir zu dem gleichen Schluss wie Ständer et al. (2007), dass es subkutan implantierbare zentralvenöse Hämodialysekatheter gibt, die für die ECP geeignet sind. Sie sollten jedoch aufgrund des nicht unerheblichen Risikos einer Infektion, thrombotischer Verschlüsse und anderer Komplikationen nicht routinemäßig verwendet werden [42].

#### 4.4 Beurteilung der Flussraten über die Portkatheter-Systeme

Bislang gibt es in der Literatur keine detaillierten Berichte über ECP geeignete Portkatheter-Systeme. Mit Beginn der Durchführung der ECP über Portkatheter-Systeme an der Universitätsklinik für Dermatologie und Allergologie, Ulm wurde zunächst der Celsite<sup>®</sup> Access Port verwendet. Aufgrund mündlicher Erfahrungsberichte anderer ECP-Zentren wurde ab Oktober 2012 auch das Smart Port<sup>®</sup>-System eingesetzt. Dadurch sind bisher noch keine vergleichbaren Anzahlen an Flussraten mit dem jeweiligen Portkatheter-System vorhanden. Ein weiterer Faktor, der einen direkten Vergleich schwierig macht, ist die Nutzung von zwei verschiedenen Photophoresegeräten. An der Universitätsklinik für Dermatologie und Allergologie, Ulm waren zunächst zwei UVAR XTS<sup>®</sup>-Photophoresegeräte im Einsatz. Das dritte Gerät, das CELLEX<sup>®</sup>-Photophoresegerät, kam erst viel später zur Anwendung. In der Folge war die Verteilung auf die Photophoresegeräte nicht gleich. Insbesondere für den Celsite<sup>®</sup> Access Port existieren nur sehr wenig Flussraten mit dem CELLEX<sup>®</sup>-Photophoresegerät (n=6). Die ECP wurde meist mit einer 18G, bei zwei Patienten mit einer 19G SFN<sup>®</sup>-Portkanüle (PakuMed medical products gmbh, Essen, Deutschland) durchgeführt, die Flussraten wurden in der Auswertung aber nicht getrennt betrachtet.

Unter Berücksichtigung dieser Aspekte sollen die beiden Portkatheter-Systeme verglichen werden, um eine mögliche Tendenz erkennen zu können.

Betrachtet man die Flussraten mit dem UVAR XTS<sup>®</sup>-Photophoresegerät, so lässt sich kein Unterschied der durchschnittlichen Flussraten der beiden Portkatheter-Systeme feststellen. Der Celsite<sup>®</sup> Access Port erreicht  $18,0 \pm 1,4$  ml/min (n=7 Pat.), der Smart Port<sup>®</sup>  $18,9 \pm 1,9$  ml/min (n=7 Pat.). Diese Flussraten sind zufriedenstellend und für die ECP ausreichend. Es besteht aber ein deutlicher Unterschied zu der durchschnittlichen Flussrate über den peripheren Zugang mit dem UVAR XTS<sup>®</sup>-Photophoresegerät ( $26,7 \pm 2,3$  ml/min, n=39 Pat.).

Vergleicht man die durchschnittlichen Flussraten mit dem CELLEX<sup>®</sup>-Photophoresegerät, kann man einen größeren Unterschied feststellen.

Die durchschnittliche Flussrate mit dem Celsite<sup>®</sup> Access Port und dem CELLEX<sup>®</sup>-Photophoresegerät ist mit  $22,3 \pm 2,9$  ml/min (n=3 Pat.) höher als mit dem UVAR

XTS<sup>®</sup>-Photophoresegerät. Die durchschnittliche Flussrate mit dem Smart Port<sup>®</sup> und dem CELLEX<sup>®</sup>-Photophoresegerät liegt mit  $23,6 \pm 3,3$  ml/min (n=5 Pat.) leicht über dem Wert des Celsite<sup>®</sup> Access Ports. Die Werte der High-Flow Portkatheter-Systeme sind dennoch nicht gleichwertig mit denen des peripheren Zugangs ( $30,3 \pm 4,0$  ml/min, n=30 Pat.).

Marques und Tuncer beschrieben 2006 das technische Vorgehen bei der ECP an der Universität Birmingham (Alabama) mit einem subkutanen Portkatheter-System mit Vortex<sup>®</sup>-Technology (Rita Medical Systems, Manchester, GA). Sie verwendeten dieses Portkatheter-System mit einer geraden, nicht stanzenden 16G High-Flow Nadel. Damit erreichten sie mit dem UVAR XTS<sup>®</sup>-Photophoresegerät im Durchschnitt eine Flussrate von 26 ml/min. Im Vergleich zu den Flussraten, die sie mit einem zentralvenösen (12F) oder peripheren Zugang erreichten, war die Flussrate mit dem Vortex<sup>®</sup>-Port niedriger. Sie führten die niedrigeren Flussraten auf das kleinere Katheterlumen des Vortex<sup>®</sup>-Ports zurück (7,2F oder 9,6F) [31].

Will man dies mit unseren Ergebnissen vergleichen, muss der Smart Port<sup>®</sup> herangezogen werden, da dieser durch die Vortex<sup>®</sup>-Technologie gekennzeichnet ist. Der Katheter des Smart Ports<sup>®</sup> hat ebenfalls einen Außendurchmesser von 9,6F. Mit dem UVAR XTS<sup>®</sup>-Photophoresegerät erreichte er im Durchschnitt aber nur 17,1 ml/min. Wohlgermerkt mit hauptsächlich 18G, in seltenen Fällen 19G Portkanülen, das bedeutet mit Kanülen kleineren Durchmessers im Vergleich zu der Studie von Marques und Tuncer. Daraus lässt sich, gleich wie bei dem peripheren Zugang, die Tendenz ableiten, dass bei den Portkatheter-Systemen mit Vortex<sup>®</sup>-Technologie durch einen größeren Durchmesser der Portkanüle eine höhere Flussrate erreichbar ist.

