

Aus der Abteilung für Kinderkardiologie und Pädiatrische Intensivmedizin

der Ludwig-Maximilians-Universität München

Campus Großhadern

Direktor: Prof. Dr. med. Nikolaus Haas



Die Entwicklung von de-novo Allergien nach Herztransplantation im Kindesalter

Ergebnisse der SALTO Studie

Dissertation

zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin

an der Medizinischen Fakultät der

Ludwig – Maximilians – Universität München

Vorgelegt von

Jenny Schlichtiger, MSc

aus München

2024

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität München

Erster Gutachter: Prof Dr. med. Nikolaus Haas

Zweiter Gutachter: Prof. Dr. med. Sebastian Michel

Dritter Gutachter: PD Dr. Jan-Michael Abicht

Mitbetreuung durch den

promovierten Mitarbeiter: Dr. med. Marcus Fischer

Dekan: Prof. Dr. med. Thomas Gudermann

Tag der mündlichen Prüfung: 18.12.2024

Meinen Eltern

I Inhaltsverzeichnis

I INHALTSVERZEICHNIS.....	4
II ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS.....	5
III ZUSAMMENFASSUNG.....	6
1 EINLEITUNG.....	8
1.1 RELEVANZ DES THEMAS.....	8
1.2 HINTERGRUND	9
1.2.1 HERZTRANSPLANTATION IM KINDESALTER.....	9
1.2.2 ALLERGIEN NACH HTX	17
2 ZIELSETZUNG	25
3 MATERIAL UND METHODEN	26
3.1 STUDIENDESIGN.....	26
3.2 STUDIENKOLLEKTIV UND RESPONSE	30
3.3 OPERATIONALISIERUNG OUTCOME.....	32
3.4 STATISTISCHE ANALYSE	33
4 ERGEBNISSE.....	34
4.1 DESKRIPTION.....	34
4.1.1 DEMOGRAPHISCHE DATEN	34
4.1.2 MEDIZINISCHE DATEN	37
4.2 BIVARIATE ANALYSE.....	44
4.3 MULTIVARIATE MODELLE	56
5 DISKUSSION.....	60
6 LITERATURVERZEICHNIS.....	70
IV ABBILDUNGSVERZEICHNIS.....	74
V TABELLENVERZEICHNIS.....	76
VI ANHANG	77
DANKSAGUNG	149
EIDESSTATTLICHE VERSICHERUNG	150
CURRICULUM VITAE	151
PUBLIKATIONSLISTE	153

II Abkürzungsverzeichnis

ACROSOLAR	<i>Atopic Childhood Disease Risk Factors in the Second Generation of the SOLAR Participants</i>
APC	<i>allergen-präsentierenden-Zelle</i>
CNI	<i>Calcineurininhibitor</i>
DSO	<i>Deutsche Stiftung für Organtransplantation</i>
FG	<i>Frühgeburt</i>
HLA	<i>Humanes Lymphozytenantigen</i>
Htx	<i>Herztransplantation</i>
IgE	<i>Immunglobulin E</i>
IL	<i>Interleukine</i>
KiGGS	<i>Studie zur Gesundheit von Kindern und Jugendlichen in Deutschland</i>
KIS	<i>KlinikInformationSystem</i>
LMU	<i>Ludwig-Maximilians-Universität</i>
Ltx	<i>Lebertransplantation</i>
MPM	<i>Mycophenolat-Mofetil</i>
mTor	<i>mammalian target of rapamycin</i>
NT	<i>nach errechnetem Termin geboren</i>
OR	<i>Odds Ratio</i>
PTLD	<i>Posttransplantations Lymphoproliferative Erkrankungen</i>
RS	<i>Rhythmusstörungen</i>
SALTO	<i>Studie zur Entwicklung von de-novo Allergien nach Herztransplantation im Kindesalter</i>
SD	<i>Standardabweichung</i>
SES	<i>Sozioökonomischer Status</i>
TG	<i>termingerechte Geburt</i>
Treg	<i>regulatorischen T-Zellen</i>

III Zusammenfassung

Bei der SALTO Studie (Studie zur Entwicklung von de-novo Allergien nach Herztransplantationon im Kindesalter) handelt es sich um eine Pilotstudie zur Erforschung neu aufgetretener Allergien nach Herztransplantation (Htx) im Kindesalter.

Die Identifikation der Studienkohorte erfolgte aus allen am LMU Klinikum der Universität München im Kindesalter herztransplantierten Patienten. Die Probanden wurde postalisch kontaktiert, bei schriftlichem Einverständnis zur Teilnahme erfolgte die Datenerhebung über einen Fragebogen und aus den Patientenakten. Es konnte eine Response von 68% (59 Teilnehmer) erreicht werden.

Die Prävalenz einer Allergie lag in dem untersuchten Kollektiv bei von 53%. Patienten mit Allergien waren häufiger weiblich und hatten einen hohen sozioökonomischen Status. Weiter waren die Betroffenen häufiger normalgewichtig und frühgeburtlich. Bekannte Dispositionsfaktoren für Allergien konnten für das analysierte Kollektiv nicht als potenzielle Prädiktoren bestätigt werden. Die Analyse der Transplantations-assoziierten Risikofaktoren zeigte, dass Htx-Patienten mit Allergien häufiger in einem jüngeren Alter transplantiert wurden.

Eine Stratifizierung der Analysen nach dem Manifestationszeitpunkt der Allergie (vor vs. nach Htx) ergab eine Prävalenz von de-novo Allergien nach Htx von 19%. Der Anteil weiblicher Probanden war in dieser Subgruppe stärker erhöht, der sozioökonomische Status (SES) verteilte sich gleich zwischen mittleren und hohen SES in der Gruppe mit Allergien nach Htx. Bezüglich bekannter Dispositionsfaktoren für Allergien zeigte sich, dass Patienten mit de-novo Allergien nach der Transplantation seltener die etablierten Risikofaktoren für Allergien akkumulierten als diejenigen, die bereits vor der Htx unter allergischen Erkrankungen litten. So war der Anteil von normalgewichtigen Patienten am höchsten in der Gruppe mit Allergiemanifestation in Folge der Herztransplantation, es kamen keine Kaiserschnitte vor, es wurde häufiger gestillt und die Patienten waren seltener Einzelkinder und lebten insgesamt mit mehr Personen in einem Haushalt. Auch bezüglich der Htx-assoziierten Risikofaktoren ergaben sich bei Stratifizierung nach dem Manifestationszeitpunkt Unterschiede zwischen den Allergikern. So waren Allergien vor Htx häufiger bei Patienten, die unter 6 Jahren transplantiert wurden, während Allergien nach Htx gehäuft bei Probanden auftraten, die erst nach dem 7 Lebensjahr transplantiert wurden. In der Gruppe Allergien nach Htx wurde fast ausschließlich das Kombinationsschema aus Tacrolimus und Everolimus als immunsuppressive Therapie eingenommen. Auch Komplikationen, aber vor allem Folgeerkrankungen waren sehr viel häufiger in der Gruppe, die erst nach Htx an Allergien erkrankte.

Lediglich das Alter bei Transplantation zeigt in der bivariaten Analyse des Allergie-Htx Status eine signifikante Korrelation mit dem Outcome. Ein statistisch signifikanter Zusammenhang konnte in der multivariaten Analyse nicht bestätigt werden.

Limitiert sind sowohl die statistische Auswertung als auch die Generalisierbarkeit der Ergebnisse der SALTO Studie durch die relativ niedrige Fallzahl. Nach Zusammenstellung einer Studienkohorte und der explorativen Datenanalyse im Rahmen der Pilotstudie soll im Verlauf ein longitudinaler, prospektiver Studienaufbau etabliert werden.

1 Einleitung

1.1 Relevanz des Themas

In Deutschland wurden im Zeitraum von 2016 bis 2020 jährlich durchschnittlich etwa 12% (n= 25-42) aller Herztransplantationen bei Kindern durchgeführt (1-5), davon versorgte das Transplantationszentrum der Kinderkardiologie am Universitätsklinikum der LMU München im Jahr 2018 fünf Patienten. Insgesamt wurden am Klinikum Großhadern seit Bestehen des Transplantationsprogramms (1988) 170 Herztransplantationen bei Kindern durchgeführt.

Es gibt einige bekannte Folgeerkrankungen, die aus Organtransplantationen resultieren können. Dazu zählen vor allem Komplikationen die aus der Langzeitbehandlung mit Immunsuppressiva, die nach einer Transplantation lebenslang notwendig ist, resultieren (6-8). Hierzu gehören autoimmun und immun-vermittelte Krankheiten, wie Hypohydrose, Gingivahyperplasien, Akne, Keratosis pilaris, autoimmune hämolytische Anämien, idiopathische thrombozytopenie Purpura, entzündliche Darmkrankheiten und chronische Niereninsuffizienz (9-11).

Bei den post-Htx-Komplikationen unterscheidet man akute Abstoßungsreaktionen, beispielsweise im Rahmen von Infektionen, von chronischen Abstoßungsprozessen wie der kardialen Allograft-Vaskulopathie (12-15). Außerdem zeigen Patienten nach Transplantation ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung von Malignomen, häufig in Form von Posttransplantations- Lymphoproliferativen Erkrankungen (PTLD) (12-15)

Zusätzlich wurde in den letzten Jahren vermehrt das Auftreten von Allergien in Folge von Organtransplantationen im Kindesalter beschrieben (10, 11, 16-19). Die in der Literatur beschriebene Prävalenz von Allergien bei Transplantierten im Kindesalter variiert zwischen 8,5-45% (11, 20, 21). In den beschriebenen Fällen handelt es sich vorwiegend um Nieren- und Lebertransplantationen. Wenn Herztransplantationen in die Analyse einbezogen wurden, waren die Probandenzahlen häufig sehr klein und deswegen nur wenig aussagekräftig (11, 22). Eine spezifische Prävalenz für Allergien bei Kindern nach Herztransplantationen ist nicht bekannt (11). Obwohl es sich unabhängig vom transplantierten Organ vorwiegend um Typ-I-Allergien (siehe 1.2.2) handelt (18, 20, 23), variiert das allergische Krankheitsspektrum stark, von asymptomatischer Eosinophilie über Lebensmittelallergien, eosinophile gastrointestinale Erkrankungen, atopischer Dermatitis, allergische Rhinitis, bis hin zu allergischem Asthma sowie anaphylaktischen Ereignissen (9, 11, 20, 22). In der Literatur werden verschiedene Entstehungsmechanismen diskutiert, es konnte bisher jedoch kein eindeutiger Krankheitsmechanismus identifiziert werden. (11, 19)

1.2 Hintergrund

1.2.1 Herztransplantation im Kindesalter

1.2.1.1 Die Geschichte der Herztransplantation

Erstmalig wurde eine erfolgreiche Herztransplantation von Mensch-zu-Mensch 1967 durch den Thoraxchirurgen C. Barnard in Kapstadt durchgeführt. Der Patient verstarb jedoch 18 Tage nach der OP an einer Lungenentzündung. Wenige Zeit später konnte bereits der zweite von Barnard transplantierte Patient ein postoperatives Überleben von einem Jahr verzeichnen. (24-27)

Zwei Jahre später, am 12. Februar 1969, fand schließlich die erste Herztransplantation in Deutschland in der Chirurgischen Klinik des Universitätsklinikums München durch das Chirurgenteam F. Sebening, W. Klinner, H. Meisner und E. Struck statt (24, 25). Bei dem Patienten handelte es sich um einen an einer Kardiomyopathie leidenden 36-jährigen Mann im therapieresistenten Herzversagen. Hierbei kam erstmals ein, am Institut für experimentelle Chirurgie der LMU München entwickeltes, Antilymphozytenglobulin zum Einsatz. (24, 25) Trotz des neu entwickelten Medikaments führte die Operation zu keinem Erfolg, der Patient verstarb nur 27 Stunden nach dem Eingriff. Nur einen Monat später machte das Münchner Team einen erneuten Versuch, diesmal war der Empfänger ein Patient mit hochgradiger Herzinsuffizienz auf dem Boden einer kongenital korrigierten Transposition der großen Arterien. Diese anatomische Fehlstellung verkomplizierte den Ablauf der Transplantation, der Patient verstarb durch die zu geringe Auswurfleistung des Spenderherzens (25). Auch die kurz darauf in Berlin durchgeführte dritte deutsche Herztransplantation, endete für den Empfänger bereits 9 Stunden nach der OP letal (24, 25).

Im weiteren Verlauf gaben viele der chirurgischen Zentren die Transplantation von Herzen wieder auf (24, 25, 27). Denn leider blieben neben operativen Komplikationen Abstoßungsreaktionen, trotz den bis dahin verfügbaren Medikamenten Prednison, Azathioprin und dem Münchner Antilymphozytenglobulin, weiterhin unbeherrschbar. Zusätzlich häuften sich aufgrund der Immunsuppression der Behandelten nun letale endende Infektionen. Über die kommenden Jahrzehnte wurde, durch die Verbesserungen der Methoden zur Gewebetypisierung und das Matching von Spendern und Empfängern, die Organtransplantation stetig vorangebracht (25, 27). Der entscheidende Durchbruch gelang jedoch erst in den 1980-ern mit der Einführung von Cyclosporin A in das Therapieregime (25). In den folgenden Jahren stieg die 1-Jahres-Überlebensrate von Herztransplantatierten auf über 80%, das 5-Jahres-Überleben auf etwa 50%. (24, 25)

Auch in Deutschland sollte es 12 Jahre dauern, bis der nächste Versuch ein Herz zu transplantieren gewagt wurde. Am 07. Mai 1981 wurde schließlich wieder in München, jedoch diesmal am Deutschen Herzzentrum, die erste als erfolgreich verzeichnete Herztransplantation in Deutschland durchgeführt. (25) Im August 1981 nahm auch das Klinikum Großhadern die Herztransplantationen wieder auf. 1983 lag die durchschnittliche Anzahl an Herztransplantationen am Münchner Universitätsklinikum bereits bei 10 Transplantationen pro Jahr (25). Seit 1988 ist das LMU Klinikum Großhadern außerdem zertifiziertes Zentrum für pädiatrische Herztransplantationen, es wurden seither über 170 Herztransplantationen bei Kindern durchgeführt. (24, 25)

1.2.1.2 Die Rolle von Immunsuppressoren nach Herztransplantation

Nach der Transplantation muss bei jedem Patienten eine lebenslange medikamentöse Immunsuppression erfolgen (28, 29). Hierfür gibt es zahlreiche unterschiedliche Regime, die individuell auf die Patienten angepasst werden. Eine schematische Darstellung des in der Abteilung für Kinderkardiologie und Pädiatrische Intensivmedizin des LMU Klinikum angewandten Therapieregimes zeigt ABB. 51 (Anhang 1.1).

Im Folgenden soll ein allgemeiner Überblick über die gängige Vorgehensweise bei der medikamentösen Therapie gegeben werden.

Zunächst erfolgt unmittelbar nach der OP eine (Induktions-)Therapie (siehe Tab. 1), um die frühe Abstoßungsreaktion zu verhindern, diese wird obligat mit einem Steroid durchgeführt. Die erste Glucocorticoidgabe wird bereits prä- oder intraoperativ als Bolus verabreicht. (29)

Handelt es sich um einen Empfänger der positiv auf Humane Lymphozytenantigene (HLA) getestet wurde, kann vor der Transplantation außerdem eine Desensibilisierung mittels Immunglobulin G, Plasmapherese oder Retuximab durchgeführt werden. (29)

Neben der Reduktion akuter Abstoßungsreaktionen zeigten Induktionstherapien einen protektiven Effekt gegenüber Transplantatvaskulopathien (29).

Tab. 1: Induktionstherapie (29)

Wirkstoff (Wirkstoffgruppe)	Nebenwirkungen	Anwendungsgebiet
Antithymozyten- immunglobuline (ATG)	Fieber, Schüttelfrost Tachykardie, Hyper-/Hypotonus Hautausschläge Infektionen Fraglich Malignome	Desensibilisierung bei erhöhter HLA-Konzentration (neben Induktionstherapie auch bei Steroidresistenter Abstoßung)
(Methyl-) Prednisolon ¹	Gewichtszunahme, Wachstumsverzögerung, Myopathien Art Hypertonus, Hyperlipidämie Hyperglykämie Retention Katarakt Magenulcera	Obligat bei jedem Patienten nach Htx (ausschleichen nach 3-12 Monaten)
Basilixumab (Interleukin-2- Rezeptorantagonist; CD25- Antikörper)	Infektionen Verschiedene Studien diskutieren mehr Abstoßungsreaktionen unter Basilixumab im Vergleich zu ATG (30)	Alternative zu ATG Als i.v. Einzelgabe

ATG: Antilymphozyten-Immunglobulin, HLA: Humane Lymphozytenantigene, Htx: Herztransplantation

Die Steroide werden zunächst überlappend mit der Dauertherapie (siehe Tab. 2) gegeben und anschließend nach etwa 3-12 Monaten ausgeschlichen. Die Dauertherapie basiert in der Regel auf der Anwendung eines Calcineurininhibitors (CNI: Tacrolimus, Cyclosporin A) in Kombination mit einem Antimetaboliten (Mycophenolat-Mofetil (MPM), Azathioprin) oder einem mTor-Inhibitor (mammalian target of rapamycin: Everolimus, Sirolimus). (29)

¹ Die Stoßtherapie mit Prednisolon wird nicht einheitlich zur Induktionstherapie gezählt

Für die dauerhafte Immunsuppression kommen folgende Wirkstoffe in Frage:

Tab. 2: Dauerimmunsuppression (29)

Wirkstoff (Wirkstoffgruppe)	Nebenwirkungen	Anwendungsgebiet
Tacrolimus (CNI)	Niereninsuffizienz Arterielle Hypertonie Dyslipidämie Hyperglykämie, Diabetes mellitus Hyperkaliämie, Hypomagnesiämie Neurotoxizität (Tremor, Kopfschmerzen)	Dauerimmunsuppression
Cyclosporin A (CNI)	Niereninsuffizienz Arterielle Hypertonie Dyslipidämie Hypokaliämie, Hypomagnesiämie Hyperurikämie Neurotoxizität (Enzephalopathie, Krampfanfälle, Tremor, Neuropathie) Gingivahyperplasie Hirsutismus	Dauerimmunsuppression Alternative zu Tacrolimus
Mycophenolat-Mofetil (Antimetabolit)	Gastrointestinale Symptome (Übelkeit, Gastritis, Diarrhoe) Leukopenie	Zur Kombinationstherapie mit CNI
Azathioprin (Antimetabolit)	Knochenmarkssuppression Hepatitis, Pankreatitis Malignome (v.a. deutlich erhöhtes Hautkrebsrisiko)	Zur Kombinationstherapie mit CNI
Everolimus (mTor-Inhibitor)	Ulzerationen Mundschleimhaut Hypercholesterinämie, Hypertriglyceridämie Ödeme	Wird in Kombination mit MPM für CNI-sparende oder sogar CNI- freie Therapieregime eingesetzt
Sirolimus (mTor-Inhibitor)	Pneumonitis Panzytopenie Potenzierung der CNI- Niereninsuffizienz	Alternative zu Everolimus

CNI: Calcineurininhibitor

Präventive Maßnahmen

Nach der Transplantation müssen zusätzlich verschiedene Maßnahmen beachtet werden, die besonders mit dem erhöhten Erkrankungsrisiko durch die dauerhafte Immunsuppression in Verbindung stehen. Im Vordergrund steht hierbei die Prophylaxe gegen Krankheitserreger, die durch verschiedene Hygienemaßnahmen im Haushalt, im Umgang mit Lebensmitteln und im öffentlichen Raum erreicht werden soll. Eine zweite wichtige Säule der Infektionsprävention ist die prophylaktische Einnahme von Antibiotika, Virusstatika und Antimykotika. Ergänzend zu diesen Maßnahmen ist bereits vor der Transplantation auf die Vollständigkeit und Aktualität des Impfstatus zu achten. (29) (Detaillierte Übersicht präventiver Maßnahmen Anhang Tab. 7, Tab. 8)

Verlauf und Nachsorge

Die Abstimmung der Dosierung der Immuntherapie nach der Transplantation ist essenziell, um auf der einen Seite das Risiko schwerer Infektionen durch eine übermäßige Immunsuppression zu vermeiden und auf der anderen Seite eine Immunreaktion gegen das Transplantat, um jeden Preis zu verhindern. Gleichzeitig sollen potenzielle Nebenwirkungen der dauerhaften Einnahme von Immunsuppressiva minimiert werden. Deswegen sind regelmäßige Verlaufskontrollen dringend notwendig. (29) Tab. 9 (Anhang) gibt einen Überblick über die, bei den ambulanten Verlaufskontrollen, erfassten Parameter.

1.2.1.3 Komplikationen und Prognose nach Transplantation

Ein Großteil der letal endenden Komplikationen nach der Herztransplantation im Kindesalter sind sekundäre Krankheitserscheinungen, die vor allem mit der systemischen Immunsuppression assoziiert sind (15).