Ussowicz et al. (2013) gaben im Behandlungsprotokoll die Flussrate der ECP mit dem UVAR XTS<sup>®</sup>-Photophoresegerät mit 12-28 ml/min an [49]. Dabei wurden die Zugänge nicht unterschieden. Die Flussraten bezogen sich auf einen nicht-getunnelten 14G Singel Lumen zentralen Venenkatheter und das Portkatheter-System Sitimplant, Vygon, Ecoen, France mit einem 9,6 F Katheter. Bei den neun untersuchten Portkatheter-Patienten konnten die ECP-Behandlungen mit gleichmäßigen Flussraten erfolgreich durchgeführt werden [49]. Leider liefert diese Arbeit keine detaillierteren Angaben.

Nutzung und Umgang mit Portkatheter-Systemen im ECP-Alltag:

Die Erfahrung der Mitarbeiter/innen der Universitätsklinik für Dermatologie und Allergologie, Ulm zeigte, dass am ersten Tag die Nutzung eines Portkatheter-Systems aufgrund des sterilen Umfeldes deutlich zeitintensiver ist im Vergleich zu den anderen Zugängen. Am zweiten Tag ist der Start der ECP jedoch sehr schnell möglich, wodurch die Mitarbeiter/innen, im Gesamten betrachtet, keinen Nachteil bei der Verwendung eines Portkatheter-Systems sehen.

#### **4.5 Unterschiede zwischen den Photopheresegeräten**

In der vorliegenden Arbeit wurden nur die Flussraten der beiden Photopheresegeräte verglichen. In der Literatur findet man zunehmend Studien, die auch andere Parameter wie Behandlungsdauer, extrakorporales Volumen und den Buffy Coat untersuchen.

Betrachtet man die Flussraten, sind mit dem CELLEX<sup>®</sup>-Photopheresegerät tendenziell bessere Flussraten erreichbar als mit dem UVAR XTS<sup>®</sup>-Photopheresegerät. Die höheren Flussraten korrelieren mit einer kürzeren Behandlungszeit, die in Studien nachgewiesen wurde [36].

Insbesondere mit dem Doppel-Nadel-System kann durch den kontinuierlichen Blutfluss eine deutlich kürzere Behandlungszeit gewährleistet werden [6,50].

In der vorliegenden Arbeit wurde die Behandlungsdauer nicht verglichen. Das Doppel-Nadel-System wurde an der Universitätsklinik für Dermatologie und Allergologie, Ulm nicht angewendet. Trotzdem haben wir tendenziell ebenfalls die Erfahrung gemacht, dass die ECP-Behandlung mit dem CELLEX<sup>®</sup>-Photopheresegerät schneller ablief.

Wenn man die durchschnittlichen Flussraten unabhängig vom Zugang vergleicht, fällt auf, dass in den allermeisten Fällen die Standardabweichung bei dem CELLEX<sup>®</sup>-Photopheresegerät deutlich größer ist als bei dem UVAR XTS<sup>®</sup>-Photopheresegerät. Interessant wäre, ob andere ECP-Zentren diesbezüglich die gleichen Erfahrungen machen.

Vergleicht man das Buffy Coat Volumen der beiden Photopheresegeräte, zeigt sich bei dem CELLEX<sup>®</sup>-Photopheresegerät ein deutlich niedrigeres Volumen als bei dem UVAR XTS<sup>®</sup>-Photopheresegerät. Darüber hinaus ist die Leukozytenzahl in dem Buffy Coat deutlich höher. Im Vergleich ist der mit dem CELLEX<sup>®</sup>-Photopheresegerät gewonnene Buffy Coat also konzentrierter, das heißt er beinhaltet eine höhere Zellzahl und das Volumen ist gleichzeitig geringer. Bei genauerer Betrachtung dieses Buffy Coats stellt man außerdem eine wünschenswerte Zusammensetzung fest: Ein geringer Prozentsatz an Neutrophilen und ein hoher Prozentsatz an Lymphozyten [14]. Es ist bislang nicht bekannt, ob das Auswirkungen auf den therapeutischen Erfolg hat.

Whittle et al. (2013) verglichen in einer Studie das UVAR XTS<sup>®</sup>-Photopheresegerät und das CELLEX<sup>®</sup>-Photopheresegerät in Bezug auf das klinische Ansprechen und die Veränderung der Steroiddosis bei Patienten mit chronischer GvHD [50]. Sie kamen zu dem Ergebnis, dass kein Gerät einen deutlichen therapeutischen Vorteil hat. Allerdings stellten sie fest, dass die Reduktion der Steroiddosis nach sechs Monaten ECP in der UVAR XTS<sup>®</sup>-Gruppe weiter verbreitet war als in der CELLEX<sup>®</sup>-Gruppe. Nach zwölf Monaten war der Unterschied nicht mehr so ausgeprägt [50].

### **4.6 Zuverlässigkeit der ECP-Zugänge**

Bei der Analyse der ECP-Abbrüche muss das grundlegende Problem der ungleichen Verteilung der ECP-Zugänge sowie das Problem der Kombination verschiedener Zugänge bei mehreren Patienten beachtet werden.

Die Photopheresegeräte wurden hier bewusst nicht unterschieden, denn es hätte die Auswertung zusätzlich erschwert. Außerdem besteht zum jetzigen Zeitpunkt kein Grund zu der Annahme, dass es Unterschiede zwischen den zwei Photopheresegeräten gibt [6]. Das Gerät selbst dürfte bei einer Fehllage der Nadel oder bei der Bildung eines Thrombus eine untergeordnete Rolle spielen.

Betrachtet man die Anzahl der Abbrüche in Bezug auf die Gesamtzahl der berücksichtigten Flussraten, schneidet der Shaldon-Katheter am besten ab – es

musste keine ECP-Behandlung abgebrochen werden. Allerdings konnten bei dem Shaldon-Katheter nur fünf Patienten betrachtet werden.

Auf Platz zwei folgt der periphere Zugang, wenn man die Anzahl der Patienten mit ECP-Abbrüchen auf die Gesamtzahl der Patienten mit peripherem Zugang bezieht. Mit dem peripheren Zugang kam es zu insgesamt sieben ECP-Abbrüchen verteilt auf sechs von 40 Patienten.

Es folgt der Demers-Katheter<sup>®</sup> mit zwei ECP-Abbrüchen bei einem Patienten, drei weitere Patienten konnten die ECP immer erfolgreich durchführen.

Die High-Flow Portkatheter-Systeme haben in dieser Analyse die meisten ECP-Abbrüche gezeigt. Mit dem Celsite<sup>®</sup> Access kam es zu neun ECP-Abbrüchen verteilt auf vier von elf Patienten. Im Vergleich dazu kam es mit dem Smart Port<sup>®</sup> zu fünf ECP-Abbrüchen, die sich auf zwei von insgesamt acht Patienten verteilten.

Obwohl die ECP mit dem Shaldon-Katheter nie abgebrochen werden musste, leiten wir aus dieser Analyse ab, dass der periphere Zugang auch in Sachen Zuverlässigkeit den Goldstandard darstellt. Der Grund dafür ist die aussagekräftigere Untersuchung (1115 ECP-Behandlungen bei 40 Patienten) mit dem peripheren Zugang im Vergleich zum Shaldon-Katheter (17 ECP-Behandlungen bei fünf Patienten).

Die Betrachtung der prozentualen Anzahl an ECP-Abbrüchen bezogen auf die einzelnen ECP-Behandlungen zeigt ebenfalls die hohe Zuverlässigkeit des peripheren Zugangs (0,6% bei n=1115 ECP-Behandlungen) im Vergleich zu den High-Flow Portkatheter-Systemen (Celsite<sup>®</sup> Access 4,5% bei n=198 ECP-Behandlungen; Smart Port<sup>®</sup> 4,1% bei n=123 ECP-Behandlungen) und dem Demers-Katheter<sup>®</sup> (3,6% bei n=55 ECP-Behandlungen).

Berücksichtigt man außerdem das deutlich höhere Komplikationsrisiko, so stellt der zentralvenöse Zugang keine echte Alternative dar, wenn die periphere Venensituation für die ECP geeignet ist [14].

## 4.7 Komplikationen mit den Portkatheter-Systemen

Die häufigsten Komplikationen, die mit dem Gebrauch von Portkatheter-Systemen oder auch zentralvenösen Kathetern einhergehen sind Infektionen, Thrombenbildung und Katheterokklusionen [43].

Im Folgenden sollen die zwei Portkatheter-Systeme, die an der Universitätsklinik für Dermatologie und Allergologie, Ulm angewendet wurden, in Bezug auf die Anzahl der Explantationen verglichen werden.

An der Universitätsklinik für Dermatologie und Allergologie, Ulm wurden insgesamt zwölf Celsite<sup>®</sup> Access Ports verwendet, von denen drei explantiert werden mussten. Die Gründe hierfür waren einmal anatomische Fehllage, einmal Koagel in der Portkammer und einmal Portsepsis mit *Staphylococcus aureus*.

Im Vergleich dazu wurde zehn Mal ein Smart Port<sup>®</sup> implantiert, von denen zwei explantiert werden mussten. Der Grund war in beiden Fällen eine Portsepsis mit *Staphylococcus aureus*. Es handelte sich dabei um denselben Patienten.

Aufgrund der relativ hohen Anzahl an Explantationen und der darüber hinaus großen Anzahl an ECP-Abbrüchen ist eine routinemäßige Nutzung der High-Flow Portkatheter-Systeme nicht empfehlenswert.

Verschiedene Studien zeigen Übereinstimmung bezüglich der Gründe einer Portexplantation. Die einzelnen Erfahrungsberichte mit Vortex<sup>®</sup>-Ports sollen mit unseren Ergebnissen des Smart Ports<sup>®</sup> verglichen werden, da dieser ebenfalls ein Portkatheter-System mit Vortex<sup>®</sup>-Technologie ist.

Candler et al. (2011) publizierten ihre Erfahrungen mit dem Smart Port<sup>®</sup> (Vortex<sup>®</sup>-Port, AngioDynamics, New York, U.S.A.) bei steroidrefraktären GvHD-Patienten [9]. Sie schlossen 19 Port-Patienten in ihr Kollektiv ein. 15 der 19 Patienten schlossen 100% ihrer ECP-Behandlungen mit dem Vortex<sup>®</sup>-Port ab. Vier der 19 Patienten hatten einige ECP-Behandlungen mit dem Portkatheter-System, benötigten dann aber einen anderen Zugang. Gründe hierfür waren eine unkomplizierte Katheterinfektion, anatomische Probleme mit der Portlage und beeinträchtigter Portzugang durch Sklerodermie. Der vierte Patient bevorzugte den peripheren Zugang. Candler et al. (2011) schlussfolgerten, dass die ECP mit Vortex<sup>®</sup>-Ports durchführbar ist [9]. Detaillierte Angaben finden sich in der Studie leider nicht.