Im Folgenden soll ein Überblick der häufigsten Transplantations-assoziierten Komplikationen gegeben werden:

(1) Akute Abstoßung

Die Abstoßungsreaktion ist einer der Hauptrisikofaktoren nach einer Transplantation. Obwohl das Risiko einer Abstoßungsreaktion im ersten Jahr nach der Herztransplantation am größten ist, ist sie prinzipiell zu jedem Zeitpunkt möglich. Der Anteil akuter zellulärer Abstoßungsreaktion beträgt bei herztransplantierten pädiatrischen Patienten 25-30% im ersten Jahr nach der Transplantation, von einer Antikörper-vermittelten Abstoßungsreaktion sind etwa 11% der Patienten betroffen. (15)

Die endomyokardiale Biopsie ist der diagnostische Goldstandard, um eine Transplantatabstoßung bereits frühzeitig zu detektieren. Da es sich um ein invasives Verfahren handelt, wurde über zahlreiche andere Verfahren (EKG, Kardio-MRT, Echokardiographie, Serum-Biomarker) versucht, eine gleichwertige Aussagekraft zu erreichen. Bei diesen Versuchen konnte zwar in der Regel eine hohe Spezifität erreicht werden, jedoch waren sie nur wenig sensitiv und haben sich daher nicht überall als Screening-Verfahren durchgesetzt. (29)

(2) Infektion

Insgesamt sind Infektionen für etwa 12% der Todesfälle post-Transplantation verantwortlich. Im ersten Monat nach der Transplantation werden die meisten Infektionen durch Bakterien bedingt, als häufigster pathogener Keim konnten koagulase-negative Streptokokken, Enterokokken und Pseudomonas identifiziert werden. Im zweiten Monat nach der OP steigt das Risiko für virale Infektionen, in der Regel verursacht durch Zytomegalie-, Epstein-Barr-, Varizellen-, Herpes Simplex- und Influenza Viren. Man versucht das lebenslang gesteigerte Infektionsrisiko durch die Einhaltung allgemeiner Hygienemaßnahmen sowie Einhaltung eines Impfgregimes möglichst weit einzudämmen (*siehe* Anhang 1.2), Tab. 7 (Anhang), Tab 8 (Anhang)). Zusätzlich erfolgt in den ersten drei Monaten nach Herztransplantation gegebenenfalls eine medikamentöse antivirale und antifungale Prophylaxe (*siehe* Anhang 1.2), Tab. 7 (Anhang), Tab 8 (Anhang)). (7)

(3) Allograft Vaskulopathie

Die Allograft Vaskulopathie ist eine der führenden Todesursache nach Herztransplantation. Im follow-up sind 10 Jahre post-Transplantation etwa 34% der Transplantierten von dieser Gefäßdysfunktion betroffen (31). Pathophysiologisch ergibt sich die kardiale Allograft Vaskulopathie durch die Proliferation der Intima und Media, wodurch es zur Gefäßdysfunktion und folglich zur systolischen und diastolischen Funktionsstörung kommt. Als diagnostischer Goldstandard gilt die Koronarangiographie. Aktuell stehen nur wenige Therapieoptionen zur Behandlung einer kardialen Vaskulopathie zur Verfügung. Die Gabe der mTOR-Inhibitor Rapamycin (Sirolimus) und Everolimus konnten in Studien die Progression von Vaskulopathien verlangsamen. (7) Weiter haben vor allem erwachsene Patienten von einer Statin-Gabe profitiert. Im Fall einer proximalen Stenose kann eine perkutane Stent-Implantation indiziert sein. Bei einem schweren bzw. progressiven Krankheitsverlauf sind die Behandlungsoptionen jedoch auf eine Re-Transplantation begrenzt. (7, 31)

(4) Malignome und Posttransplantations-Lymphoproliferative Erkrankungen

Maligne Erkrankungen als Folge der Transplantation sind selten, jedoch betreffen sie nach 10 Jahren follow-up immerhin 9,5% aller Patienten. Den größten Anteil an malignen Erkrankungen haben die Posttransplantations-Lymphoproliferativen Erkrankungen. (7, 31) Es handelt sich hierbei um eine heterogene Gruppe von Erkrankungen, die sowohl benigne Lymphproliferationen als auch aggressiv wachsende Lymphome beinhaltet (7). In den meisten Fällen handelt es sich bei der PTLD um eine abnormale Proliferation von B-Lymphozyten, oft ist die Erkrankung mit einer EBV-Infektion assoziiert (7, 31, 32). In Studien konnte gezeigt werden, dass ein Spender–Empfänger EBV-Mismatch sowie eine hohe EBV-Viruslast die führenden Risikofaktoren für die Entwicklung einer PTLD sind (7, 31). Die Therapie richtet sich vor allem nach der histologischen Typisierung des proliferierten Lymphgewebes. Generell wird versucht, die immunsupprimierende Therapie zu reduzieren (v.a Calcineurin Inhibitoren). (7, 31) Bei pädiatrischen Patienten konnte allein durch die Reduktion der Immunsuppressiva bei 40-86% der Betroffenen eine Remission erreicht werden. Allerdings ist bei diesem Vorgehen immer zu beachten, dass durch die Dosisreduktion die Gefahr einer Abstoßungsreaktion steigt. (31)

(5) Nierenschädigung

Eine weitere sekundäre Komplikation der Herztransplantation ist die Schädigung der Nierenfunktion vor allem bedingt durch das nephrotoxische Nebenwirkungsprofil der meisten Immunsuppressiva. Besonders gefährdet sind Patienten nach einer Langzeittherapie mit Calcineurin-Inhibitoren. (7, 15)

Prognose

Durch die Weiterentwicklung des chirurgischen Vorgehens, des Matchings von Spender und Empfänger und vor allem durch die verbesserte medikamentöse Behandlung hat sich die Prognose Herztransplantierter seit den 80iger Jahren signifikant verbessert. Obwohl nach der Transplantation eine Reihe von Risiken verbleiben, können Herztransplantationen im Kindesalter sowohl das Überleben als auch die Lebensqualität von Patienten stark verbessern. (31, 33) Das Überleben nach einer Herztransplantation wird durch verschiedene Faktoren beeinflusst. So sind Kardiomyopathien mit einem besseren Gesamtüberleben assoziiert als angeborene Herzfehler. Weiter spielt das Alter bei Transplantation eine entscheidende Rolle. Laut dem Jahresbericht der „*International Society of Heart and Lung Transplantation*“ lag das Überleben nach einer Htx vor dem ersten Lebensjahr im Median bei 22,3 Jahren. In der Altersgruppe von 1 bis 5 Jahren waren es 18,4 Jahre, zwischen 6 und 10 Jahren waren es noch 14,4 Jahre und über einem Alter von 10 Jahren waren es noch 13,1 Jahre. Durch den stetigen Behandlungsfortschritt verbessern sich diese Zahlen fast jährlich. (6)

1.2.2 Allergien nach Htx

Neben den oben genannten potenziellen Komplikationen einer Transplantation wurde in der Vergangenheit über post-Transplantation de-novo aufgetretene Allergien berichtet (9, 11, 22). Viele Erklärungsansätze zielen darauf ab, dass der Eingriff in das ohnehin noch unreife Immunsystem durch die immunsuppressive Therapie ein prädisponierender Faktor sein könnte. Ein eindeutiger Pathomechanismus konnte jedoch bisher nicht gefunden werden. (9, 11, 13, 34)

Im Folgenden soll eine Übersicht über Allergien und deren Entstehungsmechanismen gegeben werden, außerdem soll der Stand der Forschung und potenzielle Pathomechanismen des Zusammenhangs zwischen Allergien und im Kindesalter dargestellt werden.

Übersicht Allergien

Man unterscheidet allergische Reaktionen anhand der auslösenden Komponente des Immunsystems in Typ I-IV (*siehe* Abb. 1). Bei Allergien nach Organtransplantation handelt es sich vor allem um Typ I Reaktionen. Zwar sollen an dieser Stelle alle Allergie-Typen kurz erklärt werden, jedoch beziehen sich alle weiteren Ausführungen dieser Arbeit auf Typ I/IgE-vermittelte Allergien.

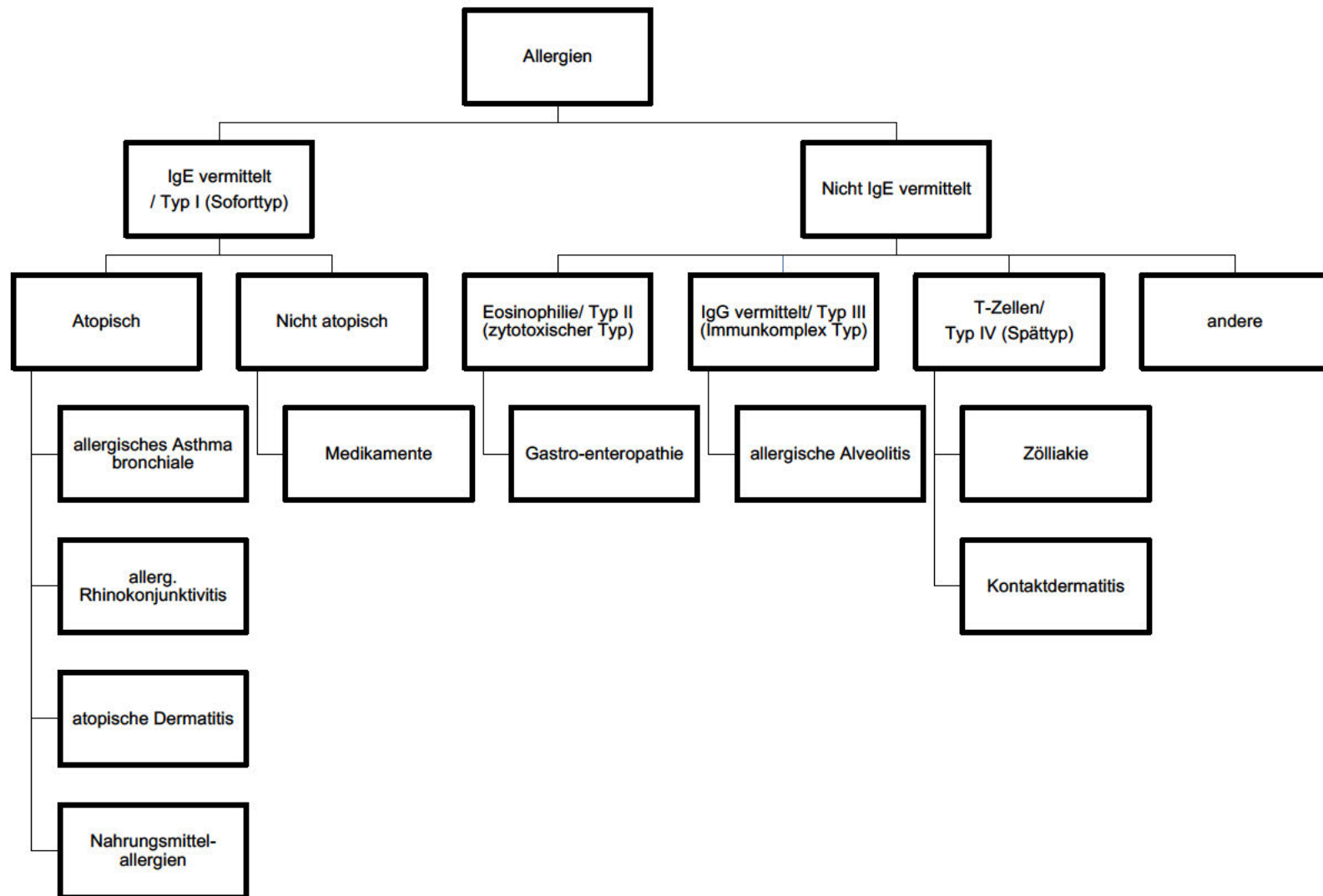


Abb. 1: Schematische Übersicht Allergie-Typen

Typ I Reaktion (IgE-vermittelt)

Diese Gruppe lässt sich weiter unterscheiden nach atopischen und nicht-atopischen allergischen Reaktionen. Bei Atopien kommt es durch Allergenexposition zu einer übermäßigen Ausschüttung von Immunglobulin E (IgE). Rezeptoren der IgE-Antikörper befinden sich vor allem auf der Zellmembran von eosinophilen und basophilen Granulozyten und Mastzellen. Bei Allergenkontakt binden viele der freigewordenen IgE-Antikörper an diese Rezeptoren, wodurch vor allem aus den Mastzellen Histamine, Leukotriene und Prostaglandine ausgeschüttet werden, die als Mediatoren der allergischen Reaktion wirken. (35)

Typ II Reaktion

Diese Form der Allergie ist antikörperabhängig und wird auch als zytotoxische Überempfindlichkeitsreaktion bezeichnet. Antikörper binden an Immunzellen die im Rahmen der Immunantwort für die Vernichtung von Pathogenen zuständig sind (Makrophagen, natürliche Killerzellen), wodurch körpereigene Strukturen beschädigt werden. (36)

Typ III Reaktion

Bei dieser Art der allergischen Reaktion lagern sich Komplexe aus Antikörpern und Antigen, die frei im Blut zirkulieren in Geweben ab und sorgen für eine inflammatorische Reaktion. (36)

Typ IV Reaktion

Hierbei handelt es sich um T-Zell-vermittelte Immunreaktionen. Bei Allergen-Erstkontakt kommt es zunächst zu keiner oder einer milderen allergischen Reaktion, bei der eine Sensibilisierung für den Trigger stattfindet. Bei erneuter Exposition wird dann eine überschießende T-Zell-Aktivierung getriggert. Die aktivierten T-Zellen können selber zytotoxisch wirken und Gewebe zerstören, außerdem aktivieren sie durch die Freisetzung von Zytokinen andere zytotoxische Zellen. (36)

Pathomechanismus der Allergieentstehung

Generell kann eine allergische Genese auf Pathomechanismen im Rahmen der Immunantwort zurückgeführt werden. Da es sich bei Allergien nach Tx im Kindesalter vor allem um IgE-vermittelte Allergien handelt (18, 20, 23), zeigt die folgende Abb. 2 den Entstehungsmechanismus dieser spezifischen Subgruppe:

Wie Abb. 2 dargestellt, wird eine allergische Reaktion initiiert, wenn [1] ein Allergen an eine allergen-präsentierenden-Zelle (APC) andockt. Diese führen [2] dazu, dass T2-Lymphozyten vermehrt die Zytokine IL-3/4 ausschütten, welche wiederum [3] eine Produktion des Immunglobulin-E in B-Lymphozyten bewirkt. Durch den erstmaligen Allergenkontakt erfolgt die Sensibilisierung, es treten dabei noch keine Symptome einer allergischen Reaktion auf. (37) In der Stimulationsphase binden anschließend IgE an Immunzellen [4]. Bei Zweitkontakt mit einem Allergen führt die Bindung des IgE vor allem an die Mastzelle zur Ausschüttung von Entzündungsmediatoren [5], die dann zu der Allergie-spezifischen Symptomatik führt. (37)

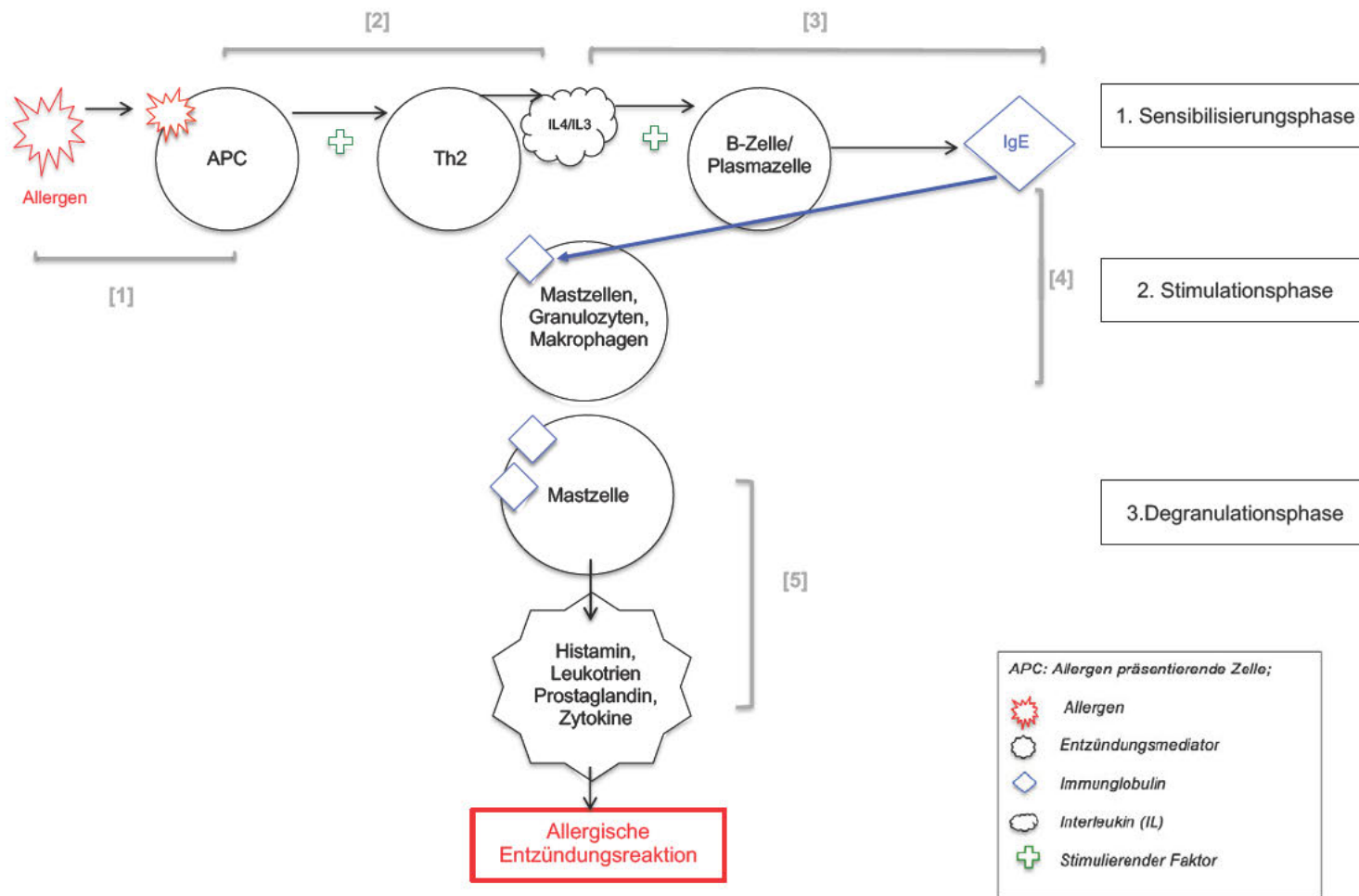


Abb. 2: Pathomechanismus IgE-vermittelte Allergien – Schema nach Steiß und Lindemann (37)

Vermutete Pathomechanismen allergischer Erkrankungen nach Htx

Der genaue Pathomechanismus von Allergien nach Organtransplantation im Kindesalter ist bislang nicht bekannt, es wird von einer multifaktoriellen Genese ausgegangen (9, 11, 34, 38). Die Hauptthesen der Entstehung sollen im Folgenden dargestellt werden:

- Immunsuppression

Im Zusammenhang mit der Immunsuppression nach Tx werden 3 Mechanismen diskutiert:

- (1) Generell hemmt die systemische Immunsuppression die Synthese von IL-2 wodurch die Produktion von T-Helfer Zellen Typ 1 (Th1) stärker gehemmt wird als die von Typ 2 (Th2) Zellen. Dementsprechend entsteht ein Ungleichgewicht zugunsten der Th2, welche Allergie-typischen Zytokine (IL-4, IL-5) produzieren. (20, 38, 39) Diese bewirken die Produktion von IgE, welches wiederum bei Allergenkontakt zur Mastzellen-Degranulation mit Ausschüttung von Entzündungsmediatoren führt (37).
- (2) Calcineurin-Inhibitoren sollen die regulatorischen T-Zellen (Treg) hemmen (20, 39), die der Allergien-spezifischen T-Zell-Proliferation entgegenwirken und die Zytokinproduktion hemmen. (39, 40) Durch die Unterdrückung der Allergen-spezifischen Immunantwort von Th1 und Th2, wird durch die Treg der Ablauf der in Abb. 2 gezeigten Kaskade verhindert. Außerdem können die regulatorischen T-Zellen auch die IgE-Produktion der B-Lymphozyten hemmen. Durch diese Mechanismen entfällt durch die Hemmung der Treg sowohl eine direkte als auch indirekte Hemmung der allergen-getriggerten Ausschüttung von inflammatorischen Effektorzellen (z.B. Mastzellen, Granulozyten). (40)
- (3) Besonders kontrovers diskutiert wird Tacrolimus als Vertreter der CNIs, welches zu einer Erhöhung der intestinalen Permeabilität führen soll, wodurch die Absorption potenzieller Allergene erhöht ist. Dieses Erklärungsmodell wird vor allem im Zusammenhang mit neu aufgetretenen Lebensmittelallergien nach Lebertransplantation (Ltx) diskutiert. (20, 39)

- Thymektomie

Bei dem chirurgischen Vorgehen der Herztransplantationen erfolgt häufig eine Entfernung des Thymus. Dieser ist im Kindesalter durch die Reifung und Selektion von T-Zell Lymphozyten, essenziell für die Ausbildung des (Auto-)Immunsystems. Die Funktion als Immunorgan ist vor allem während der ersten Lebensjahre ausschlaggebend, danach erfolgt die Involution des

Drüsengewebes. Der Umstand, dass der Thymus mit dem Alter an Bedeutung verliert, kann ein mögliches Erklärungsmodell dafür darstellen, dass das Auftreten von Allergien nach Tx in zahlreichen Studien signifikant mit einem jüngeren Alter bei Transplantation korreliert. (9, 12)

- Spender-Empfänger-Übertragung von Allergien

Bei erwachsenen Organempfängern konnte gezeigt werden, dass durch das Spendergewebe spezifische IgE und/oder Th2-Lymphozyten auf den Empfänger übertragen wurden, wodurch eine Sensibilisierung auf spezifische Allergen erfolgen kann (20, 38, 39). Für pädiatrische Fälle ist dieser Pathomechanismus jedoch noch kaum beschrieben (38).