Sinclair et al. (2011) beschrieben ihre Portkatheter-System-Erfahrungen bei drei Patienten mit chronischer GvHD [41]. Bei dem ersten Patient erwies sich der erste Vortex<sup>®</sup>-Port als nicht funktionsfähig. Der zweite konnte neun Monate in der ECP eingesetzt werden bis er aufgrund einer Infektion explantiert werden musste. Es wurde der dritte Vortex<sup>®</sup>-Port implantiert, von dem noch keine Daten vorliegen.

Bei dem zweiten Patient war der erste Vortex<sup>®</sup>-Port aufgrund sehr schlechter Flussraten nicht für die ECP zu gebrauchen. Er wurde explantiert und durch einen neuen Vortex<sup>®</sup>-Port ersetzt. Dieser erlaubte eine erfolgreiche ECP für sechs Monate, bis die ECP-Therapie eingestellt wurde.

Der dritte Patient hatte den Vortex<sup>®</sup>-Port zehn Wochen bis er aufgrund von starken Blutungen bei der Nadelinsertion und anschließender Okklusion entfernt werden musste. Es stellte sich heraus, dass das Portkatheter-System durch stanzende Nadeln beschädigt worden war. In der Folge wurde ein neuer Vortex<sup>®</sup>-Port implantiert, der vier Monate in der ECP eingesetzt wurde [41].

Sinclair et al. (2011) berichteten von einem Patientenfall, bei dem im Zeitverlauf drei Portkatheter-Systeme implantiert werden mussten [41]. Bei der vorliegenden Untersuchung der Patienten an der Universitätsklinik für Dermatologie und Allergologie, Ulm trat ein vergleichbarer Fall mit ebenfalls drei Implantationen eines Portkatheter-Systems auf.

In einer Studie von Stevens et al. (2000) wurde der Vortex<sup>®</sup>-Port mit konventionellen Portkatheter-Systemen in Bezug auf Okklusionen und andere Komplikationen verglichen [43]. Untersucht wurden 95 Onkologie-Patienten, die einen langfristigen zentralen Venenzugang benötigten. Die Studie bezog sich nicht explizit auf die ECP sondern vielmehr auf den routinemäßigen Gebrauch im Bereich der Onkologie. Sie fanden, dass mit dem Vortex<sup>®</sup>-Port weniger Komplikationen auftraten. Die Vortex<sup>®</sup>-Technologie zeichnet sich durch das spezielle Design der Portkammer aus. Dieses trägt dazu bei, dass sich weniger Thromben bilden und sich weniger Rückstände ansammeln können. Dadurch treten bei den Vortex<sup>®</sup>-Ports weniger Okklusionen und Infektionen auf als bei herkömmlichen Portkatheter-Systemen [43].

Marques und Tuncer (2006) bestätigen mit ihrer Beobachtung die sehr niedrige Infektionsrate bei den Vortex<sup>®</sup>-Ports (eine Bakteriämie in 7.700 Port-Tagen). Diese

bewerten sie als besonderen Vorteil bei der Behandlung von immunsupprimierten Patienten [31].

Wir verzeichneten allerdings mit dem Smart Port<sup>®</sup> zwei Portinfektionen, mit dem Celsite<sup>®</sup> Access Port hingegen nur eine. Die Infektionen führten in allen drei Fällen zur Explantation des High-Flow Portkatheter-Systems. Unsere Erfahrungen weichen dahingehend von der Literatur ab.

Im Zusammenhang mit Infektionen stellt sich schnell die Frage nach der systemischen Antikoagulation, da eine Katheter-assoziierte Thrombenbildung in direkter Verbindung mit einer Infektion steht. In der Leitlinie der American Society of Clinical Oncology für zentralvenöse Katheter heißt es, dass ein prophylaktisches routinemäßiges Verabreichen von Heparin zur Senkung des Infektionsrisikos nicht gerechtfertigt ist. Empfohlen wird lediglich die Spülung mit Kochsalzlösung um die Bildung von Fibrinbelägen zu verhindern [39].

Obwohl man sich in der Literatur nicht einig zu sein scheint, findet der Heparin-Block bei den Kathetern häufig Anwendung. Die Leitlinie besagt aber, dass momentan keine ausreichenden Daten existieren um eine Empfehlung für oder gegen einen Heparinblock auszusprechen [39].

An der Universitätsklinik für Dermatologie und Allergologie, Ulm werden die Portkatheter-Systeme nach Beendigung einer ECP-Behandlung zuerst mit 20 ml 0,9%iger NaCl-Lösung gespült und anschließend mit 500 I.E. Heparin in 5 ml 0,9%iger NaCl-Lösung geblockt. Dies entspricht der Empfehlung des Herstellers des Smart Ports<sup>®</sup> [2].

An der Universität-Hautklinik Münster werden die zentralvenösen Katheter ebenfalls nach einer ECP-Behandlung mit 20 ml 0,9%iger NaCl-Lösung und abschließend mit 3-5 ml heparinierter NaCl-Lösung (100 I.E. Heparin / 1 ml 0,9%ige NaCl-Lösung) geblockt [42]. Auch an der Universität Birmingham (Alabama) wird bei Beendigung einer ECP-Behandlung der Vortex<sup>®</sup>-Port ebenfalls mit NaCl und Heparin gespült [31].