Allergiearten nach Herztransplantation

Aus der bestehenden Studienlage kann keine eindeutige Prävalenz der Allergiearten getroffen werden. Allgemein schwanken die angegebenen Prävalenzen zu Allergien nach Htx zwischen 8,5% und 45% (11). Berichtet werden größtenteils Typ-I-Allergien, wie Asthma, atopisches Ekzem, Rhinitis und Lebensmittelallergien (siehe Abb. 1). Da die Teilnehmerzahl (vor allem an herztransplantierten Probanden) häufig sehr gering ist, sind stratifizierte Betrachtungen der Allergiearten in der Regel nicht möglich. Die größte Studie von Marcus et al. (n= 103 Herztransplantierte) zeigte eine Gesamtprävalenz allergischer Erkrankungen von 38,8% (11). Wie Abb. 3 zeigt, sind nach Herztransplantation atopische Erkrankungen weitaus häufiger als Lebensmittelallergien. Unter den Atopien, kam am häufigsten das allergische Ekzem vor (11).

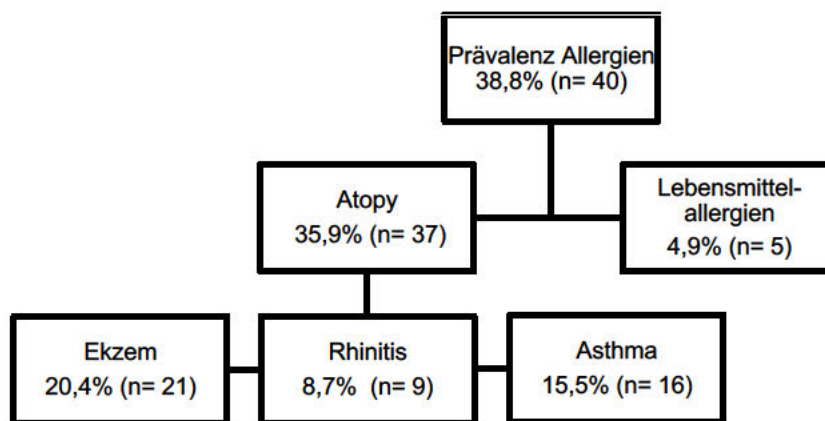


Abb. 3: Prävalenz der Allergie-Subtypen nach Htx nach Marcus et al. (11)

Auch wenn weitere Studien wegen beschränkter Teilnehmerzahlen keinen validen Rückschluss auf die Häufigkeitsverteilungen der Allergiearten zuließen, konnte doch das erhöhte Auftreten atopischer Erkrankungen bestätigt werden. So konnten Avdmiretz et al. in einem Kollektiv von n= 21 Herztransplantierten 67% Atopiker identifizieren (12). Bei Lopez-Abente et al. waren 50% der Probanden (n= 11) nach Htx im Kindesalter von einer allergischen Dermatitis betroffen (38). Das Vorkommen von einer allergischen Dermatitis nach Htx im Kindesalter wird ebenfalls durch zwei Fallberichten bestätigt (34, 41). Ein weiterer Case report beschreibt das Auftreten von Lebensmittelallergien post-Transplantation (42).

2 Zielsetzung

Aufgrund der beschränkten Studienlage und der limitierten Anzahl an Forschungsergebnissen für Patienten nach Herztransplantation im Kindesalter wurden für die hier präsentierte SALTO Studie folgende Studienziele identifiziert:

- Identifikation eines Studienkollektives aus Patienten mit Herztransplantation im Kindesalter:
Aus dem Klinik Informationssystem (KIS) wurden alle Patienten identifiziert, die vor Erreichen des 18. Lebensjahres am LMU Klinikum herztransplantiert wurden.
- Erfassung demographischer, sozioökonomischer sowie krankheitsbezogener Daten:
Demographische und sozioökonomische Parameter wurden durch einen standardisierten Fragebogen erhoben, während alle krankheitsrelevanten Informationen nach standardisiertem Verfahren aus den Patientenakten gewonnen wurden.
- Untersuchung des Allergie-Status des Patienten
Der Allergie-Status wurde im Rahmen der Fragebogen-Erhebung anhand validierter Items erfasst.
- Identifikation möglicher Einflussfaktoren auf die Entstehung von de-novo Allergien nach Herztransplantation:
Mittels Fragebogen wurden bekannte Risikofaktoren für die allergische Genese erfasst. In der statistischen Analyse soll überprüft werden, ob bekannte Dis-/Expositions-faktoren auch unter Patienten mit Allergien nach Herztransplantation gehäuft auftreten.

Detaillierte Informationen zum Vorgehen finden sich unter Material und Methoden. Der Arbeit sind alle verwendeten Studienmaterialien und Erhebungstools angehängt. (*siehe 3. Material und Methoden, Anhang: 3.2 Studienmaterial*)

3 Material und Methoden

3.1 Studiendesign

Bei der SALTO Studie handelt es sich um eine Querschnittsstudie. Sie wurde am 15.04.2020 durch die Ethikkommission des Klinikums der LMU München bewilligt (Projekt-Nr: 20-155) und durch den Datenschutzbeauftragten des LMU Klinikums freigegeben.

Alle Probanden wurden postalisch über die Studie und das Vorgehen im Rahmen der Datenerhebung informiert. Zur Teilnahme musste eine Einverständniserklärung unterzeichnet werden. Waren die Patienten minderjährig musste das schriftliche Einverständnis durch die Erziehungsberechtigten erteilt werden.

Die Datenerfassung erfolgte über zwei Studienarme:

(1) Erhebung des Allergiestatus über Fragebögen (siehe Anhang: 3.2 Studienmaterial)

Der Fragebogen basiert auf validierten Items, die bereits in etablierten Studien zur Allergien bei Kindern genutzt wurden, wie die KiGGS Studie (*Studie zur Gesundheit von Kindern und Jugendlichen in Deutschland*) (43, 44) oder die ACROSOLAR Studie (*Atopic Childhood Disease Risk Factors in the Second Generation of the SOLAR Participants*) (45).

Tab. 3: Fragebogen Items Allergiestatus

Fragebogen-Items	Variablen <i>[Antwortmöglichkeiten]</i>
Schwangerschaft und Stillzeit	- Geburtstermin <i>[zum errechneten Termin/nach errechnetem Termin/ mehr als 3 Monate vor errechnetem Termin/weniger als 3 Monate vor errechnetem Termin]</i> ** - Geburtsgröße/-gewicht <i>[offen]**</i> - Geburtsmodus <i>[Spontangeburt/Kaiserschnitt]</i> - Stillen <i>[ja/nein]</i>; Stilldauer <i>[offen]</i> - Risikofaktoren Schwangerschaft: Rauchen, Medikamente <i>[ja/nein]</i>
Familiäres/ Sozialen Umfeld	- Anzahl Geschwisterkinder <i>[offen]**</i> - Anzahl Personen im Haushalt (aktuell/während 1.Lj) <i>[offen]**</i> - Aufwachsen auf einem Bauernhof <i>[ja/nein]</i> - Exposition Rauchen in der Wohnung <i>[ja/nein]</i> - Besuch Betreuungseinrichtung <i>[Kinderkrippe/Kindergarten/Andere/Keine]</i> - Schule des Kindes <i>[geht noch nicht zur Schule/Grund-/Haupt-/Realschule/Gymnasium/Förderschule/Ausbildung/Studium/Andere]</i>
Familienanamnese	- Allergiestatus Eltern <i>[Niemand/Vater/Mutter/Beide/Weiß nicht/Andere Familienmitglieder (Welche)]</i> - Asthmastatus Eltern <i>[Niemand/Vater/Mutter/Beide/Weiß nicht/Andere Familienmitglieder (Welche)]</i> - Höchster Schulabschluss von Vater und Mutter <i>[Keiner/Grund-/Haupt-/Realschule/Gymnasium/Universität/Andere (Welche)]</i>
Allergiestatus Patient	- Allergie <i>[ja (Welche/ vor Htx)/nein]</i> - Allergisches Asthma <i>[ja (Welche/ vor Htx)/nein]</i> - Allergischer Heuschnupfen <i>[ja (Welche/ vor Htx)/nein]</i> - Allergische Hautkrankheit <i>[ja (Welche/ vor Htx)/nein]</i> - Nahrungsmittelunverträglichkeit <i>[ja (Welche/ vor Htx)/nein]</i> - Medikamentenallergie <i>[ja (Welche/ vor Htx)/nein]</i>

** Variablen wurden für die Auswertung umkodiert (Kodierungsschemata aller Variablen siehe Anhang)

Der Fragebogen wurden nach 3 Altersclustern (0-6 Jahre, 7-13 Jahre, 13-17 Jahr und >18 Jahre) modifiziert. Fragen zu Schwangerschaft und Stillzeit wurden unter dem

„Elternfragebogen“ geführt. Für volljährige Teilnehmer wurde ergänzt, dass dieser mit Eltern oder selbständig durch den Studienteilnehmer ausgefüllt werden kann.

(2) Medizinische Daten über Patientenakte

Um die medizinischen Daten möglichst valide erfassen zu können, wurden diese anhand einer standardisierten Checkliste (Tab. 4; Anhang: 3.2 Studienmaterial) aus den Patientenakten erhoben. Es wurde dabei ein strukturiertes Vorgehen festgelegt, so dass innerhalb der Patientenakten möglichst einheitliche Quellen genutzt wurden:

Tab. 4: Fragebogen Items Medizinische Daten

Fragebogen-Items	Variablen [Antwortmöglichkeiten]	Datenquelle
Htx bezogene Daten	- Datum der Htx [Freitext]** - Ort der Htx [LMU/Andere] - Re-Tx [Ja/Nein] - Weitere Transplantation [Ja/Nein] - Datum der Htx [Freitext]** - Indikation der Htx [Freitext]** - Thymektomie [Ja/Nein]** - Posttransplantations-lymphoproliferative Erkrankung [Ja/Nein]** - Andere Tumorerkrankung [Ja/Nein]**	Entlassbrief nach Tx, Arztbrief der Tx-Sprechstunde
Anamnestische Daten	- Datum letzter Verlaufskontrolle [Freitext] - Vorstellungsgrund [Routine/Notfall] - Vorerkrankungen/Nebendiagnose (nicht Htx assoz.) [Freitext]** - Kardiale Folgeerkrankungen [Rhythmusstörungen/art. Hypertonus/PHT/Klappendefekte/KHK / TransplantatVaskulopathie]** - Nicht-kardiale Folgeerkrankungen [Freitext]** - Vorbekannte Allergien [Ja/Nein] - Medikamente [Immunsuppressiva, Gerinnungshemmer, Anti-Hypertensiva, Antiarrhythmika, Statine, Diuretika, Immunglobuline]	Letzter Arztbrief aus der Transplantationssprechstunde
Spezifische Untersuchungsbefunde	- körperliche Untersuchung (Größe, Gewicht, RR, HF, SpO2) [Freitext]** - Echobefund (EF) [gut/eingeschränkt/schlecht]² - Labor (Eosinophile Granulozyten, IgE-Nachweis, HLA Screening)	Letzter Arztbrief aus der Transplantationssprechstunde

** Variablen wurden für die Auswertung umkodiert (Kodierungsschemata aller Variablen siehe Anhang)

² Klassifikation siehe Anhang: 3) Ergänzung Material und Methoden 3.3) Zu 3.1) Studiendesign: Codebuch

3.2 Studienkollektiv und Response

Zur Identifikation des Studienkollektivs (*Abb. 4*) wurde ein Register aus allen pädiatrischen Patienten erstellt, die am Klinikum Großhadern eine Herztransplantation erhalten haben.

Dabei galten folgende Einschlusskriterien:

- Alter <18 Jahre zum Zeitpunkt der Htx
- Dokumentation mindestens einer Verlaufskontrolle

Anschließend erfolgte das postalische Anschreiben stratifiziert nach Alter. Bei allen Minderjährigen wurde der Patient gemeinsam mit den Erziehungsberechtigten adressiert.

Die Versandtpakete enthielten:

- Anschreiben (*bei Minderjährigen: Eltern- und altersgerechtes Patientenanschieben*)
- Einverständnis- und Datenschutzerklärung (*bei Minderjährigen: von den Erziehungsberechtigten und dem Patienten zu unterschreiben*) für Fragebogen und Sammlung der medizinischen Daten aus den Patientenakten
- Fragebogen
- frankierter Rückumschlag

War 14 Tage nach Versandt noch keine Rückmeldung eingegangen wurde einmalig ein Reminder versandt.

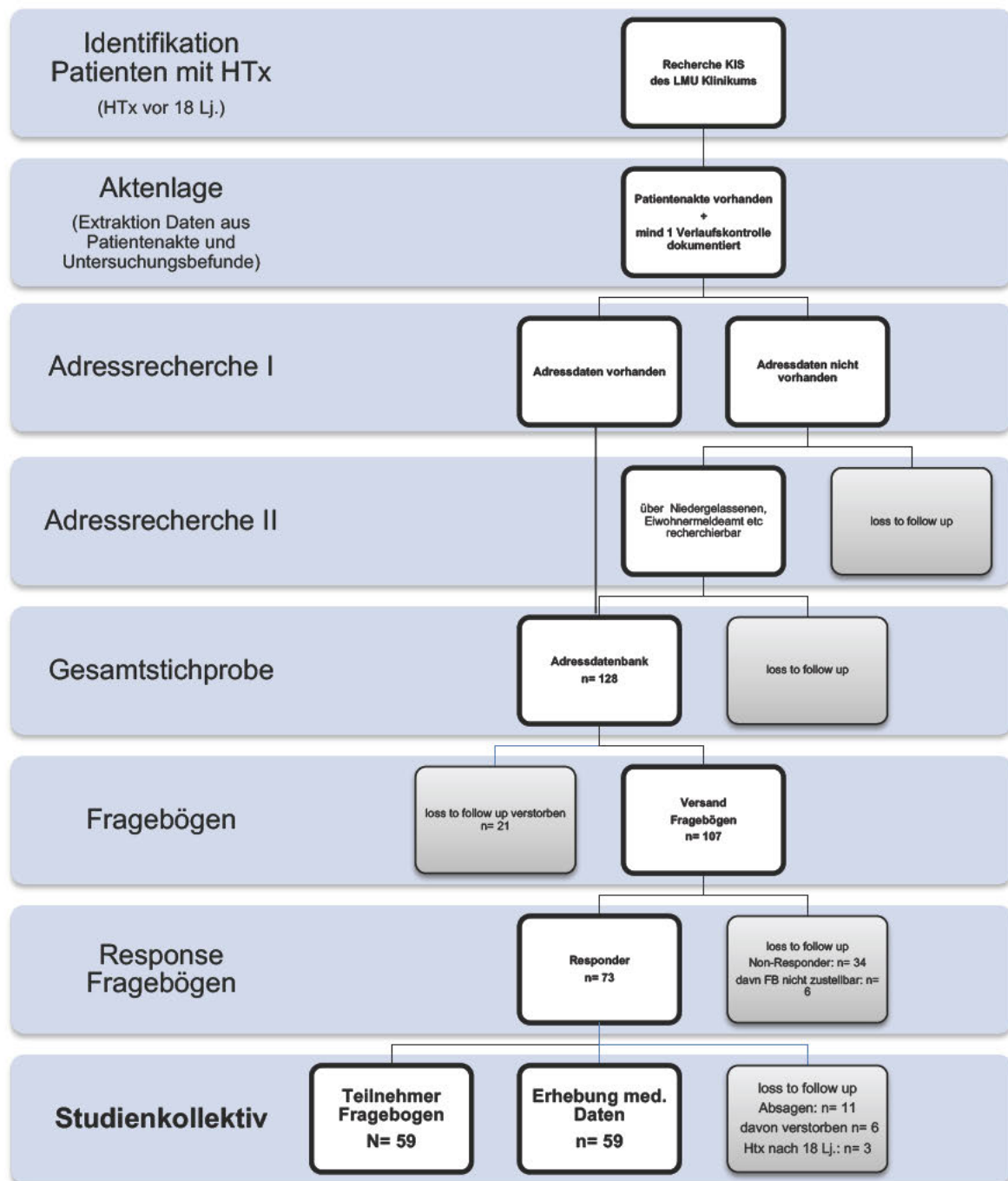


Abb. 4: Studienkollektiv und Response

Entsprechend der in Abb. 4 gezeigten Zusammensetzung des Studienkollektivs ergab sich eine Response von 68%.

3.3 Operationalisierung Outcome

Der Allergie-Staus (Allergien vs. keine Allergien) wurde als positiv definiert, wenn die Probanden im Fragebogen entweder angaben, dass bei Ihnen durch einen Arzt eine Allergie (ohne spezifische Angabe der Art) oder eine Rhinokonjunktivitis oder allergische Dermatitis oder Nahrungsmittel- oder Medikamentenallergie diagnostiziert wurde. Weiter wurden die entsprechend identifizierten Allergiker danach stratifiziert, ob die Erstmanifestation der allergischen Symptome vor oder nach der Herztransplantation aufgetreten waren (Allergie-Htx Status: keine Allergien vs. Allergien nach Htx vs. Allergien vor Htx).

Für genaue Informationen zur statistischen Kodierung der Outcome Variablen *siehe Anhang 3.3 Codebuch*.

3.4 Statistische Analyse

Die Primärübertragung der Daten aus den Fragebögen erfolgte anhand eines Codebuchs in Excel (Microsoft Office Version 16.67). Die statistischen Analysen wurden mit SPSS Version 28 (IBM Cooperation, USA) durchgeführt. Zunächst erfolgten Plausibilitätstests zur Identifikation fehlerhafter Eingaben bei der Übertragung der Daten aus den Fragebögen. Fehlende Werte wurden im Datensatz belassen.

Zur Deskription wurden für metrische Variablen Maße der zentralen Tendenz und Dispersion bestimmt. Die deskriptive Darstellung kategorialer Variablen erfolgte über absolute und relative Häufigkeitsverteilungen.

Die Zusammenhangsanalysen (bivariate Analysen und multivariate Modelle) wurden getrennt für das Outcome „Allergie Status“ (*Allergie vs. keine Allergie*) und „Allergie-Htx Status“ (*Keine Allergie vs. Allergie vor Htx vs. Allergie nach Htx*) berechnet. Aufgrund der begrenzten Fallzahl und der besseren Interpretierbarkeit erfolgte die Kategorisierung aller unabhängigen Variablen. (*für das Vorgehen bei der Kategorisierung siehe Anhang: 3.3 Codebuch*)

In der bivariaten Analysen erfolgte die Identifikation von Korrelationen zwischen Outcome und potenziellen Prädiktoren durch die Berechnung des Chi-Quadrat Tests. Bei Identifikation einer signifikanten Korrelation eines unabhängigen Einflussfaktors mit dem Allergie-Htx Status, wurde zur Identifikation der relevanten Gruppe und zur Adjustierung des Modells für multiples Testen ein Post-hoc Test mit Bonferroni Korrektur durchgeführt.

Faktoren, die in der bivariaten Analyse eine signifikante Korrelation mit der Outcome Variable zeigten, wurden anschließend in eine logistisches Regressionsmodell eingeschlossen, um mögliche Prädiktoren der allergischen Genese im Zusammenhang mit einer Herztransplantation im Kindesalter zu bestimmen. Für die Analyse des Allergie-Status (Allergien vs. keine Allergien) erfolgte die Berechnung einer binär logistischen Regression, für den Allergie-Htx Status eine multinominale logistische Regression. Beide Modelle wurden für Geschlecht, Sozioökonomischen Status und die Allergie-bezogene Familienanamnese als potenzielle Confounder adjustiert. Neben Angabe des adjustierten Modells wurden zum Ausschluss einer Interaktion zwischen den unabhängigen Variablen die Cruden Odds Ratios berechnet. Statistische Signifikanz wurde bei allen Analysen ab einem p-Wert $<0,05$ angenommen.

4 Ergebnisse

Nachfolgend werden die relevanten Ergebnisse der SALTO Studie dargestellt. Ein vollständiger Tabellenband mit einer Übersicht über alle Variablen findet sich im Anhang (*siehe Anhang: 4 Tabellenband der statistischen Ergebnisse*).

4.1 Deskription

4.1.1 Demographische Daten

Das Patientenkollektiv bestand zu 49% aus weiblichen Probanden. (*siehe Abb. 5*)

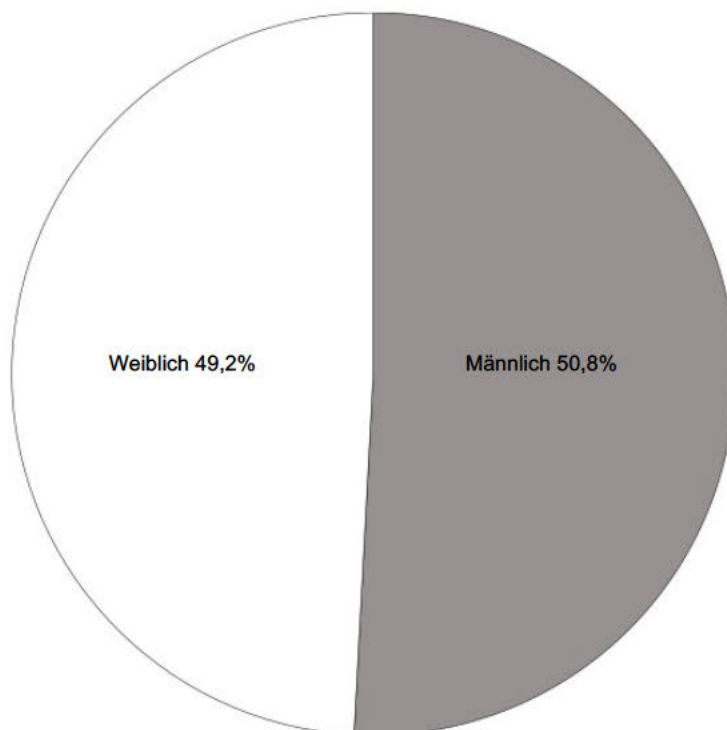


Abb. 5: Häufigkeitsverteilung Geschlecht

Das mittlere Alter zum Zeitpunkt der Befragung waren 19,2 Jahre ($\pm$ Standardabweichung (SD) 9 Jahre). 39% des Kollektivs waren unter 18 Jahren. (siehe Abb. 7)

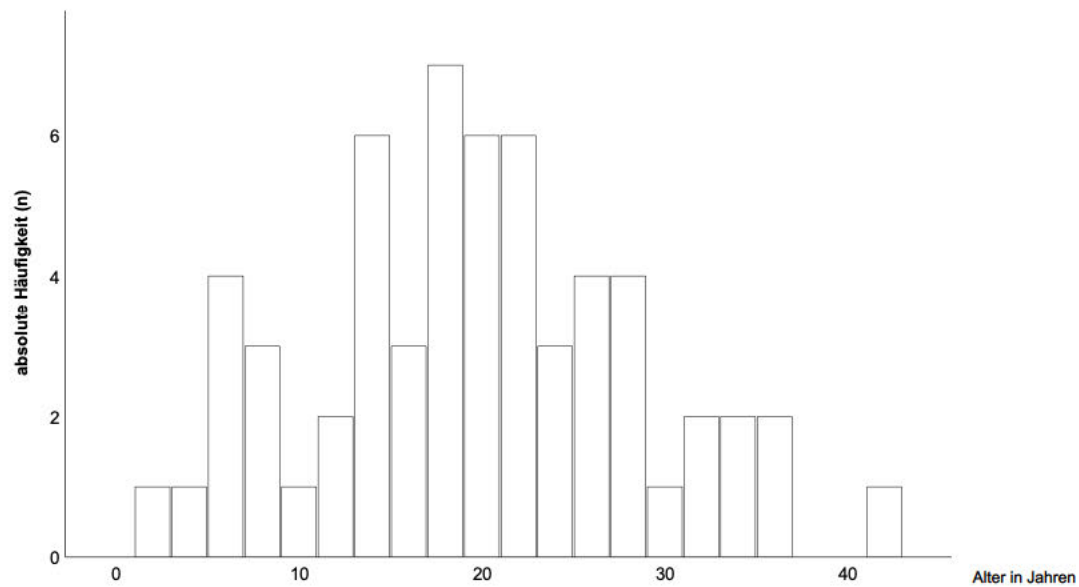


Abb. 6: Häufigkeitsverteilung Alter

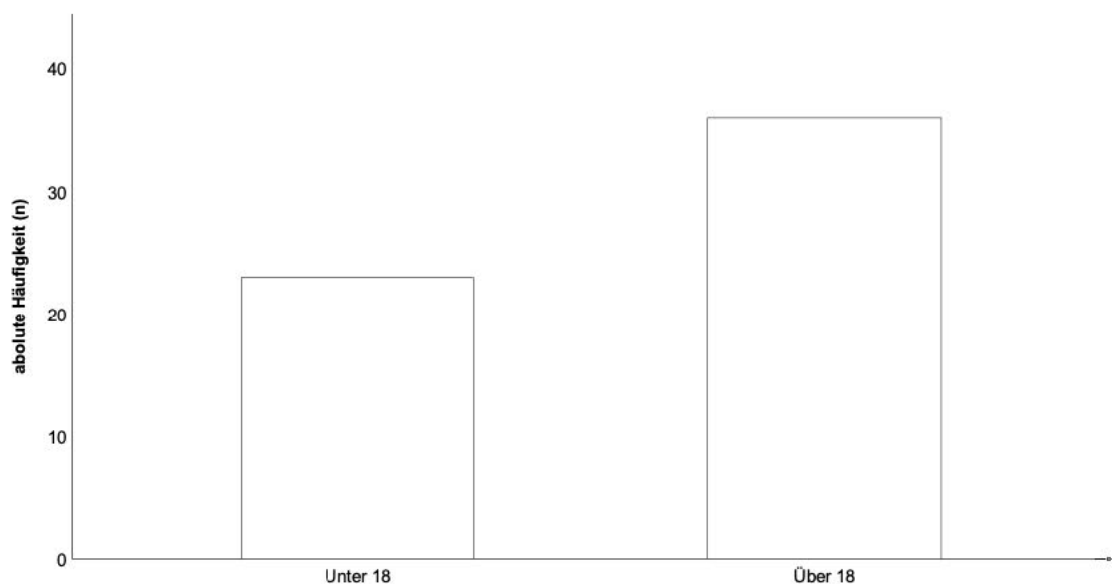


Abb. 7: Häufigkeitsverteilung kategorisiertes Alter

Die Mehrheit (58%) des Kollektivs hatte, approximiert über den Bildungsstand einen hohen sozioökonomischen Status. (siehe Abb. 8)

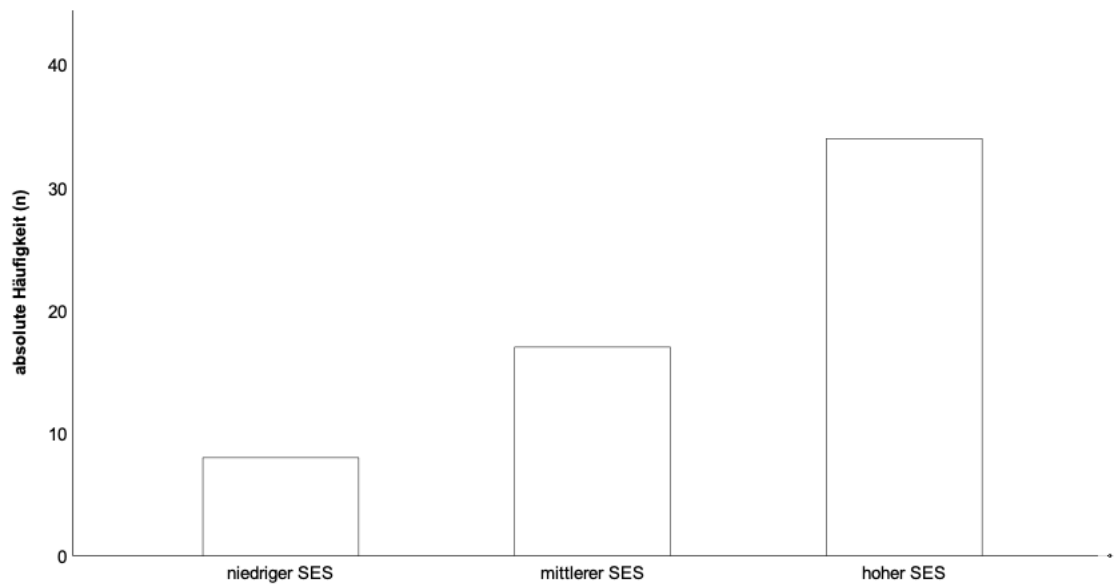


Abb. 8: Häufigkeitsverteilung Sozioökonomischer Status (SES)

4.1.2 Medizinische Daten

4.1.2.1 Allgemeine Gesundheitsdaten

Die folgende Darstellung des Body-Mass-Index stratifiziert nach Altersclustern (Über 18 Jahre vs. Unter 18 Jahre) zeigt, dass 48% der Minderjährigen als untergewichtig gelten, während es in der Gruppe der Volljährigen nur 20% waren. Ein BMI oberhalb der Norm war in beiden Gruppen selten, jedoch bei den Erwachsenen insgesamt häufiger vertreten als in der Gruppe der Unter 18-jährigen. (siehe Abb. 9)

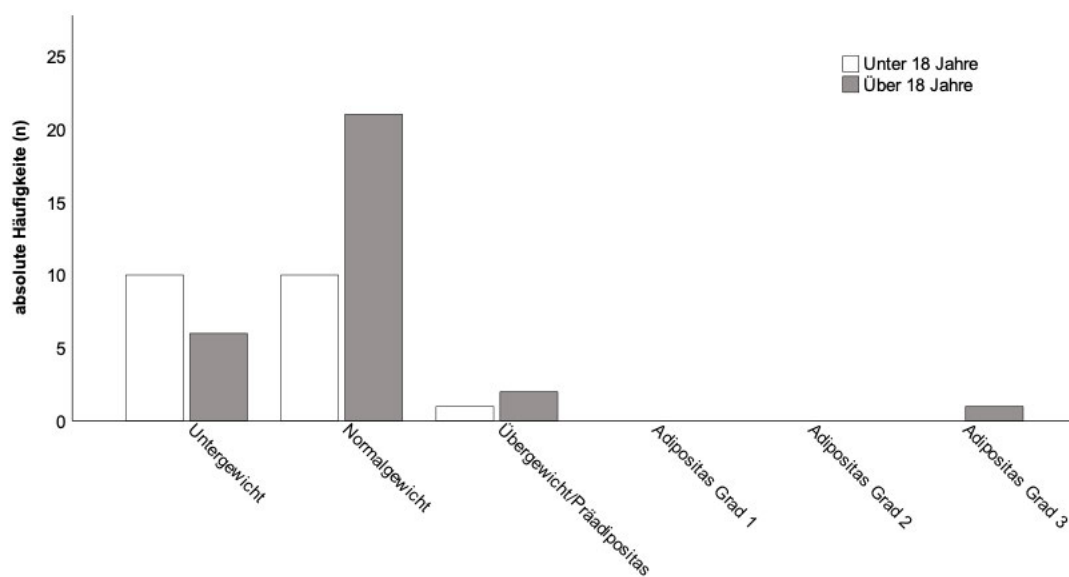


Abb. 9: Häufigkeitsverteilung Body Mass Index (BMI)³

³ Kategorisierung BMI für Probanden unter 18 Jahren erfolgte nach Perzentilen, für Probanden über 18 Jahren nach Body Mass Index. Für weitere Informationen siehe: Anhang 3 Ergänzung zu Material und Methoden 3.3 zu Studiendesign: Codebuch

4.1.2.2 Htx-relevante Daten

Transplantation

Die Indikation zur Herztransplantation wurde bei 82% der Patienten aufgrund einer Kardiomyopathie gestellt. Bei 10% lag als Grunderkrankung ein angeborener Herzfehler vor (siehe Abb. 10). Die restlichen 8% (n= 4) ergaben sich aus zwei Patienten mit Kawasaki Syndrom und zwei Patienten mit primärem pulmonalem Hypertonus. Eine Re-Transplantation war bei einem Patienten durchgeführt worden, ein weiteres transplantiertes Organ war bei 4 Probanden vorhanden. Dabei handelte es sich bei n= 3 um eine kombinierte Herz-Lungentransplantation und bei einem Probanden um eine Nierentransplantation.

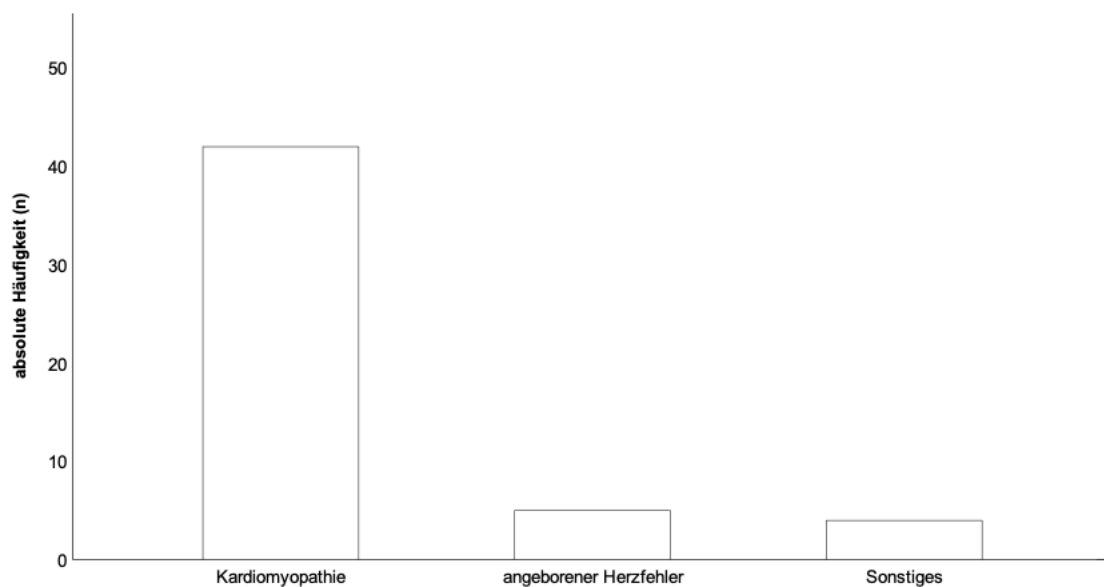


Abb. 10: Häufigkeitsverteilung Indikation zur Htx

Das mittlere Alter bei der Transplantation war 6,4 Jahre (± 5). Wie Abb. 11 zeigt, fanden über 80% der Transplantationen vor Erreichen des 13 Lebensjahres statt.

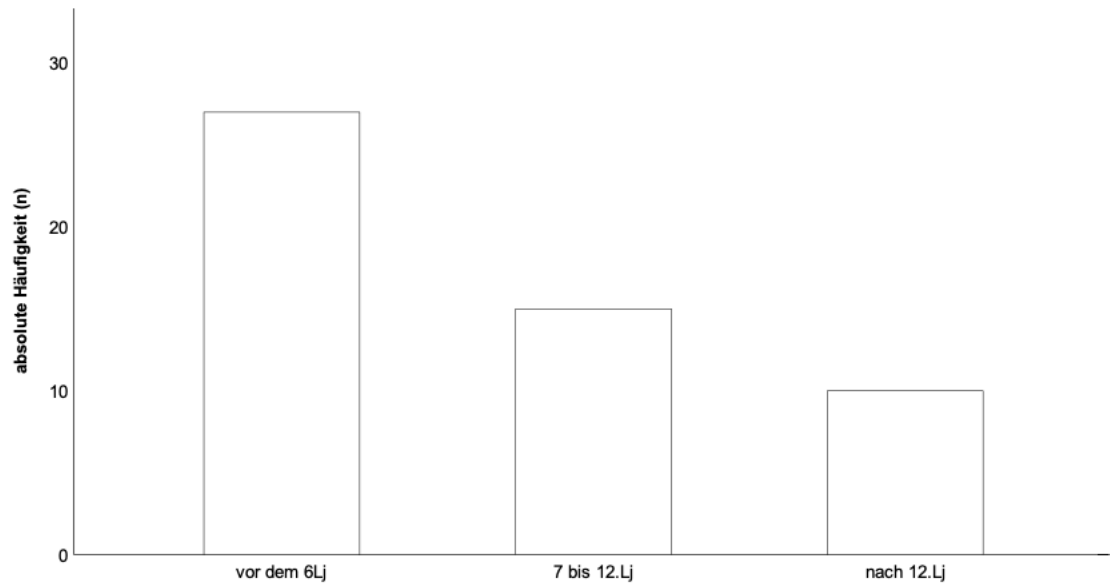


Abb. 11: Häufigkeitsverteilung des kategorisierten Alters bei Htx

Komplikationen und Folgeerkrankungen

Bei 67% der Probanden ereigneten sich Komplikationen, die direkt auf die Htx zurückzuführen waren. Eine Graft-Vaskulopathie wurde bei 46% der Probanden diagnostiziert. 29% litten infolge der Transplantation unter einer Niereninsuffizienz, bei 6% trat eine PTLD auf.

Kardiovaskuläre Folgeerkrankungen traten bei 64% der Probanden auf. Am häufigsten (58%) war ein arterieller Hypertonus. Bei 25% traten Rhythmusstörungen (RS) auf, von diesen konnten 67% als tachykarde RS klassifiziert werden. Bei nur einem Probanden trat ein Klappendefekt in Folge der Herztransplantation auf.

Medikamente

Als Immunsuppression erhielten 46% die zweifach-Kombination aus Tacrolimus und Everolimus. Gefolgt von der weitaus selteneren Kombination aus MPM mit entweder Tacrolimus (12%) oder Everolimus (12%). (siehe Abb. 12)

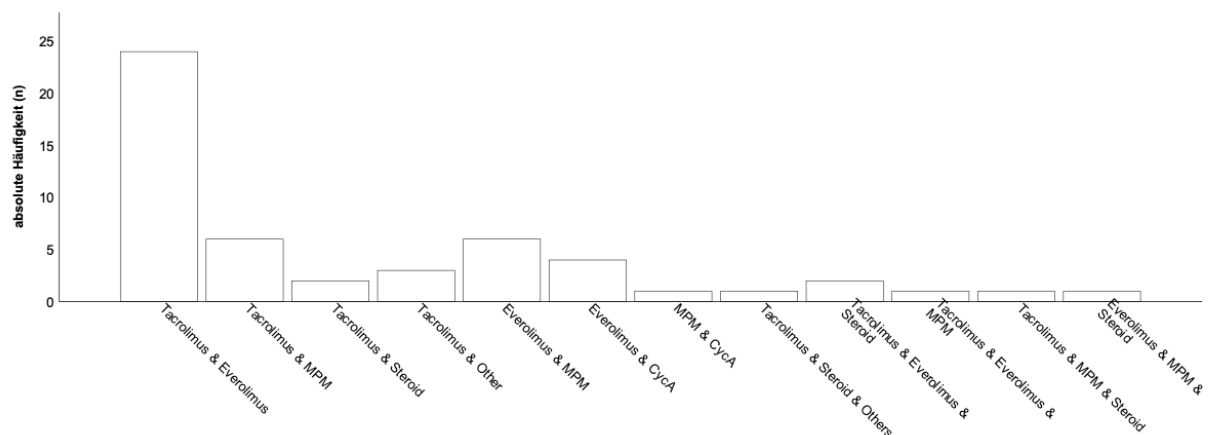


Abb. 12: Häufigkeitsverteilung Immunsuppressiva

Weiter nahmen 83% des Kollektivs Antihypertensiva ein, 62% wurde mit Antiarrhythmika (Beta-Blocker: n= 6, Magnesium: n= 27) und 58% mit Statinen behandelt. Eine gerinnungshemmende medikamentöse Therapie bekamen 10% (Antikoagulation: n= 1; Thrombozytenaggregationshemmung: n= 4) der Probanden.

4.1.2.3 Allergie relevante Daten

Geburt

Eine Frühgeburtlichkeit wurde für 28% der Patienten angegeben. Das mittlere Geburtsgewicht betrug 3275,8 Gramm ($\pm$ 545g) und eine Geburtsgröße von 51,1cm ($\pm$ 4cm). 18% des Kollektivs wurden per Kaiserschnitt geboren.

Schwangerschaft und Stillzeit

Gestillt wurden 70% der Patienten. Mütterliches Rauchen in der Schwangerschaft wurde von 5% angegeben. Die Einnahme von Medikamenten während der Schwangerschaft war bei 20% zutreffend. Es handelte sich bei 42% um Substitutionspräparate im Rahmen der Schwangerschaft (Eisen, Folsäure). Zweimal wurde die Einnahme von blutdrucksenkenden Medikamenten angegeben. Außerdem kam Insulin (n= 1) und L-Thyroxin (n= 1) vor.

Haushalt

Die mittlere Anzahl von Geschwistern des Kollektivs betrug 1,5 ($\pm$ 1). Die aktuelle Personenanzahl im Haushalt lag im Durchschnitt bei 3,8 ($\pm$ 1). Während dem ersten Lebensjahr des Patienten lebten in dem Haushalt des Kindes im Mittel 3,6 weitere Personen ($\pm$ 1). Zwei Personen gaben an, dass in der Vergangenheit im Haushalt des Patienten geraucht werde.

Kindheit

Regelmäßige Zeit auf einem Bauernhof während der Kindheit verbrachten 9% der Probanden. Versorgungseinrichtungen wie Kinderkrippe und Kindergarten wurde von 95% besucht.

Familienanamnese

Eine bekannte Allergie und/oder Asthma in der Familienanamnese war bei 53% der Probanden bekannt.

Allergien Patient

Eine vom Arzt diagnostizierte allergische Erkrankung wurden von 53% des Studienkollektives angegeben. (siehe Abb. 13)

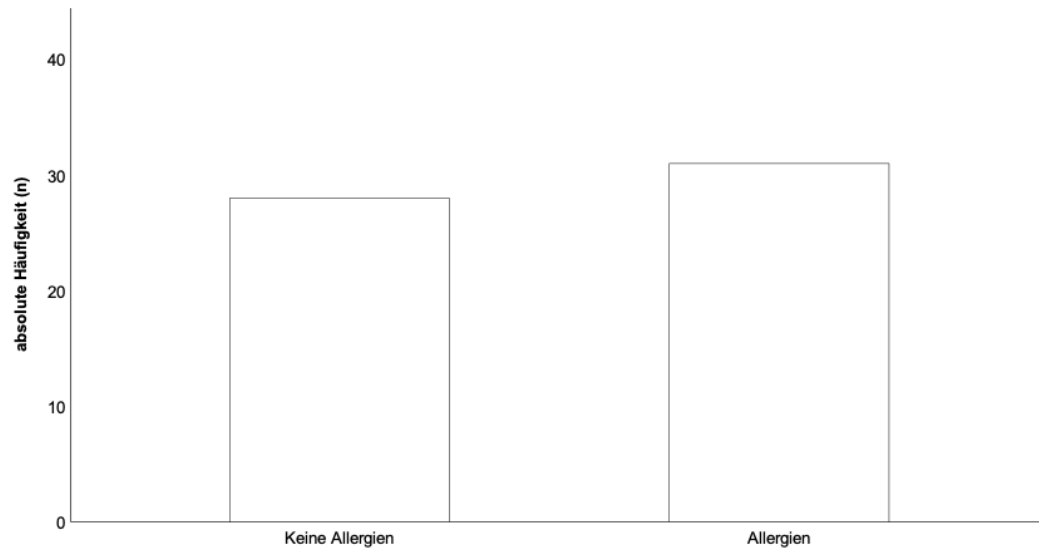


Abb. 13: Häufigkeitsverteilung „Allergie-Status“

Am häufigsten litten die Patienten unter allergischer Dermatitis und Medikamentenallergien (siehe Abb. 14).