In der S1-Leitlinie von Schiller et al. (2012) fällt unter die adäquate Versorgung des zentralvenösen Katheters oder des Portkatheter-Systems „das gegebenenfalls erforderliche Erneuern eines (Heparin-) Blocks gemäß den unterschiedlichen Herstellerempfehlungen“ [40].

Zusammenfassend ist der periphere Zugang der Goldstandard für die ECP. Deshalb sollte ihm, wann immer möglich, der Vorzug gegeben werden. Erst wenn ein zentralvenöser Zugang aufgrund der schlechten peripheren Venensituation notwendig wird, sollte an ein Portkatheter-System gedacht werden, da die Komplikationsrate nicht zu vernachlässigen ist.

Sinclair et al. (2011) kamen zu dem Schluss, dass Vortex<sup>®</sup>-Ports einen praktikablen venösen Zugang darstellen. Allerdings muss die Lernkurve der Ärzte bei der Durchführung der Implantation und die des Pflegepersonals bei dem Stechen des Zugangs bei den Portkatheter-Systemen berücksichtigt werden [41]. Übereinstimmend mit den Beobachtungen dieser Studie sehen Ussowicz et al. (2013) eine Option für die Portimplantation, wenn der periphere Venenzugang erschwert ist, wie dies häufig bei chronischen GvHD-Patienten der Fall ist [49].

## 5. Zusammenfassung

Die Extrakorporale Photopherese (ECP) wurde in den 1980er Jahren entwickelt und ist ein Therapieverfahren, das Leukapherese mit der Photochemotherapie kombiniert. Die Leukozyten werden vom Vollblut separiert, mit 8-Methoxypsoralen und UV-A-Strahlung (langwellige ultraviolette Strahlung) behandelt und dem Patienten (Pat.) reinfundiert. Aktuell wird die ECP unter anderem zur Behandlung des Kutanen T-Zell-Lymphoms, der Graft-versus-Host Disease, Systemischer Sklerodermie und der Abstoßungsreaktion nach Organtransplantation eingesetzt.

Zur Durchführung der ECP wird ein zuverlässiger venöser Zugang benötigt. Ziel der Arbeit war es die Blut-Flussraten, die Zuverlässigkeit sowie Komplikationen während der ECP-Behandlung verschiedener venöser Zugänge zu vergleichen und einen möglichen Unterschied zwischen den Photopheresegeräten UVAR XTS<sup>®</sup> und CELLEX<sup>®</sup> (Therakos, Inc., West Chester, U.S.A.) zu identifizieren. Für die Studie wurden 51 Pat. in das Kollektiv eingeschlossen, davon hatten 13 Pat. nicht ausschließlich eine venöse Zugangsart. Es wurden drei verschiedene Zugänge unterschieden: der periphere Zugang über eine Kubitalvene, der zentralvenöse Zugang (hauptsächlich Demers-Katheter<sup>®</sup> (Bionic Medizintechnik GmbH, Friedrichsdorf, Deutschland) und Shaldon-Katheter) sowie zwei High-Flow Portkatheter-Systeme: Der Celsite<sup>®</sup> Access Port (B. Braun Melsungen AG, Melsungen, Deutschland) und der Smart Port<sup>®</sup> (AngioDynamics, New York, U.S.A.). Der Schwerpunkt lag auf den High-Flow Portkatheter-Systemen.

Wir fanden, dass der periphere Zugang hinsichtlich der durchschnittlichen Flussrate (UVAR XTS<sup>®</sup>-Photopheresegerät:  $26,7 \pm 2,3$  ml/min (Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung) (n=39 Pat.), CELLEX<sup>®</sup>-Photopheresegerät:  $30,3 \pm 4$  ml/min (n=30 Pat.)) und Zuverlässigkeit (sieben ECP-Abbrüche bei sechs von 40 Pat.; 0,6% ECP-Abbrüche bei 1115 ECP-Behandlungen) den Goldstandard darstellt. Über zentralvenöse Zugänge (Demers-Katheter<sup>®</sup> und Shaldon-Katheter) wurden Flussraten erreicht, die für die ECP gut geeignet sind, ECP-Abbrüche kamen selten vor. Die beiden High-Flow Portkatheter-Systeme erreichten im Vergleich geringere Flussraten als der periphere und zentralvenöse Zugang. Der Celsite<sup>®</sup>

Access Port lieferte mit dem UVAR XTS<sup>®</sup>-Photopheresegerät eine durchschnittliche Flussrate von  $18,0 \pm 1,4$  ml/min (n=7 Pat.), mit dem CELLEX<sup>®</sup>-Photopheresegerät  $22,3 \pm 2,9$  ml/min (n=3 Pat.). Der Smart Port<sup>®</sup> erreichte mit dem UVAR XTS<sup>®</sup>-Photopheresegerät  $18,9 \pm 1,9$  ml/min (n=7 Pat.), mit dem CELLEX<sup>®</sup>-Photopheresegerät  $23,6 \pm 3,3$  ml/min (n=5 Pat.). Vergleicht man die beiden Photopheresegeräte hinsichtlich der durchschnittlichen Flussrate bei High-Flow Portkatheter-Systemen und bei dem peripheren Zugang, erreicht das CELLEX<sup>®</sup>-Photopheresegerät höhere Werte.