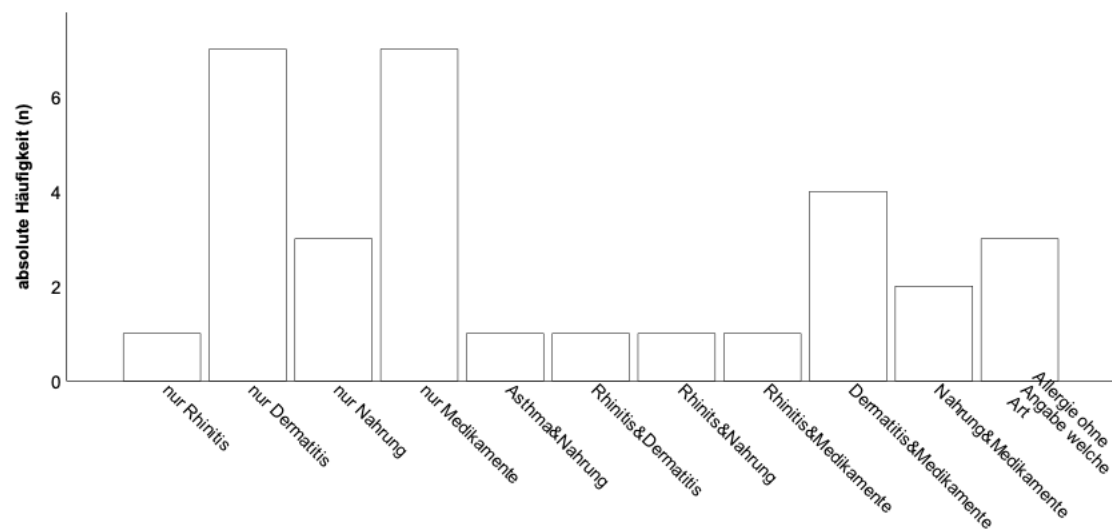


Abb. 14: Häufigkeitsverteilung Allergie Arten

Die Erstmanifestation der allergischen Beschwerden traten bei 19% nach der Herztransplantation auf. In dieser Subgruppe waren die allergische Dermatitis, Nahrungsmittel- und Medikamentenallergien gleich häufig vertreten. (siehe Abb. 15 und Abb. 16)

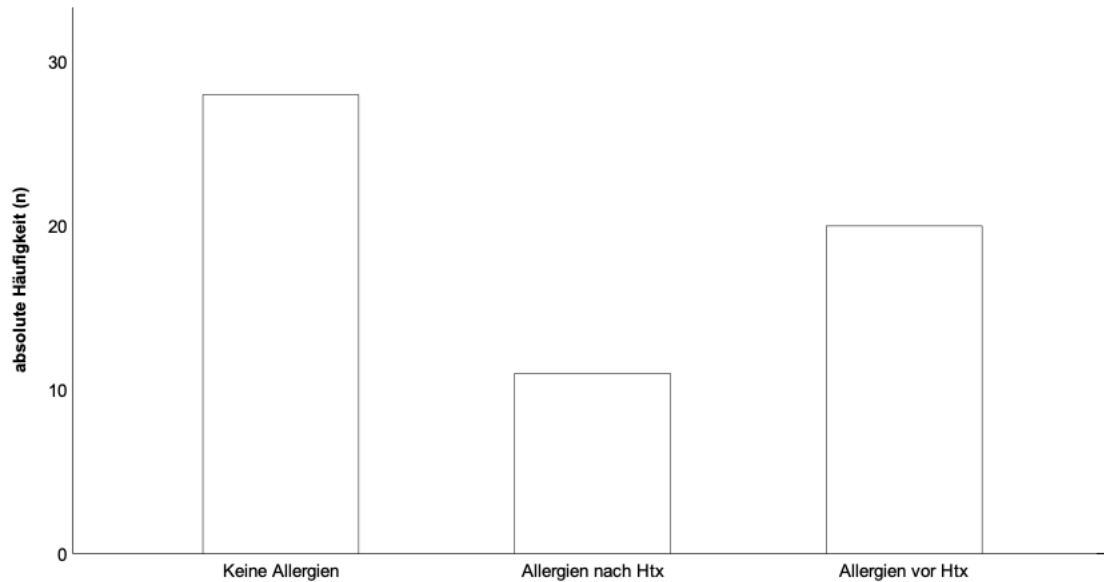


Abb. 15: Häufigkeitsverteilung „Allergie-Htx Status“

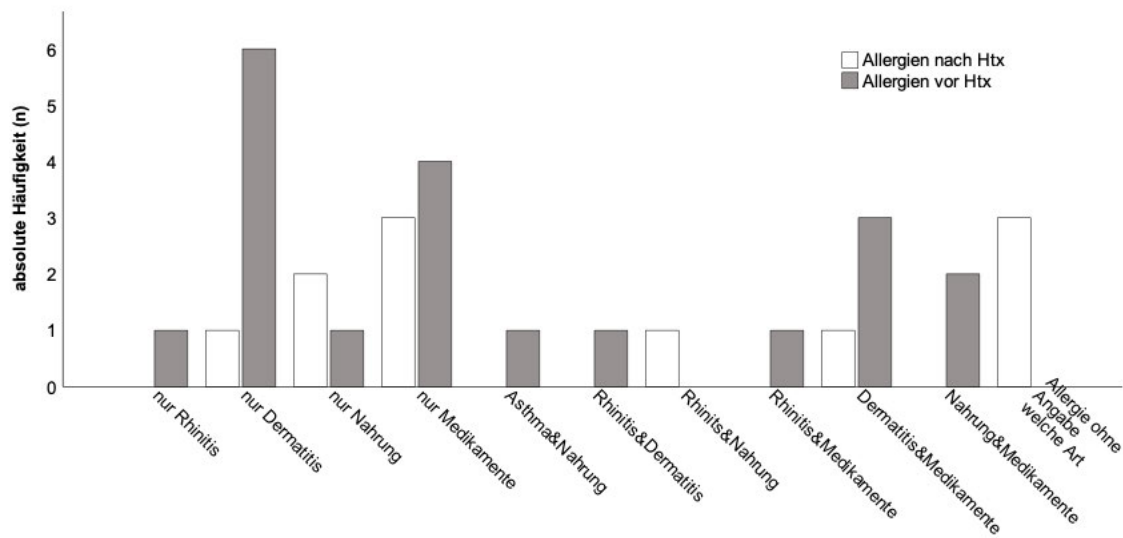


Abb. 16: Häufigkeitsverteilung Allergie Arten stratifiziert nach Allergie-Htx Status

4.2 Bivariate Analyse

Die bivariate Analyse wurde getrennt für den Allergie-Status (Allergie vs. keine Allergie) und den Allergie-Htx Status (keine Allergie vs. Allergie nach Htx vs. Allergie vor Htx) durchgeführt. *(Für die tabellarische Präsentation der Ergebnisse siehe Anhang: Tab. 28, Tab. 29, Tab. 31)*

Sozioökonomische Daten

In der Analyse des Allergie-Status waren Patienten mit einer positiven Allergie-Anamnese häufiger weiblich (Allergien: 58% vs. Keine Allergien 39%; *siehe Abb. 17*) und hatten einen hohen sozioökonomischen Status (*siehe Abb. 21*). Diese Unterschiede in der Häufigkeitsverteilung waren statistisch nicht signifikant. Das Alter verteilte sich in beiden Gruppen ungefähr gleich (*siehe Abb. 19 und Abb. 20*).

Durch die Stratifizierung des Allergie-Status nach Manifestationszeitpunkt (vor vs. nach Htx) zeigte sich, dass Unterschiede im SES vor allem darauf zurückzuführen waren, dass überproportional viele Probanden, die bereits vor der Htx an Allergien erkrankt waren, einen hohen SES hatten (vor Htx: 70%; nach Htx: 46%, keine Allergien: 54%; *siehe Abb. 22*). Während die Altersverteilung der Patienten ohne Allergien und mit Erstmanifestation einer Allergie vor Htx sich weitestgehend entsprachen, war der Anteil der 14- bis 26-jährigen unter Probanden mit Allergien nach Htx erhöht (nach Htx: 64%; vor Htx: 50%; keine Allergien: 54%; *siehe Abb. 20*). Unterscheidungen in der Häufigkeitsverteilung zeigten keine statistische Signifikanz.

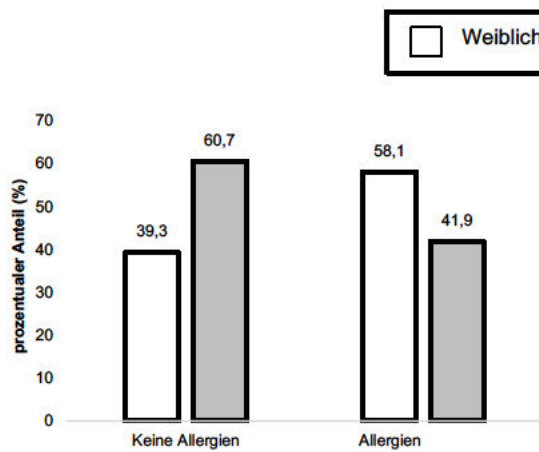


Abb. 17: Häufigkeitsverteilung Geschlecht stratifiziert nach Allergie-Status

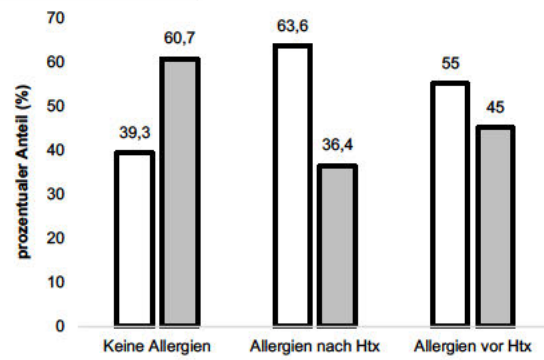


Abb. 18: Häufigkeitsverteilung Geschlecht stratifiziert nach Allergie-Htx Status

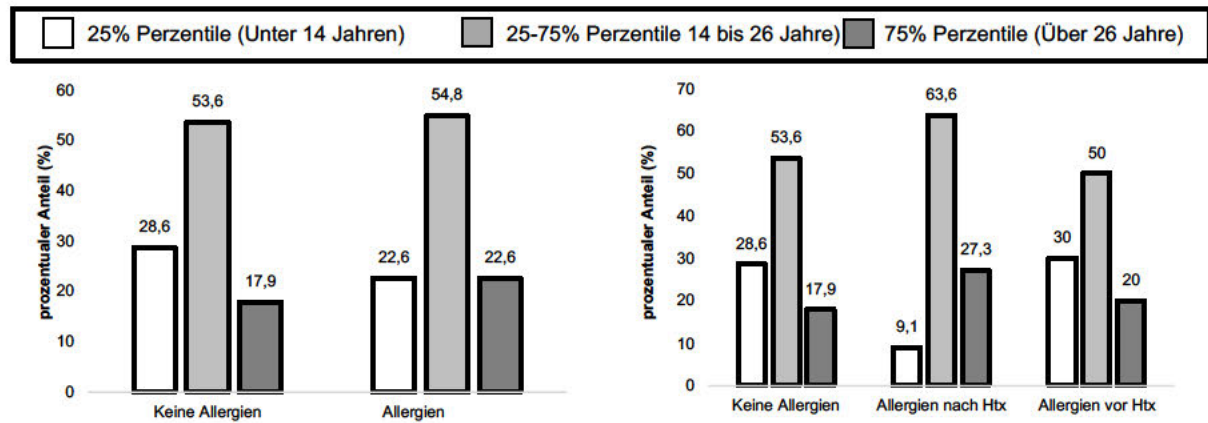


Abb. 19: Häufigkeitsverteilung Alter stratifiziert nach Allergie-Status

Abb. 20: Häufigkeitsverteilung Alter stratifiziert nach Allergie-Htx Status

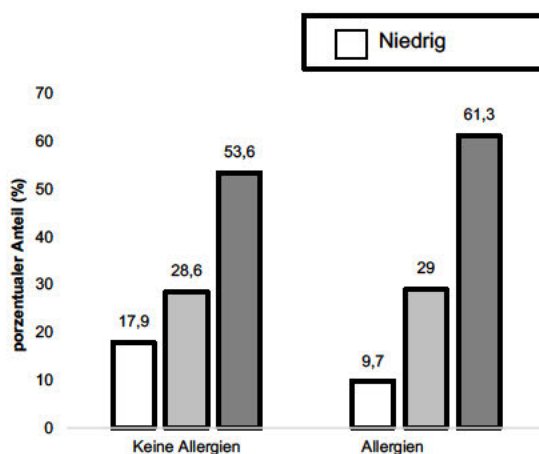


Abb. 21: Häufigkeitsverteilung SES stratifiziert nach Allergie-Status

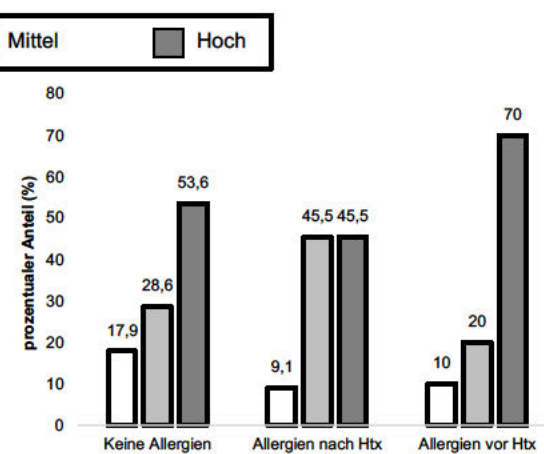


Abb. 22: Häufigkeitsverteilung SES stratifiziert nach Allergie-Htx Status

Disposition Allergie

Im Gesamten waren Patienten mit Allergien häufiger normalgewichtig als Patienten ohne Allergien (68% vs. 52%; *siehe Abb. 23*). Die Analyse des BMI stratifiziert nach Auftreten der allergischen Symptome zeigte, dass der Anteil der Normalgewichtigen am höchsten unter den Patienten war, deren Allergien sich nach Htx manifestierten (73%; *siehe Abb. 24*). Übergewicht war in allen Gruppen selten.

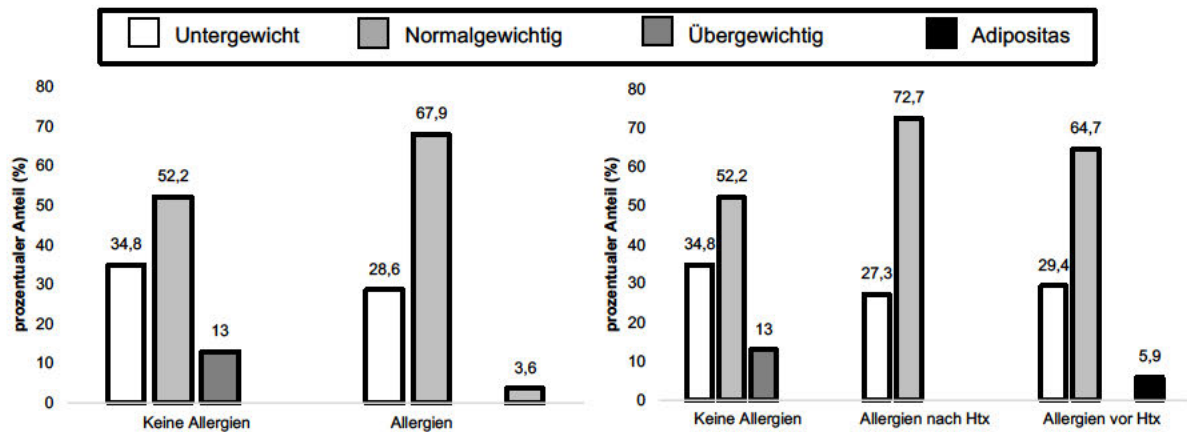


Abb. 23: Häufigkeitsverteilung BMI stratifiziert nach Allergie-Status

Abb. 24: Häufigkeitsverteilung BMI stratifiziert nach Allergie-Htx Status

Die Geburt betreffende Dispositionsfaktoren zeigten, dass Patienten mit Allergien häufiger Frühgeburten waren (33% vs. 21%). Bezüglich termingerechter und übertragener Geburt entsprachen sich die Verteilungen sowohl bezüglich des Allergie-Status als auch nach Stratifikation nach Manifestationszeitpunkt. (*siehe Abb. 25 und Abb. 26*)

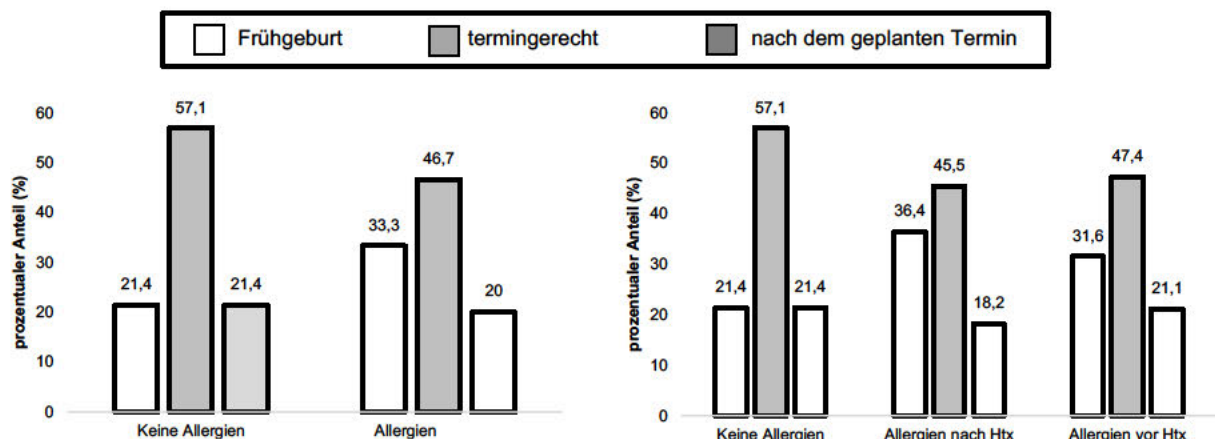


Abb. 25: Häufigkeitsverteilung Geburtstermin stratifiziert nach Allergie-Status

Abb. 26: Häufigkeitsverteilung Geburtstermin stratifiziert nach Allergie-Htx Status

Ebenfalls war der Anteil der Kaiserschnitttrate geringfügig höher unter den Allergikern, die getrennte Betrachtung der Untergruppen zeigte, dass sich der erhöhte Anteil der Kaiserschnitte lediglich auf die Gruppe der Patienten mit Allergien bereits vor Htx beschränkte. (siehe Abb. 27 und Abb. 28)

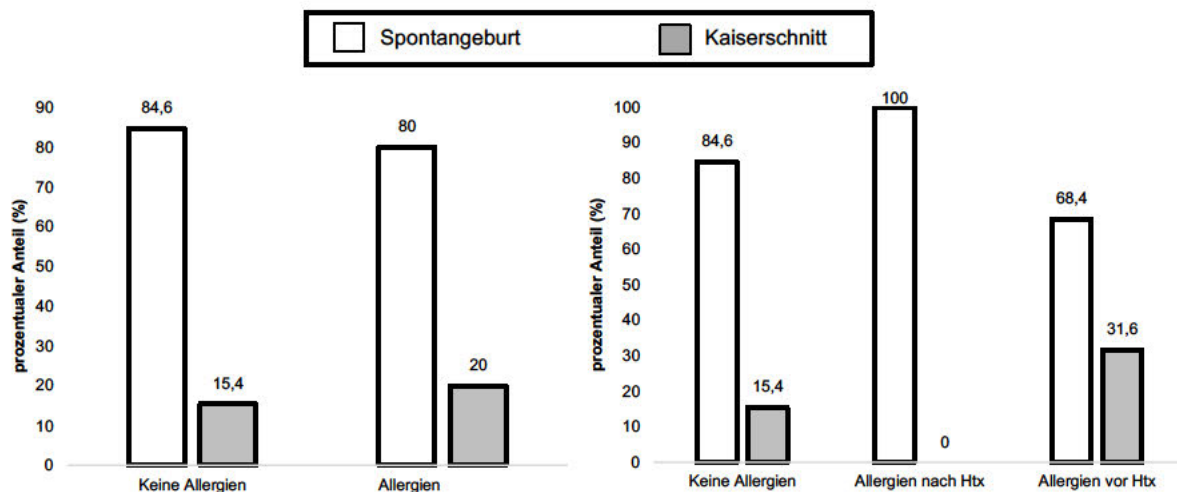


Abb. 27: Häufigkeitsverteilung Geburtsmodus stratifiziert nach Allergie-Status

Abb. 28: Häufigkeitsverteilung Geburtsmodus stratifiziert nach Allergie-Htx Status

Bezüglich des Stillens war zunächst kein Unterschied zwischen Allergikern und Referenz ersichtlich (siehe Abb. 29). Die stratifizierte Analyse zeigte jedoch, dass der höchste Anteil gestillter Kinder unter der Gruppe der Patienten mit Allergien nach der Transplantation zu finden war (nach Htx 82%; vor Htx: 65%; keine Allergien 68%, siehe Abb. 30).