Bezüglich ECP-Abbrüche und Explantationen der Portkatheter-Systeme wurden folgende Erfahrungen gesammelt: Mit dem Celsite<sup>®</sup> Access Port kam es zu neun ECP-Abbrüchen bei vier von sieben Pat. (4,5% ECP-Abbrüche bei 198 ECP-Behandlungen). Von zwölf verwendeten Celsite<sup>®</sup> Access Ports (bei elf Pat.) mussten drei (25%) explantiert werden. Mit dem Smart Port<sup>®</sup> kam es zu fünf ECP-Abbrüchen bei zwei von acht Pat. (4,1% ECP-Abbrüche bei 123 ECP-Behandlungen). Von zehn verwendeten Smart Ports<sup>®</sup> (bei acht Pat.) mussten zwei (20%) explantiert werden. Aufgrund der möglichen Komplikationen sollte individuell eine Entscheidung für oder gegen die Implantation eines Portkatheter-Systems getroffen werden. Insbesondere bei immunsupprimierten Patienten ist das erhöhte Risiko einer Infektion zu berücksichtigen. Ein klarer Vorteil der Portkatheter-Systeme gegenüber den zentralvenösen Zugängen ist die geringe körperliche Einschränkung und die damit verbesserte Lebensqualität. Bei Hämodialysekathetern besteht ebenfalls die Gefahr einer Infektion. Die Anlage eines Hämodialysekatheters explizit für die ECP empfiehlt sich somit nicht. Bei liegenden Kathetern kann die ECP in der Regel ohne Probleme über diesen erfolgen.

Zusammenfassend stellen die hier untersuchten High-Flow Portkatheter-Systeme eine Alternative für die ECP dar. Aufgrund der möglichen Komplikationen allerdings nur, wenn die periphere venöse Gefäßsituation keine ECP erlaubt. Für die Zukunft bedarf es größerer prospektiver Studien.

## 6. Literaturverzeichnis

1. Abreu MT, von Tirpitz C, Hardi R, Kaatz M, Van Assche G, Rutgeerts P, Bisaccia E, Goerdts S, Hanauer S, Knobler R: Extracorporeal photopheresis for the treatment of refractory Crohn's disease: Results of an open-label pilot study. *Inflammatory bowel diseases* 15: 829-836 (2009)
2. AngioDynamics: [http://www.angiodynamics.com/uploads/pdf/071310-083617\\_MLC%20240.pdf](http://www.angiodynamics.com/uploads/pdf/071310-083617_MLC%20240.pdf) (08.04.2014)
3. B.Braun Melsungen AG:  
[http://www.palliativecare.bbraun.de/documents/9994690\\_Gesamtkatalog\\_Celsite\\_12\\_11.pdf](http://www.palliativecare.bbraun.de/documents/9994690_Gesamtkatalog_Celsite_12_11.pdf) (16.03.2014)
4. Bacigalupo A: Management of acute graft versus host disease. *British Journal of Haematology* 137: 87-98 (2007)
5. Bionic Medizintechnik GmbH:  
<http://www.gefaesszugang.de/media/other/274.pdf> (16.03.2014)
6. Bisaccia E, Vonderheid EC, Geskin L: Safety of a new, single, integrated, closed photopheresis system in patients with cutaneous T-cell lymphoma. *British Journal of Dermatology* 161: 167-169 (2009)

7. Bladon J , Taylor PC: Extracorporeal photopheresis: a focus on apoptosis and cytokines. *Journal of dermatological science* 43: 85-94 (2006)
8. Booken N, Weiß C, Utikal J, Flecht M, Goerdts S, Klemke C-D: Die Kombinationstherapie mit extrakorporaler Photopherese, Interferon- $\alpha$ , PUVA und lokalen Glukokortikoiden in der Behandlung des Sézary-Syndroms. *Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft* 8: 428-438 (2010)
9. Candler KS, Anderson J, Edmiston W, Roberts CH, Lamberta J, Roseff S, Clark W, Toor AA, McCarty JM, Chung HM: Retrospective, Single Center Study of Smart Port™ CT Implanted Catheters (Vortex Port) for Post Transplant Extracorporeal Photopheresis for Treatment of Steroid Refractory Graft-vs-Host Disease. *Biology of Blood and Marrow Transplantation* 17: 346 (2011)
10. Cheerva A, Dillard R, Bertolone S: Extracorporeal photopheresis for the treatment of severe, refractory steroid dependent pediatric Crohn's Disease. *Journal of clinical apheresis* 28: 381-386 (2013)
11. Chiesa-Fuxench ZC , González-Chávez J: Extracorporeal photopheresis: a review on the immunological aspects and clinical applications. *PR Health Sciences Journal* 29: 337-347 (2010)

12. Edelson R: Cutaneous T cell lymphoma: the helping hand of dendritic cells. *Annals of the New York Academy of Sciences* 941: 1-11 (2001)
13. Edelson R, Berger C, Gasparro F, Jegasothy B, Heald P, Wintroub B, Vonderheid E, Knobler R, Wolff K, Plewig G: Treatment of cutaneous T-cell lymphoma by extracorporeal photochemotherapy. *New England Journal of Medicine* 316: 297-303 (1987)
14. Greinix H , Knobler R: Extracorporeal Photopheresis. *Walter de Gruyter, Berlin Boston*, S. 33-46 (2012)
15. Greinix H, Worel N, Just U, Knobler R: Extracorporeal photopheresis in acute and chronic graft-versus-host disease. *Transfusion and Apheresis Science* 50: 349-357 (2014)
16. Guyot AD, Farhi D, Ingen-Housz–Oro S, Bussel A, Parquet N, Rabian C, Bachelez H, Francès C: Treatment of refractory erosive oral lichen planus with extracorporeal photochemotherapy: 12 cases. *British Journal of Dermatology* 156: 553-556 (2007)
17. Hillen U, Meyer S, Schadendorf D, Kremens B: Durchführung der Photopherese bei pädiatrischen Patienten mit niedrigem Körpergewicht mit dem UVAR-XTS System. *Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft* 8: 32-37 (2009)

18. Hilliquin P, Andreu G, Heshmati F, Menkes CJ: Treatment of refractory rheumatoid polyarthritis by extracorporeal photochemotherapy. *Revue du rhumatisme* 60: 125-130 (1993)
19. Just U , Knobler R: Extrakorporale Photopherese. *Der Hautarzt* 60: 337-344 (2009)
20. Karrer S: Graft-versus-Host-Disease der Haut. *Der Hautarzt* 54: 465-482 (2003)
21. Klassen J: The role of photopheresis in the treatment of graft-versus-host disease. *Current Oncology* 17: 55-58 (2010)
22. Knobler R, Berlin G, Calzavara-Pinton P, Greinix H, Jaksch P, Laroche L, Ludvigsson J, Quaglino P, Reinisch W, Scarisbrick J, Schwarz T, Wolf P, Arenberger P, Assaf C, Bagot M, Barr M, Bohbot A, Bruckner-Tuderman L, Dreno B, Enk A, French L, Gniadecki R, Gollnick H, Hertl M, Jantschitsch C, Jung A, Just U, Klemke CD, Lippert U, Luger T, Papadavid E, Pehamberger H, Ranki A, Stadler R, Sterry W, Wolf IH, Worm M, Zic J, Zouboulis CC, Hillen U: Guidelines on the use of extracorporeal photopheresis. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology* 28: 1-37 (2014)
23. Knobler R, Barr ML, Couriel DR, Ferrara JL, French LE, Jaksch P, Reinisch W, Rook AH, Schwarz T, Greinix H: Extracorporeal photopheresis: past,

- present, and future. *Journal of the American Academy of Dermatology* 61: 652-665 (2009)
24. Knobler RM, French LE, Kim Y, Bisaccia E, Graninger W, Nahavandi H, Strobl FJ, Keystone E, Mehlmauer M, Rook AH: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of photopheresis in systemic sclerosis. *Journal of the American Academy of Dermatology* 54: 793-799 (2006)
25. Knobler RM, Graninger W, Graninger W, Lindmaier A, Trautinger F, Smolen JS: Extracorporeal photochemotherapy for the treatment of systemic lupus erythematosus. A pilot study. *Arthritis & Rheumatism* 35: 319-324 (1992)
26. Kunte C, Erlenkeuser-Uebelhoer I, Michelsen S, Scheerer-Dhungel K, Plewig G: Treatment of therapy-resistant erosive oral lichen planus with extracorporeal photopheresis (ECP). *Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft* 3: 889-894 (2005)
27. Lee AYY , Kamphuisen PW: Epidemiology and prevention of catheter-related thrombosis in patients with cancer. *Journal of Thrombosis and Haemostasis* 10: 1491-1499 (2012)
28. Linnemann B , Lindhoff-Last E: Risk factors, management and primary prevention of thrombotic complications related to the use of central venous catheters. *Vasa* 41: 319-332 (2012)

29. Maeda A, Schwarz A, Kernebeck K, Gross N, Aragane Y, Peritt D, Schwarz T: Intravenous infusion of syngeneic apoptotic cells by photopheresis induces antigen-specific regulatory T cells. *The Journal of Immunology* 174: 5968-5976 (2005)
30. Marques MB , Schwartz J: Update on extracorporeal photopheresis in heart and lung transplantation. *Journal of clinical apheresis* 26: 146-151 (2011)
31. Marques MB , Tuncer HH: Photopheresis in solid organ transplant rejection. *Journal of clinical apheresis* 21: 72-77 (2006)
32. Miller JD, Kirkland EB, Domingo DS, Scull H, Jekutis B, Dallas M, Cooper KD, Baron ED: Review of extracorporeal photopheresis in early-stage (IA, IB, and IIA) cutaneous T–cell lymphoma. *Photodermatology, photoimmunology & photomedicine* 23: 163-171 (2007)
33. PakuMed medical products GmbH:  
[http://www.pakumed.de/images/pakumed/downloads/1404383453\\_SafeA5Folder.pdf](http://www.pakumed.de/images/pakumed/downloads/1404383453_SafeA5Folder.pdf) (11.04.2014)
34. Papp G, Horvath IF, Barath S, Gyimesi E, Vegh J, Szodoray P, Zeher M: Immunomodulatory effects of extracorporeal photochemotherapy in systemic sclerosis. *Clinical Immunology* 142: 150-159 (2012)
35. Pureber J , Torsello G: *Gefäßchirurgie. Manual für die Praxis.* Schattauer, Stuttgart, S. 166-169 (2010)