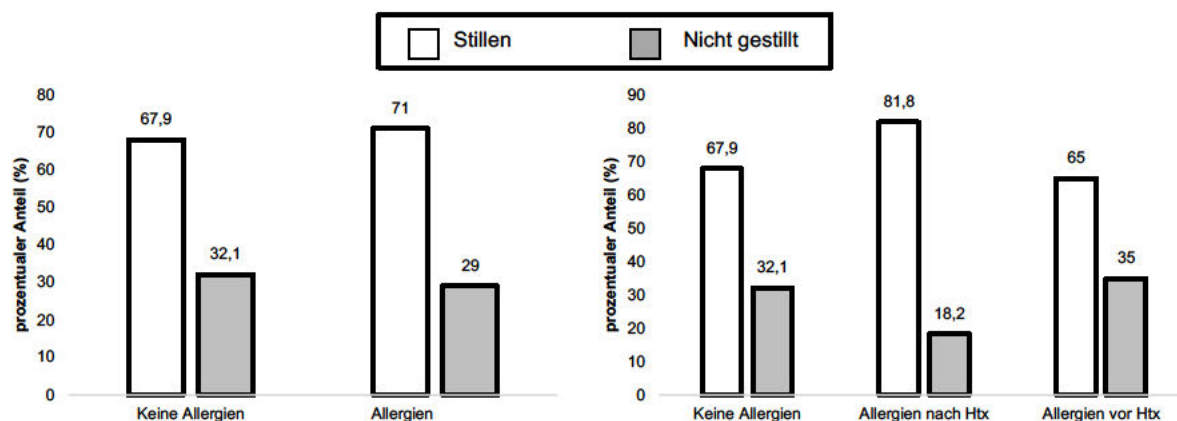


Abb. 29: Häufigkeitsverteilung Stillen stratifiziert nach Allergie-Status

Abb. 30: Häufigkeitsverteilung Stillen stratifiziert nach Allergie-Htx Status

Im Rahmen des familiären und sozialen Umfeldes fanden sich bei dem Besuch von Betreuungseinrichtungen (siehe Abb. 31 und Abb. 32) und der Geschwister- (siehe Abb. 33 und Abb. 34) und Personenanzahl im Haushalt (siehe

Abb. 35 bis Abb. 38 nächste Seite) keine relevanten Abweichungen zwischen den Häufigkeitsverteilungen der verschiedenen Gruppen.

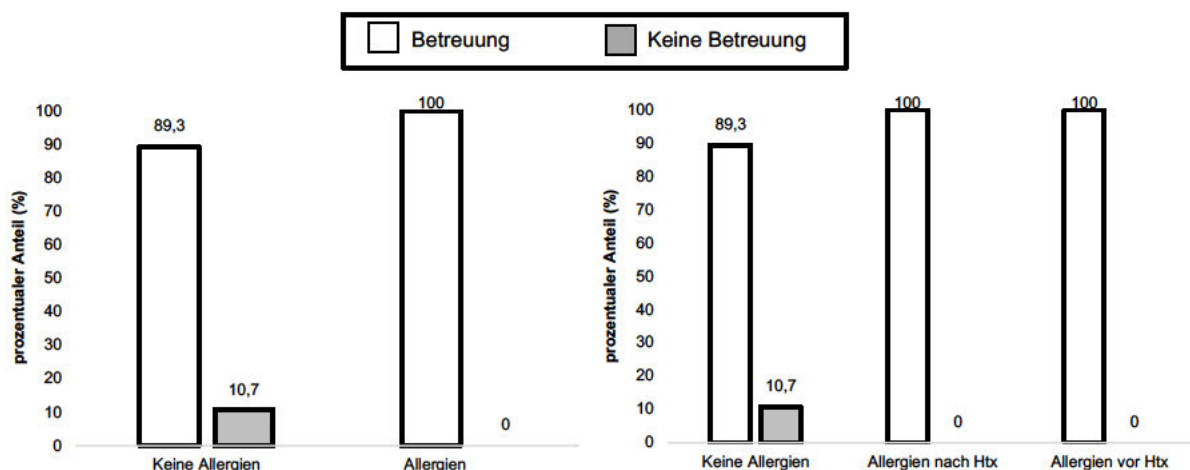


Abb. 31: Häufigkeitsverteilung Betreuung stratifiziert nach Allergie-Status

Abb. 32: Häufigkeitsverteilung Betreuung stratifiziert nach Allergie-Htx Status

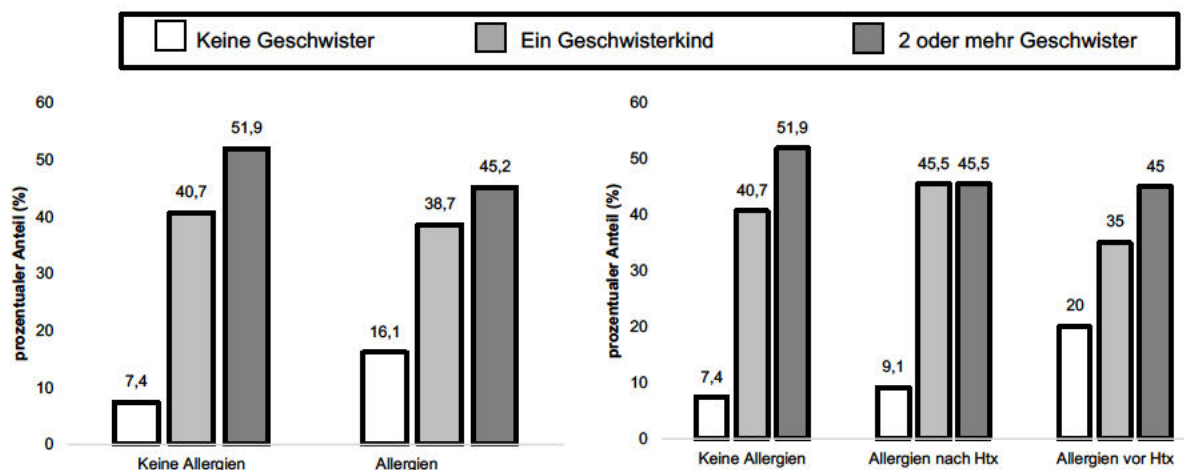


Abb. 33: Häufigkeitsverteilung Geschwisteranzahl stratifiziert nach Allergie-Status

Abb. 34: Häufigkeitsverteilung Geschwisteranzahl stratifiziert nach Allergie-Htx Status

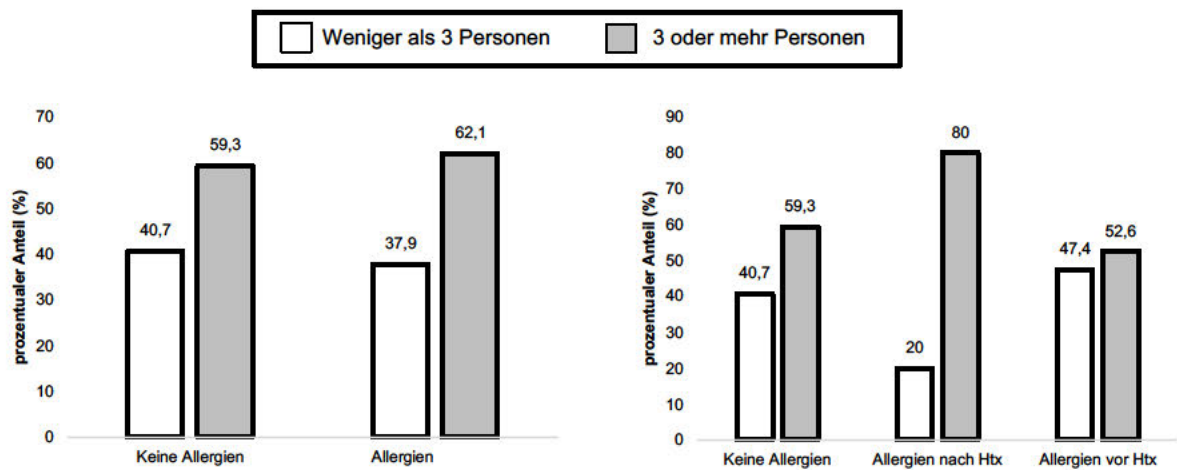


Abb. 35: Häufigkeitsverteilung aktuelle Personenanzahl im Haushalt stratifiziert nach Allergie-Status

Abb. 36: Häufigkeitsverteilung aktuelle Personenanzahl im Haushalt stratifiziert nach Allergie-Htx Status

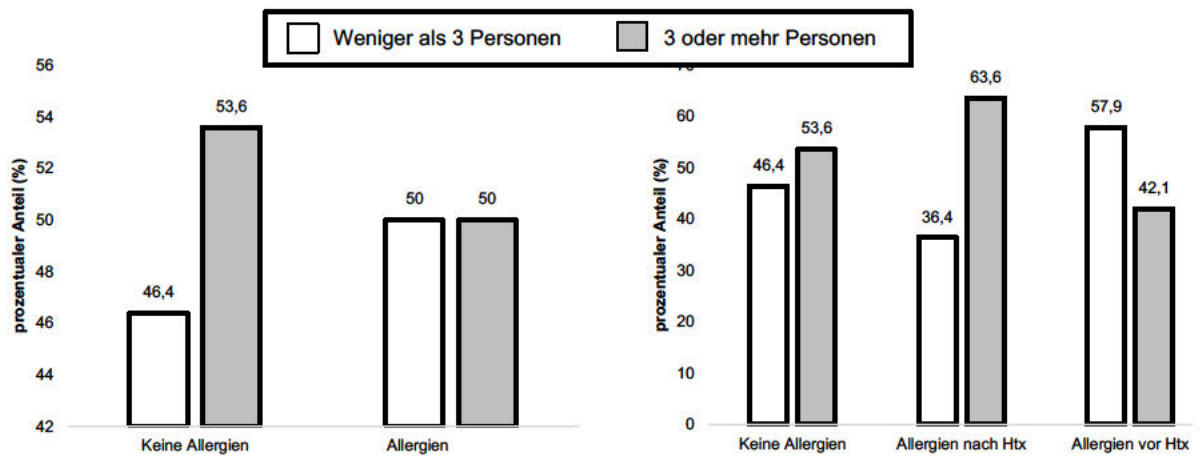


Abb. 37: Häufigkeitsverteilung Personenanzahl im Haushalt während 1. Lj. stratifiziert nach Allergie-Status

Abb. 38: Häufigkeitsverteilung Personenanzahl im Haushalt während 1. Lj. stratifiziert nach Allergie-Htx Status

Patienten, die nicht an Allergien litten, waren häufiger auf einem Bauernhof aufgewachsen oder haben während der Kindheit regelmäßig Zeit auf einem Bauernhof verbracht. (siehe Abb. 39 und Abb. 40)

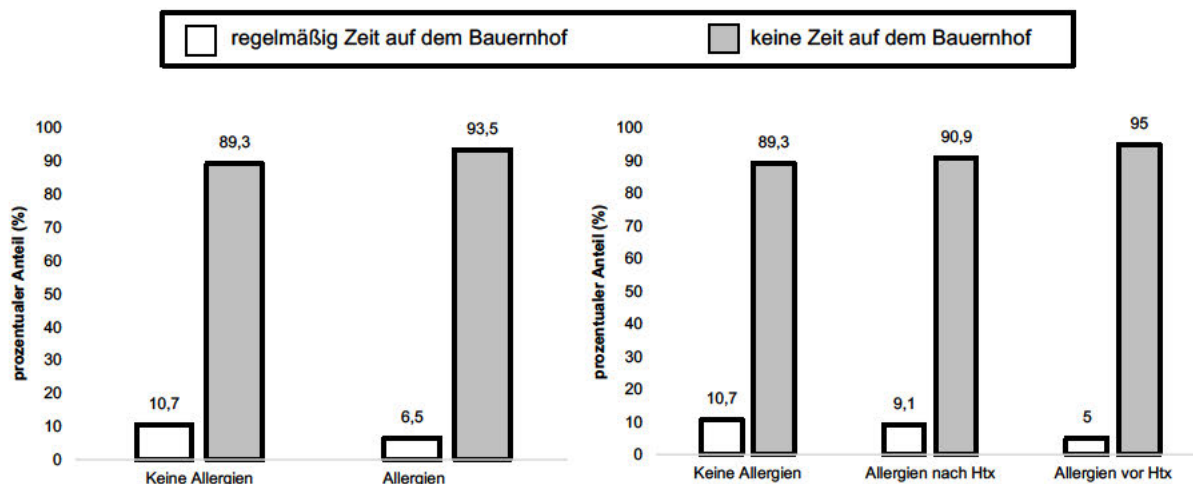


Abb. 39: Häufigkeitsverteilung Bauernhof stratifiziert nach Allergie-Status

Abb. 40: Häufigkeitsverteilung Bauernhof stratifiziert nach Allergie-Htx Status

Eine positive Familienanamnese wurde häufiger in der Gruppe der Allergiker angegeben, zwischen Probanden mit Allergien vor vs. nach Htx unterschied sich die Verteilung der positiven Familienanamnese kaum. (siehe Abb. 41 und Abb. 42)

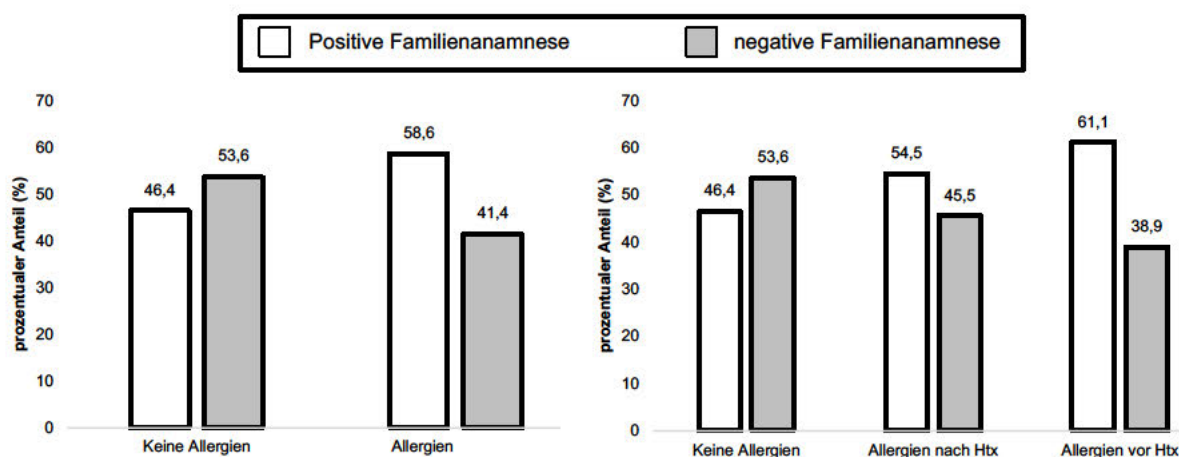


Abb. 41: Häufigkeitsverteilung Familienanamnese stratifiziert nach Allergie-Status

Abb. 42: Häufigkeitsverteilung Familienanamnese stratifiziert nach Allergie-Htx Status

Keine der oben beschriebenen Verteilungen zeigte in der statistischen Analyse eine signifikante Korrelation.

Transplantations-assoziierte Risikofaktoren

Die Analyse potenzieller Transplantations-assoziiierter Risikofaktoren ergab, dass Patienten mit Allergien ein jüngeres Alter bei Transplantation aufwiesen. In der weiteren Unterteilung des Auftretens in Relation zum Transplantationszeitpunkt zeigte sich, dass sich dieser Unterschied auf die Gruppe der Patienten zurückführen ließ, die bereits vor der Herztransplantation unter Allergien litten (*siehe* Abb. 44). So waren 78% der Patienten mit Allergien vor der Htx, vor der Vollendung des sechsten Lebensjahrs transplantiert worden. In der Gruppe der Allergiker nach Htx konzentrierte sich die Verteilung auf die Gruppen über 7 Jahren (7 bis 12 Jahre: 55%; 13 bis 17 Jahre: 36%). Der Unterschied zwischen den Gruppen war statistisch signifikant ($p=0,010$). Die post-hoc Analyse auf angepasstem Signifikanzniveau (Beferroni Korrektur: $p < 0,006$) ergab, dass sich die Korrelation sowohl auf den statistisch signifikanten Unterschied zu den Allergien vor Htx als auch nach Htx in der Gruppe der vor dem sechsten Lebensjahr Transplantierten bezog.

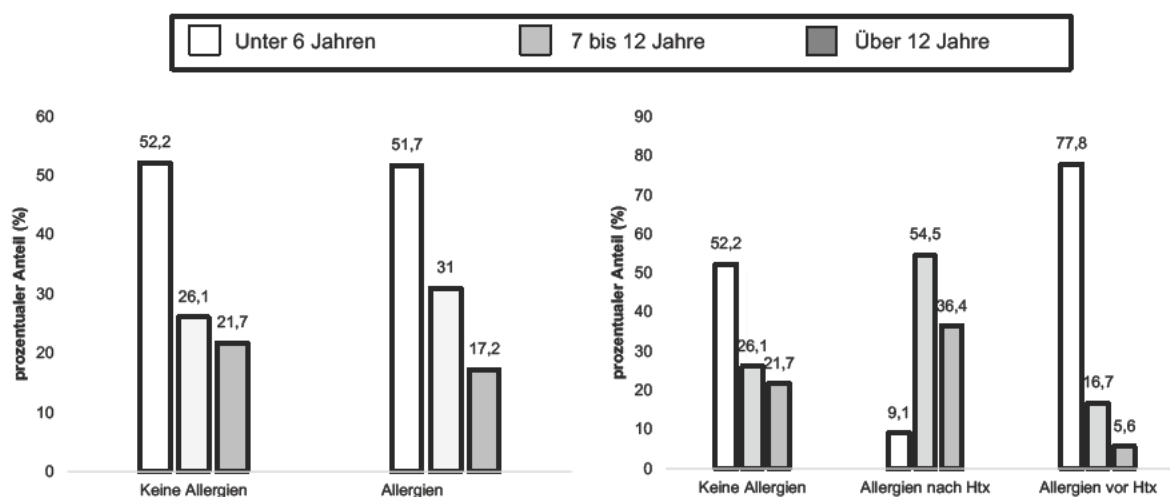


Abb. 43: Häufigkeitsverteilung Alter bei Htx stratifiziert nach Allergie-Status

Abb. 44: Häufigkeitsverteilung Alter bei Htx stratifiziert nach Allergie-Htx Status

Die bivariate Analyse der immunsuppressiven Medikation zeigte unabhängig vom Allergie-Status am häufigsten eine Therapie mit der Zweifachkombination aus Tacrolimus und Everolimus (Keine Allergien: 44%; Allergien: 48%; *siehe Anhang C) Bivariate Analyse, Tab. 31 (Anhang)*). Die Einnahme eines Therapieregimes aus Everolimus und MPM war in der Gruppe ohne Allergien häufiger (Keine Allergien 17%; Allergien: 7%). Unter den Allergikern bestand das zweithäufigste Kombinationsschema aus Tacrolimus und MPM (14%).

Die stratifizierte Analyse (*siehe Anhang: C) Bivariate Analyse, Tab. 31 (Anhang)*) zeigte, dass 82% der Patienten, die nach Htx von einer Allergie betroffen waren mit dem Kombinationsschema aus Tacrolimus und Everolimus behandelt wurden, während es unter den Patienten mit Allergiemanifestation vor Htx lediglich 28% waren. In dieser Gruppe wurden außerdem zu etwa gleichen Anteilen (17%) Tacrolimus und MPM, sowie Everolimus und MPM (11%) angewandt, weitere 11% erhielten Tacrolimus und Azathioprin.

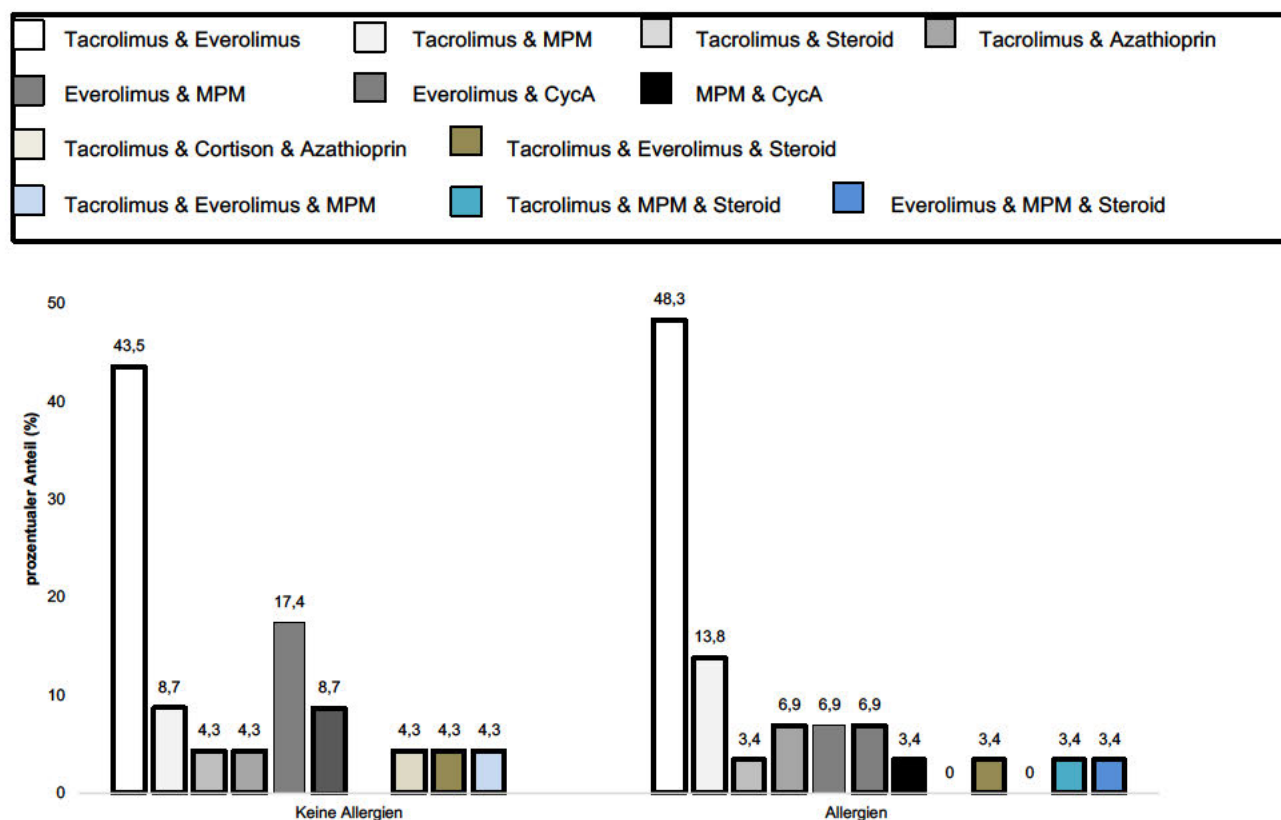


Abb. 45: Häufigkeitsverteilung Immunsuppression stratifiziert nach Allergie-Status

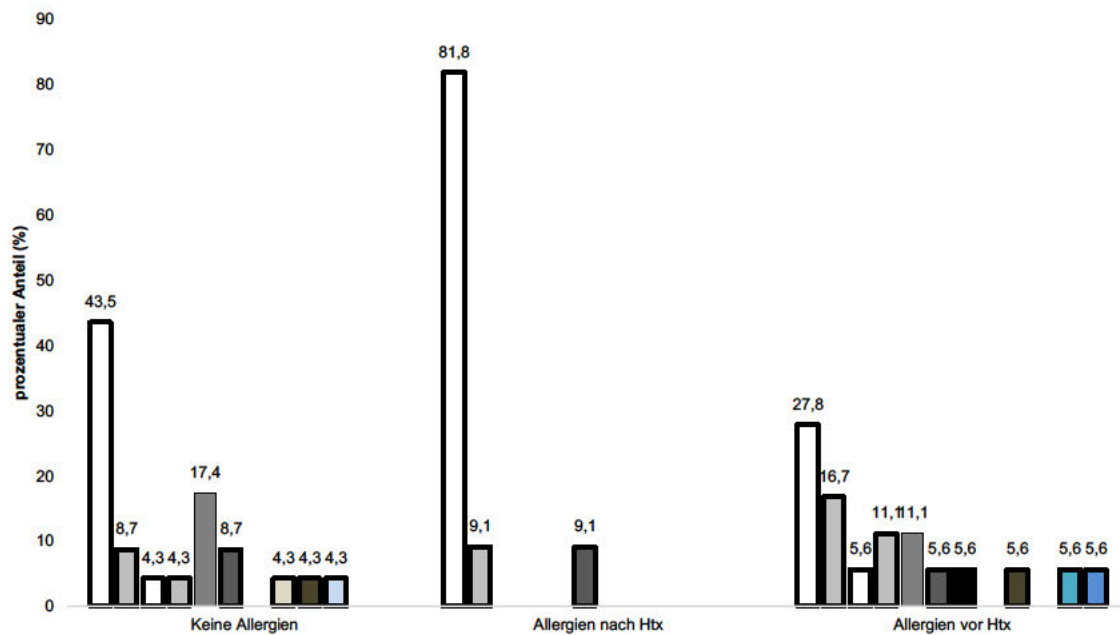
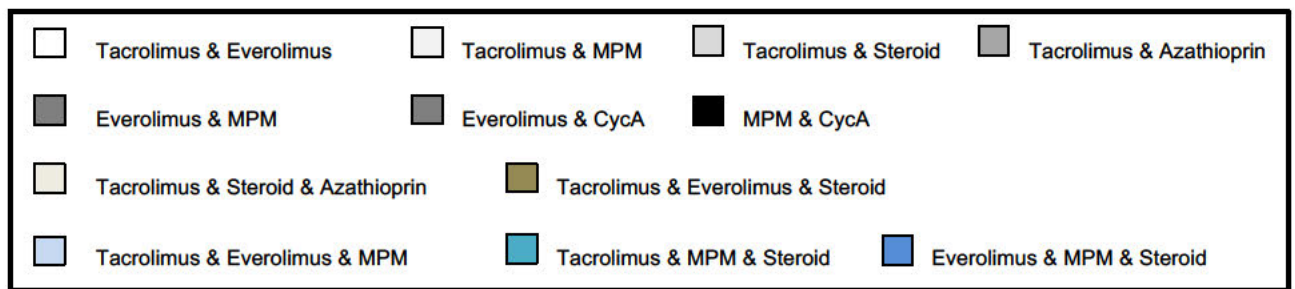


Abb. 46: Häufigkeitsverteilung Immunsuppression stratifiziert nach Allergie-Status

Post-Transplantations Komplikationen waren unter den Allergikern häufiger, in der prozentualen Verteilung kamen sie geringfügig häufiger bei Allergiemanifestation nach der Herztransplantation vor. (siehe Abb. 47 und Abb. 48)

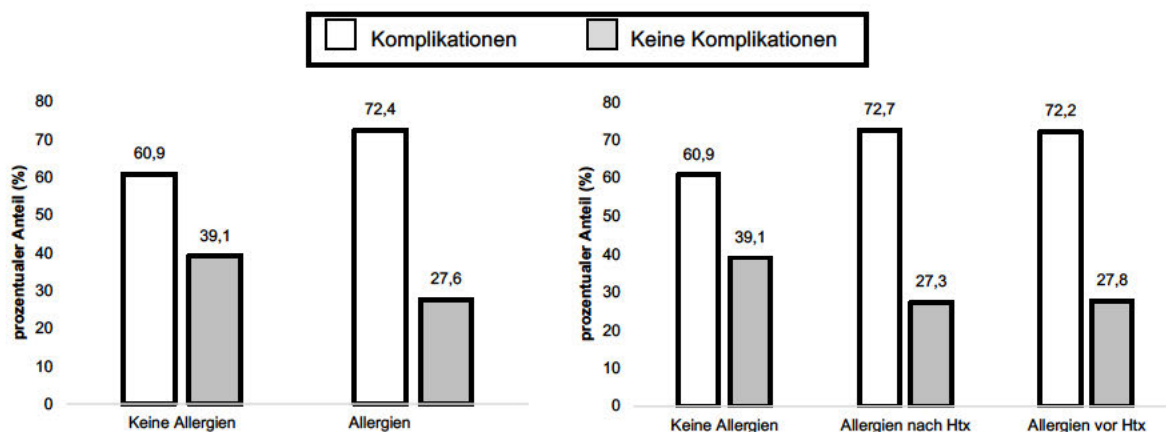


Abb. 47: Häufigkeitsverteilung Komplikationen stratifiziert nach Allergie-Status

Abb. 48: Häufigkeitsverteilung Komplikationen stratifiziert nach Allergie-Htx Status

Folgeerkrankungen hingegen waren häufiger bei Probanden ohne Allergie. Die stratifizierte Analyse ergab, dass Patienten, die nach der Transplantation an einer Allergie erkrankten, auch öfter unter anderen Folgeerkrankungen litten. (siehe Abb. 49 und Abb. 50)

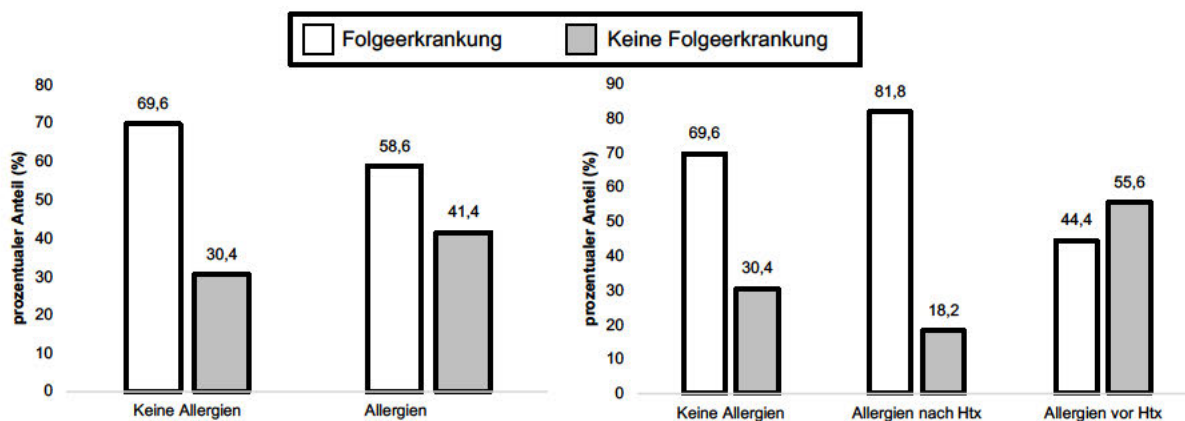


Abb. 49: Häufigkeitsverteilung Folgeerkrankungen stratifiziert nach Allergie-Status

Abb. 50: Häufigkeitsverteilung Folgeerkrankungen stratifiziert nach Allergie-Htx Status

Die Unterschiede in der Verteilung der unabhängigen Prädiktoren Immunsuppressive Medikation, Komplikationen und Folgeerkrankungen ergaben keine statistisch signifikante Korrelation mit dem Allergie-Status oder dem Allergie-Htx Status.

4.3 Multivariate Modelle

Die multivariate Analyse zur Identifikation möglicher Zusammenhänge zwischen der abhängigen Variable und potenziellen Prädiktoren wurde analog zur bivariaten Analyse für Allergie-Status und Allergie-Htx Status durchgeführt.

Die Validität und Interpretierbarkeit der stratifizierten Analyse des Allergie-Htx Status ist aufgrund der niedrigen Probandenzahl als eingeschränkt zu betrachten. Um mögliche Tendenzen und potenziell Hinweise für weitere Forschungsansätze erkennen zu können, soll die Ergebnisse der stratifizierten Analyse an dieser Stelle trotzdem dargestellt werden.

Allergie Status

Wie Tab. 5 zeigt, war ein männliches Geschlecht (Odds Ratio (OR): 0,368) ein protektiver Faktor für die Entwicklung von Allergien, während ein mittlerer und hoher sozioökonomische Status die Wahrscheinlichkeit für die Entwicklung einer Allergie um das mehr als das 1,5fache erhöhten. Ein mittlerer SES erhöhte im Vergleich zur Referenz eines niedrigen SES das Risiko, an einer Allergie zu erkranken, stärker als ein hoher SES (1,780 vs. 1,542). Die gleiche Effektrichtung einer nahezu 2fach erhöhten Risikoabschätzung konnte für das Vorliegen einer positiven Familienanamnese identifiziert werden.

Ein jüngeres Alter bei Transplantation stellte gegenüber der Referenz (Transplantation nach dem 12. Lebensjahr) einen Risikofaktor da, wenn das Transplantationsalter zwischen 7 und 12 Jahren lag, war das Risiko an einer Allergie zu erkranken um das doppelte erhöht (1,981).

Für keine der ins Modell eingeschlossenen Variablen konnte ein signifikanter Zusammenhang zum Outcome festgestellt werden. Die Analyse der Einzelmodelle (Crudes Modell) zeigt keinen Hinweis auf eine Interaktion zwischen den unabhängigen Variablen.

Tab. 5: Binäre logistische Regression des Allergie -Status

Abhängige Variable: Allergie Status		
[Referenzkategorie: keine Allergie]		
Unabhängige Variablen	Adjustiertes Modell	Crudes Modell
Exp (B) [95% Konfidenzintervall]		
Geschlecht [Ref: weiblich]		
Männlich	0,368 [0,108 – 1,248]	0,467 [0,165-1,324]
SES [Ref: Niedriger SES]		
Mittel	1,780 [0,242 – 13,100]	1,875 [0,336-10,463]
Hoch	1,542 [0,269 – 8,854]	2,111 [0,433-10,284]
Familienanamnese [Ref: negative Familienanamnese]		
Positiv	1,839 [0,531 - 6,360]	1,635 [0,573-4,660]
Alter bei Htx [Ref: nach dem 12. Lebensjahr]		
Unter 6 Jahre	1,391 [0,280 – 6,917]	1,250 [0,292-5,348]
7- 12 Jahre	1,981 [0,358 – 10,956]	1,500 [0,299-7,531]

Allergie-Htx Status

Im stratifizierten Modell für den Allergie-Htx Status (*siehe Tab. 6*) zeigte männliches Geschlecht entsprechend der Analyse des Allergie-Status einen protektiven Effekt, sowohl für die Entwicklung von Allergien nach-, also auch vor Htx ($OR_{nachHtx} 0,250$; $OR_{vorHtx} 0,499$).

Ein mittlerer und hoher SES stellt für beide Manifestationszeitpunkte einen Risikofaktor dar. Während der Risikoschätzer sich bei Allergien vor Htx in seiner Effektrichtung entsprechend des Allergie-Status verhält (Allergie-Status: $OR_{mittlererSES} 1,780$; $OR_{hoherSES} 1,542$ / Allergie vor Htx: $OR_{mittlererSES} 2,007$; $OR_{hoherSES} 1,702$), ist die OR, an einer Allergie in Folge der Herztransplantationen zu erkranken, bei einem hohen SES lediglich um das 1,4-fache erhöht, ein mittlerer SES scheint die Krankheitswahrscheinlichkeit nicht zu beeinflussen (0,940). Eine positive Familienanamnese kann in der stratifizierten Analyse für beide Manifestationszeitpunkte als ein Risikofaktor bestätigt werden ($OR_{vorHtx} 1,985$ / $OR_{nachHtx} 1,755$).

In der stratifizierten Analyse des Transplantationsalters, war ein jüngeres Alter bei Transplantation ein Risikofaktor unter Patienten, die bereits vor Htx an Allergien litten. Im Gegensatz dazu zeigte sich in der Gruppe der Probanden, bei denen die Allergien erst nach Htx aufgetreten war, dass eine Transplantation vor dem 6. Lebensjahr einen protektiven Faktor darstellte ($OR_{nachHtx} 0,126$).

Keine der unabhängigen Variablen zeigte einen statistisch signifikanten Zusammenhang mit dem Allergie-Htx Status. Die Betrachtung der Cruden ORs lässt keine Interaktion zwischen den unabhängigen Variablen vermuten. Trotzdem soll an dieser Stelle noch einmal betont werden, dass aufgrund der kleinen Gruppengröße (*siehe Anhang: Tab. 28, Tab. 29, Tab. 31*) eine Interpretation von Effektstärke und statistischer Signifikanz nur begrenzt valide ist.

Tab. 6: Multinominale logistische Regression des Allergie-Htx Status

	Abhängige Variable: Allergien nach Htx <i>[Referenzkategorie: keine Allergie]</i>		Abhängige Variable: Allergien vor Htx <i>[Referenzkategorie: keine Allergie]</i>	
	Adjustiertes Modell	Crudes Modell	Adjustiertes Modell	Crudes Modell
Unabhängige Variablen	Exp (B) [95% Konfidenzintervall]			
Geschlecht <i>[Ref: weiblich]</i>				
Männlich	0,250 [0,040 – 1,549]	0,370 [0,087- 1,566]	0,449 [0,121 – 2,048]	0,529 [0,087-1,566]
SES <i>[Ref: Niedriger SES]</i>				
Mittel	1,462 [0,066 – 32,441]	3,125 [0,278-35,157]	1,702 [0,164 – 17,629]	1,250 [0,164-9,538]
Hoch	0,940 [0,056 – 15,718]	1,667 [0,155-17,894]	2,007 [0,278 – 14,478]	2,333 [0,388-14,036]
Familienanamnese <i>[Ref: negative Familienanamnese]</i>				
Positiv	1,755 [0,251 – 12,249]	1,385 [0,341-5,615]	1,985 [0,489 – 8,064]	1,813 [0,544-6,044]
Alter bei Htx <i>[Ref: nach dem 12 Lj.]</i>				
Unter 6 Jahren	0,126 [0,009 – 1,719]	0,104 [0,009-1,180]	6,092 [0,557 – 66,699]	5,833 [0,596-57,104]
7 bis 12 Jahre	1,631 [0,244 – 10,885]	1,250 [0,221-7,084]	3,192 [0,236 – 43,181]	2,500 [0,194-32,194]

5 Diskussion

Im folgenden Kapitel sollen zunächst die Hauptergebnisse der SALTO Studie kurz zusammengefasst werden. Anschließend werden das methodische Vorgehen und die Resultate der Studie im Kontext der aktuellen Studienlage eingeordnet und diskutiert.

Zusammenfassung Ergebnisse

Im Rahmen der SALTO Studie konnte eine allergische Prävalenz von 53% unter im Kindesalter Herztransplantierten festgestellt werden.

Die Analyse des Allergie-Status ergab, dass Htx Patienten mit Allergien (unabhängig vom Manifestationszeitpunkt) häufiger weiblich waren und einen hohen SES hatten. Weiter waren die Betroffenen häufiger normalgewichtig und frühgeburtlich. Bekannte Dispositionsfaktoren für Allergien (*siehe 4.1.2.3*) konnten für das analysierte Kollektiv nicht als potenzielle Prädiktoren bestätigt werden. Die Analyse der Transplantations-assoziierten Risikofaktoren (*siehe 4.1.2.2*) zeigte, dass Htx-Patienten mit Allergien häufiger im ersten Lebensjahr transplantiert wurden.

Die Stratifizierung nach dem Manifestationszeitpunkt der Allergie (vor vs. nach Htx) ergab eine Prävalenz von de-novo Allergien nach Htx von 19%. Der Anteil weiblicher Probanden war stärker erhöht, der sozioökonomische Status verteilte sich gleich zwischen mittleren und hohen SES in der Gruppe mit Allergien nach Htx. Bezüglich bekannter Dispositionsfaktoren für Allergien zeigte sich, dass Patienten mit de-novo Allergien nach der Transplantation seltener Risikofaktoren für Allergien akkumulierten als diejenigen, die bereits vor der Htx unter allergischen Erkrankungen litten. So war der Anteil von normalgewichtigen Patienten am höchsten in dieser Gruppe, es kamen keine Kaiserschnitte vor, es wurde häufiger gestillt, und die Patienten waren seltener Einzelkinder und lebten insgesamt mit mehr Personen in einem Haushalt. Auch bezüglich der Htx-assoziierten Risikofaktoren ergaben sich bei Stratifizierung nach dem Manifestationszeitpunkt Unterschiede zwischen den Allergikern. So waren Allergien vor Htx häufiger bei Patienten, die unter 6 Jahren transplantiert wurden, während Allergien nach Htx gehäuft bei Probanden auftraten, die erst nach dem 7 Lebensjahr transplantiert wurden. In der Gruppe Allergien nach Htx wurde fast ausschließlich das Kombinationsschema aus Tacrolimus und Everolimus als immunsuppressive Therapie eingenommen. Auch Komplikationen, aber vor allem Folgeerkrankungen waren sehr viel häufiger in der Gruppe, die erst nach Htx an Allergien erkrankte.

Lediglich das Alter bei Transplantation zeigt in der bivariaten Analyse des Allergie-Htx Status eine signifikante Korrelation mit dem Outcome. Ein statistisch signifikanter Zusammenhang konnte in der multivariaten Analyse nicht bestätigt werden.

Methode Fragebogen zur Erfassung des Allergiestatus

Allergie-Status und Allergie-Htx Status wurden wie unter 3.1 dargestellt über eine Fragebogenerhebung erfasst. Es handelt sich hierbei um validierte Fragebogen Items, die im Rahmen des KiGGS Studie des Robert-Koch-Instituts entwickelt und genutzt werden (43, 44, 46), sodass die Gültigkeit der erhobenen Resultate gewährleistet ist.

Die primäre Anwendung der Fragebogenerhebung bot sich im Rahmen der SALTO Studie vor allem deswegen an, da es sich um die erste Erhebung innerhalb des Kollektivs im Kindesalter am LMU Klinikum herztransplantierter Probanden zum Thema Allergien handelte. Dementsprechend konnte mit keiner sicheren Response kalkuliert werden. Die ohnehin geringe Fallzahl sollte durch die postalische Zusendung eines Fragebogens erhöht werden, da auch Probanden erreicht werden konnten, die nicht mehr am Transplantationszentrum angebunden sind.