36. Rangarajan HG, Punzalan RC, Camitta BM, Talano JA: The use of novel Therakos Cellex for extracorporeal photopheresis in treatment of graft-versus-host disease in paediatric patients. *British Journal of Haematology* 163: 357-364 (2013)
37. Reinisch W, Knobler R, Rutgeerts PJ, Ochsenkühn T, Anderson F, von Tirpitz C, Kaatz M, van der Woude CJ, Parenti D, Mannon PJ: Extracorporeal photopheresis (ECP) in patients with steroid-dependent Crohn's disease: An open-label, multicenter, prospective trial. *Inflammatory bowel diseases* 19: 293-300 (2013)
38. Sanli H, Akay BN, Ayyildiz E, Anadolu R, Ilhan O: Remission of severe autoimmune bullous disorders induced by long-term extracorporeal photochemotherapy. *Transfusion and Apheresis Science* 43: 353-359 (2010)
39. Schiffer CA, Mangu PB, Wade JC, Camp-Sorrell D, Cope DG, El-Rayes BF, Gorman M, Ligibel J, Mansfield P, Levine M: Central venous catheter care for the patient with cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *Journal of Clinical Oncology* 31: 1357-1370 (2013)
40. Schiller M, Klemke C-D, Arnold A, Booken N, Hanneken S, Hölzle E, Kaatz M, Schwarz T, Weichenthal M, Hillen U: <http://ado-homepage.de/wp-content/uploads/2013/04/S1-Leitlinie-Extracorporale-Photopherese-2012-final.pdf> (12.04.2015)

41. Sinclair J, Haldane L, Robertson S, Taylor S, Currie C, Douglas K: Vortex ports as central venous access devices for extracorporeal photopheresis treatment in patients with chronic GvHD: an initial single-centre experience. *Bone Marrow Transplantation* 46: 393-394 (2011)
42. Ständer H, Neugebauer F, Schneider SW, Luger TA, Schiller M: Extrakorporale Photopherese mit permanentimplantierten subkutanen Vorhofkathetern. *Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft* 5: 1112-1119 (2007)
43. Stevens B, Barton SE, Brechbill M, Moenter S, Lou Piel A, Shankle D: A randomized, prospective trial of conventional vascular ports vs. the vortex "clear-flow" reservoir port in adult oncology patients. *Journal of Vascular Access Devices* 5: 37-40 (2000)
44. Teichgräber UK, Gebauer B, Benter T, Wagner J: Langfristige zentralvenöse Zugänge und deren Komplikationsmanagement. *Fortschr Röntgenstra* 176: 944-952 (2004)
45. Teichgräber UK, Pfitzmann R, Hofmann HA: Portsysteme als integraler Bestandteil von Chemotherapien. *Dtsch Arztebl Int* 108: 147-153 (2011)
46. Therakos Inc.:  
[http://media.wix.com/ugd/d54887\\_180683e7f58d49bb918166e7116fa4fb.pdf](http://media.wix.com/ugd/d54887_180683e7f58d49bb918166e7116fa4fb.pdf)  
f (09.05.2015)

47. Therakos Inc.: <http://www.therakos.com/#!/therakos-photopheresis-immunotherapy/c176y> (09.05.2015)
48. Trautinger F, Just U, Knobler R: Photopheresis (extracorporeal photochemotherapy). *Photochemical & Photobiological Sciences* 12: 22-28 (2013)
49. Ussowicz M, Musial J, Mielcarek M, Tomaszewska A, Nasilowska-Adamska B, Kalwak K, Gorczynska E, Marianska B, Chybicka A: Steroid-Sparing Effect of Extracorporeal Photopheresis in the Therapy of Graft-Versus-Host Disease After Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Transplant Proc.* 45: 3375-3380 (2013)
50. Whittle R, Denney H, Foster M, Maher T, Goodgrove R, Swift C, Robertson L, Hammerton F, Mayo J, Alfred A: Comparison of the Cellex™ and UVAR XTS™ closed system extracorporeal photopheresis devices in the treatment of chronic graft-versus-host disease. *Nature* 48: 438-439 (2013)
51. Willital GH, Holzgreve A, Samii A: Definitive chirurgische Erstversorgung. *Walter de Gruyter*, 6. Aufl, Berlin, S. 450-452 (2006)
52. Wolf P, Georgas D, Tomi NS, Schempp CM, Hoffmann K: Extracorporeal photochemotherapy as systemic monotherapy of severe, refractory atopic dermatitis: results from a prospective trial. *Photochemical & Photobiological Sciences* 12: 174-181 (2012)

## 7. Danksagung

Ganz herzlich bedanken möchte ich mich bei meinem Doktorvater Prof. Dr. Johannes Weiss, dafür dass er mich bei dieser Arbeit großartig betreut hat. Die Unterstützung war außergewöhnlich, gab mir Sicherheit und motivierte immer wieder aufs Neue.

Bedanken möchte ich mich auch bei Frau S. Weidenlehner, Herrn D. Jakob und der gesamten ECP-Abteilung der Universitätsklinik für Dermatologie und Allergologie, Ulm für die Hilfe bei der Datensammlung und das stetige Engagement alle weiteren Fragen und Details zu klären.

Weiterhin möchte ich mich für die Zusammenarbeit mit Herrn Dr. F. Meisner der Klinik für Herz-, Thorax- und Gefäßchirurgie der Universität Ulm bedanken.

Herzlichster Dank gilt meinen Eltern, die mich in allen Phasen dieser Arbeit bestärkt und immer wieder neu motiviert haben.

Besonderer Dank gilt meinem Partner Steffen Walker, der mich immer unterstützt hat und mit dem ich die Zeit des Schreibens geteilt habe.

Bedanken möchte ich mich auch bei meinem Nachbarn Herrn Rothenbuchner, der seit Beginn des Studiums bis zum Ende dieser Arbeit stets besonderes Interesse zeigte und mich immer wieder neu motivierte.

## **8. Lebenslauf**

Lebenslauf wurde aus Gründen des Datenschutzes entfernt.