Prävalenz Allergien

In der Literatur berichtete Prävalenzen variieren stark von 8,5%-45% (11). In der im Anhang gezeigten Literatursuche (*siehe Anhang 2 systematische Literatursuche*) lag die Prävalenz nach Htx zwischen 5% und 57%. Die große Range zwischen den Studien lässt sich unter anderem mit den stark variierenden Fallzahlen begründen. Die meisten Fälle an Htx-Patienten (n= 129) wurde von Mouledoux et al. eingeschlossen (9), allerdings befasst sich die Arbeit hauptsächlich mit immun-vermittelten gastrointestinalen Erkrankungen nach Transplantation. Studien, die Allergien als direktes Outcome definierten, hatten eine maximale Teilnehmerzahl herztransplantierter Patienten von n= 103 (11). Um eine besser auswertbare Grundgesamtheit zu erreichen, behalf man sich allerdings auch in dieser Studie mit dem Einschluss weiterer Organtransplantierter (Ltx: n= 111; Ntx: n= 53; mVisc: n= 7) (11).

Im Rahmen der SALTO Studie konnten wir n= 59 Probanden nach Htx im Kindesalter in die Analysen des Allergie-Status bzw. Allergie-Htx Status einschließen. Die Prävalenz von Allergien innerhalb dieses Kollektivs lag, unabhängig vom Manifestationszeitpunkt (vor vs. nach Htx), bei 53%. Dementsprechend kam eine allergische Erkrankung doppelt so häufig vor wie bei Kindern in der Normalbevölkerung (Lebenszeitprävalenz unter 18 Jahren Normalbevölkerung 26% (46)). Entsprechend des SALTO-Kollektivs hat die allergische

Dermatitis auch in der Normalbevölkerung eine erhöhte Prävalenz verglichen mit allergischer Rhinokonjunktivitis und Asthma (46).

Die weitere Stratifikation des Allergie-Status ergab eine Prävalenz für Allergien nach Htx von 18%. Diese befindet sich innerhalb der Range der in der Literatur beschriebenen Prävalenzen (*siehe Anhang 2) systematische Literatursuche*), sie liegt jedoch weit unter der, von Marcus et al. anhand des größten Studienkollektives festgestellten Prävalenz von Allergien von 38,8% bzw. Atopien von 35,9%. (11)

Charakteristika Studienkollektiv

Das mittlere Alter zum Zeitpunkt der Befragung waren 19,8 Jahre, der Anteil der Minderjährigen lag bei 39%. Da es sich um eine retrospektive Befragung aller Probanden handelte, die am LMU Klinikum seit Bestehen des Transplantationszentrums eine pädiatrische Htx erhielten, besteht im Studienkollektiv eine breite Altersverteilung [Min: 2/Max: 41].

Die Verteilung des Geschlechts war nahezu identisch zwischen männlichen und weiblichen Probanden, sodass von keinem verzerrenden Effekt ausgegangen werden muss.

Entsprechend der gezeigten Verteilung der Indikationen zur Htx (siehe 4.1.2.2, Abb. 10) beschreibt die Deutsche Stiftung für Organtransplantation (DSO) im Jahresbericht 2021, dass von 51 Patienten unter 18 Jahren etwa 70% unter einer Kardiomyopathie litten, bei den restlichen 30% war eine Herztransplantation aufgrund eines angeborenen Herzfehlers indiziert (47). In unserem Studienkollektiv, dass einen Transplantationszeitraum von über 30 Jahren abbildet, war der Anteil an Kardiomyopathien mit 82% höher. Dieser Umstand könnte daraus resultieren, dass Probanden mit Kardiomyopathien eine verbesserte Überlebenswahrscheinlichkeit habe (6) und daher bei retrospektiver Betrachtung das Kollektiv zum größten Anteil aus Probanden mit Zustand nach Htx bei Kardiomyopathie besteht. Dieser Umstand limitiert potenziell die Generalisierbarkeit der Ergebnisse.

Sozioökonomische Faktoren

Unsere Beobachtung einer erhöhten Auftretenswahrscheinlichkeit von Allergien bei weiblichem Geschlecht entspricht den Resultaten von Marcus et al., die ein Kollektiv aus 273 Probanden nach Organtransplantation (Leber, Herz, Niere, multiVisceral) auf Risikofaktoren und Prävalenz von post-Tx aufgetretenen Allergien untersuchten. Die Autoren zeigten für das Gesamtkollektiv, dass weibliches Geschlecht die Chance post-Tx an einer Allergie zu erkranken um das 2,2fache erhöhte. (11) Ein signifikanter Zusammenhang konnte in der hier vorliegenden Arbeit allerdings nicht nachgewiesen werden.

Weiter konnte für das SALTO-Studienkollektiv beobachtet werden, dass bei Allergikern häufiger ein hoher SES vorlag. In der stratifizierten Analyse bestätigte sich diese Beobachtung allerdings nur für Probanden, die bereits vor Htx an Allergien erkrankt waren. Der Einfluss eines hohen SES als Risikofaktor für die Entwicklungen von Allergien wird in der Literatur kontrovers diskutiert (48-50). So wurde in der Vergangenheit davon ausgegangen, dass ein hoher SES, im Sinne der Hygienehypothese, durch eine zu sterile Gestaltung der Umwelt einen potenziellen Risikofaktor für die Entwicklung von Allergien darstellt (49, 51, 52). Es gibt heute jedoch einige Studien, die nachweisen können, dass ein niedriger SES durch vermehrten Kontakt mit Umweltgiften in der Kindheit (Zigarettenraus, Abgase etc.) die Wahrscheinlichkeit einer allergischen Erkrankung signifikant erhöhen (53-55).

Disposition Allergien

In der Normalbevölkerung konnte Übergewicht als Risikofaktor für die Entwicklung von Allergien bei Kindern identifiziert werden (56, 57). Dieses Ergebnis unterstützen die Daten des SALTO Kollektives aus herztransplantierten Kindern nicht, in dem die Mehrheit der Probanden unabhängig vom Allergie-Status normalgewichtig und etwa ein Drittel untergewichtig war. Diese Unterschiede zur Normalbevölkerung lassen sich am wahrscheinlichsten darauf zurückführen, dass viele pädiatrische Patienten, die unter einer kardialen Grunderkrankung leiden, ein zu geringes Längenwachstum und eine inadäquate Gewichtszunahme zeigen (58, 59). Zwar können durch die Herztransplantation Wachstumsretardierungen aufgeholt werden, tendenziell sind die Kinder jedoch kleiner und seltener übergewichtig als ihre gesunden Peers (58, 59).

Die Geburt betreffend konnte in einer prospektiven Studie von Korhonen et al. zum Einfluss des Geburtstermins auf die Entwicklung von Asthma und atopischer Dermatitis an über 900.000 Probanden nachgewiesen werden, dass Frühgeburtlichkeit ein Risiko für die Entwicklung von Asthma darstellt, während eine verspätete Geburt mit dem Auftreten von atopischer Dermatitis assoziiert war. In der Studienkohorte waren 19% Frühgeburten (FG), 57% termingerechte Geburten (TG) und 25% nach errechnetem Termin Geborene (NT). (60) Vergleichbare Ergebnisse konnten im Rahmen der SALTO Studie bei Patienten ohne Allergien (FG: 23%; TG: 57%; NT: 20%) gefunden werden. Bei Probanden, die erst nach der Htx von Allergien betroffen waren, war der Anteil der Frühgeburten insgesamt erhöht (36%). Die erhöhte Rate der Frühgeburten gegenüber der deutschen Normalbevölkerung (FG 2020: 5,8% (61)) lassen sich auch nicht hinreichend durch die kardiale Grunderkrankung der Patienten erklären. Mustafa et al. zeigen in einer retrospektiven Studie zu Frühgeburtlichkeit bei Säuglingen, die pränatal mit einer kongenitalen Herzkrankheit diagnostiziert wurden, dass das Risiko einer FG gegenüber der Normalbevölkerung um das doppelte erhöht ist. In ihrer Studie werden 23,2% der betroffenen Kinder vor dem errechneten Termin geboren (62), dies entspricht exakt dem Anteil an Frühgeborenen unter den Nicht-Allergikern unserer Kohorte, kann aber nicht den ca. 10% Zuwachs unter Allergikern erklären.

Geburtsmechanismus, Stillen, die Familien- und Haushaltgröße, sowie der Besuch von Betreuungseinrichtungen folgen entsprechend des SES dem Risikokonzept der Hygienehypothese für die Entwicklung von Allergien (63). Wie oben bereits beschrieben (*siehe* 4.2) zeigen sich in der SALTO-Kohorte bezüglich dieser Punkte keine erwähnenswerten Unterschiede zwischen Allergikern und Nicht-Allergikern. Bemerkenswert bleibt, dass Patienten, die infolge der Htx an einer Allergie erkrankten prä-dispositionierende Faktoren („nicht gestillt“, geringe Familien- und Haushaltsgröße und „nicht-Besuch einer

Betreuungseinrichtung“) seltener erfüllten als Probanden ohne Allergie oder die bereits vor Htx an einer Allergie litten.

Ein positive Familienanamnese ist ein bekannter Risikofaktor für Asthma und Allergien (64-66). Auch in der vorliegenden Arbeit kann ein vermehrtes Vorkommen von allergischen Erkrankungen Verwandter bei Patienten mit Allergien, gleichermaßen vor und nach Htx, gezeigt werden. Die Unterschiede in der Häufigkeitsverteilung von Allergikern vs. Nicht-Allergikern bleiben jedoch ohne statistische Signifikanz. In der bereits genannten Forschungsarbeit von Marcus et al., konnte am Gesamtkollektiv aus Herz-, Leber-, Nieren- und multivisceral-transplantierten Patienten zwar ein Zusammenhang mit einer positiven Familienanamnese gezeigt werden, allerdings räumen die Autoren ein, dass Daten zur Familienanamnese für nur 31% der Probanden verfügbar waren (11). Es ist deshalb nicht auszuschließen, dass Unterschiede in den Resultaten auf einen Reporting Bias mit Überrepräsentation von Betroffenen zurückzuführen ist.

Htx-assoziierte Risikofaktoren

Sowohl in Studien zu Allergien nach Herztransplantation (11, 38) als auch in einer Arbeit zu Lebensmittelintoleranzen nach Lebertransplantation (22) konnten ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Auftreten von Allergien und einem jüngeren Alter bei Transplantation beschrieben werden (11, 22, 38). Auch im SALTO Studienkollektiv waren Patienten mit positivem Allergie-Status häufiger jünger bei Transplantation als diejenigen ohne allergische Erkrankung. Die Stratifikation nach Manifestationszeitpunkt zeigte jedoch, dass Patienten, die nach Htx an Allergien erkrankten, nahezu alle nach dem 7 Lebensjahr transplantiert wurden. Das Cluster aus Allergikern, die vor dem siebten Lebensjahr transplantiert wurden, bestand ausschließlich aus Probanden, die bereits vor der Htx an Allergien litten. Unterschiede im Vergleich zu den oben genannten Studien könnten auf die unterschiedlichen Zusammensetzungen des Studienkollektivs zurückzuführen sein. In der Studie von Shroff et al. werden die Charakteristika von Lebensmittelallergien bei 1765 Ltx Patienten unter Einnahme von Calcineurininhibitoren evaluiert (22). Im Zusammenhang mit der Organtransplantation stehen bei den Patienten eine unterschiedliche Krankheitsgenese, Begleiterkrankungen und Behandlungsregime. Das mittlere Transplantationsalter war mit 27 Monaten deutlich niedriger (SALTO: mittleres Alter bei Htx 7 Jahren). Auch die Analysen von Marcus et al. ergaben ein durchschnittlich wesentlich jüngeres Alter bei Transplantation, sowohl der Htx-Patienten (1,2 Jahre) als auch des Gesamtkollektivs (2,9 Jahre) (11). Die beste Übereinstimmung des Studienkollektivs besteht mit Lopez et al, die ebenfalls ausschließlich Herztransplantierte in ihre Analyse einschlossen, allerdings wurden nur Patienten mit atopischer Dermatitis betrachtet, weswegen das Studienkollektiv (n= 22) vergleichsweise klein ist. Sowohl in der Gruppe mit Dermatitis (0,7 Jahre) als auch in der Vergleichsgruppe ohne Allergien (3,3 Jahre) war das Alter bei Transplantation niedriger als in dem hier präsentierten Kollektiv (38).

Wie unter 1.2.2 beschrieben, ist eine weitere mögliche Genese der Allergieentwicklung nach Herztransplantation die immunsuppressive Therapie. Özdemir O. beschrieb in einem Case report zwei Fälle mit Lebensmittelallergien nach Htx und Ltx, in beiden Fällen wird eine Tacrolimus-induzierte Imbalance zwischen Th1/Th2 und die daraus resultierende unkontrollierte Produktion von IgE-Antikörpern als mögliche Genese vermutet (42). Bestärkt wird diese Beobachtung durch eine Studie von Gruber et al., die Patienten (Erwachsene) mit Hypersensitivität nach Nierentransplantation unter Tacrolimus vs. Cyclosporin A vergleichen. Die Autoren beschreiben eine signifikant höhere allergische Sensibilisierung in der Tacrolimus Gruppe. (20) Auch Saalman und Kollegen beschreiben in einer Arbeit zum Auftreten von oralen mucosa Läsionen nach Organtransplantation im Kindesalter (Leber/Niere) eine erhöhte Auftretenswahrscheinlichkeit durch die Einnahme von Tacrolimus (67). Andere Forschungsarbeiten stellen diese Ergebnisse infrage, so argumentieren Levy et al. in einer

Untersuchung von insgesamt 189 Leber- und Nierentransplantierten, dass in ihrem Studienkollektiv nur in der Gruppe der Ltx-Patienten Lebensmittelallergien aufgetreten seien, was die Autoren als Hinweis dafür deuten, dass die Kombination aus Transplantat und Immunsuppression entscheidend für die Entwicklung von Intoleranzen sein könnte (17). Auch Dehlink et al., die die Prävalenz von IgE-vermittelter Sensibilisierung bei Kindern nach Tx beschrieben (Niere/Leber/Lunge), kommen zu dem Ergebnis, dass die Art der Immunsuppression in dem untersuchten Kollektiv keinen signifikanten Einfluss auf die Entwicklung von Allergien hatte (23). Auch für die SALTO Kohorte konnten wir keinen signifikanten Unterschied in der Immunsuppression nach Allergie-Status feststellen. Die Analyse des Allergie-Htx Status zeigte, dass das Kollektiv aus Allergikern nach Htx fast ausschließlich mit der Kombinationstherapie aus Tacrolimus und Everolimus behandelt wurde. Obwohl bei Nicht-Allergikern und Allergikern vor Htx verschiedene Therapieregime vorkamen, beinhalten nahezu alle Kombinationsschemata Tacrolimus, weswegen keine Rückschlüsse auf den Einfluss getroffen werden können. Außerdem bleibt zu beachten, dass die oben erwähnten Studien zum Teil andere Transplantat- und Allergie-Arten untersuchen.

Zusätzlich wurde im Rahmen der SALTO Studie die Rate an Komplikationen und Folgeerkrankungen gemessen. Während die Komplikationsrate nur gering zwischen den Gruppen variierte, zeigten Patienten mit Allergien nach Htx auch mehr Folgeerkrankungen als diejenigen, die bereits vor Htx unter Allergien litten. Allerdings war der Unterschied nicht statistisch signifikant. In den aktuellen Studien zu Allergien nach Htx im Kindesalter wird zu diesem potenziellen Einflussfaktor nach unserem besten Wissen kein Bezug genommen.

Stärken und Schwächen der Studie

Im Rahmen der SALTO Studie konnte eine für Deutschland vergleichsweise große Kohorte aus $n=59$ Probanden nach Herztransplantation im Kindesalter identifiziert werden. Im Rahmen der vorliegenden Arbeit erfolgte nach Identifikation des Studienkollektivs, die Entwicklung der methodischen Vorgehensweise und in einem ersten Schritt die deskriptive Beschreibung des Kollektivs bezüglich Soziodemographischer Daten, Allergie- und Htx-spezifischer Informationen. Methodisch war die Nutzung eines etablierten und validierten Fragebogens für die Zusammenstellung und Erstbefragung der Kohorte gut geeignet, um eine hohe Response für die Baseline-Befragung zu erreichen. Gleichzeitig konnte eine große Zahl an potenziellen Einflussfaktoren abgefragt werden. Die Erfassung der medizinischen Daten aus den Patientenakten ermöglichte die Sicherstellung der Datenvalidität. In der Auswertung konnte neben einer stratifizierten Analyse zwischen Allergikern vs. Nicht-Allergikern eine weitere Unterscheidung nach dem Manifestationszeitpunkt der Allergien vorgenommen werden. Dieses Vorgehen konnte aufdecken, dass vermutete Risikofaktoren sowohl aus der Normalbevölkerung als auch aus Forschungsarbeiten zu Transplantierten sich im SALTO Kollektiv eher auf Probanden zurückführen ließen, die bereits vor der Herztransplantation an Allergien litten.

Trotz der guten Response sind durch die Grundgesamtheit von $n=59$ die Ergebnisse vor allem der multivariaten Analyse aufgrund kleiner Gruppengrößen nur begrenzt valide, weswegen auf die Interpretation der Regressionsanalysen im Rahmen der Diskussion weitestgehend verzichtet wurde. Weiter konnte festgestellt werden, dass das Alter bei Transplantation in dem hier präsentierten Studienkollektiv wesentlich höher war als in den meisten anderen Studien, wodurch fraglich bleibt, ob sich die Probanden unter Umständen in weiteren Charakteristika systematisch unterscheiden. Zwar handelt es sich bei der SALTO Studie um eine monozentrische Studie, trotzdem ist davon auszugehen, dass dies zu keinem systematischen Bias bei dem Patientenkollektiv führt, da es sich beim LMU Klinikum um ein überregionales Zentrum für Herztransplantationen bei Kindern handelt. Trotz der bereits großen Variablenzahl, die die Befragung liefern konnte, fehlen Informationen zum operativen Vorgehen und Spender, die in weiteren Wellen der Studie ergänzt werden sollen.

Ausblick

Die SALTO-Studie stellt eine Pilotstudie dar. Nach erfolgreicher Identifikation des Studienkollektivs und Baseline-Befragung soll zukünftig die prospektive Rekrutierung von Teilnehmern erfolgen. Geplant ist für diese ebenfalls eine Anfangsbefragung durchzuführen und die Patienten anschließend jährlich bezüglich des Allergie-Status zu kontaktieren. Weiter wurde bereits die laborchemische Erfassung von Allergie Parametern (IgE, Eosinophiele) in die jährliche Verlaufskontrolle aufgenommen. Nach Etablierung des longitudinalen Studienaufbaus soll zunächst eine Re-Evaluierung des methodischen Vorgehens und der Erhebungsinstrumente stattfinden. Danach ist langfristig der Ausbau der Studie auf ein multizentrisches Setting geplant.

6 Literaturverzeichnis

1. Beckmann A, Funkat AK, Lewandowski J, Frie M, Ernst M, Hekmat K, et al. German Heart Surgery Report 2016: The Annual Updated Registry of the German Society for Thoracic and Cardiovascular Surgery. *Thorac Cardiovasc Surg.* 2017;65(7):505-18.
2. Beckmann A, Meyer R, Lewandowski J, Frie M, Markewitz A, Harringer W. German Heart Surgery Report 2017: The Annual Updated Registry of the German Society for Thoracic and Cardiovascular Surgery. *Thorac Cardiovasc Surg.* 2018;66(8):608-21.
3. Beckmann A, Meyer R, Lewandowski J, Markewitz A, Harringer W. German Heart Surgery Report 2018: The Annual Updated Registry of the German Society for Thoracic and Cardiovascular Surgery. *Thorac Cardiovasc Surg.* 2019;67(5):331-44.
4. Beckmann A, Meyer R, Lewandowski J, Markewitz A, Gummert J. German Heart Surgery Report 2019: The Annual Updated Registry of the German Society for Thoracic and Cardiovascular Surgery. *Thorac Cardiovasc Surg.* 2020;68(4):263-76.
5. Beckmann A, Meyer R, Lewandowski J, Markewitz A, Gummert J. German Heart Surgery Report 2020: The Annual Updated Registry of the German Society for Thoracic and Cardiovascular Surgery. *Thorac Cardiovasc Surg.* 2021;69(4):294-307.
6. Dipchand AI. Current state of pediatric cardiac transplantation. *Ann Cardiothorac Surg.* 2018;7(1):31-55.
7. Reinhardt Z. Paediatric heart transplantation: an update. *Arch Dis Child.* 2019;104(12):1216-22.
8. Muthialu N. Orthotopic heart transplantation in children. *Asian Cardiovasc Thorac Ann.* 2018;26(4):277-84.
9. Mouledoux JH, Albers EL, Lu Z, Saville BR, Moore DJ, Dodd DA. Clinical predictors of autoimmune and severe atopic disease in pediatric heart transplant recipients. *Pediatr Transplant.* 2014;18(2):197-203.
10. Niemeier V, Passoth PR, Kramer U, Bauer J, Oschmann P, Kupfer J, et al. Manifestation of atopic eczema in children after heart transplantation in the first year of life. *Pediatr Dermatol.* 2005;22(2):102-8.
11. Marcus N, Amir AZ, Grunebaum E, Dipchand A, Hebert D, Ng VL, et al. De Novo Allergy and Immune-Mediated Disorders Following Solid-Organ Transplantation-Prevalence, Natural History, and Risk Factors. *J Pediatr.* 2018;196:154-60 e2.
12. Avdimiretz N, Seitz S, Kim T, Murdoch F, Urschel S. Allergies and autoimmune disorders in children after heart transplantation. *Clin Transplant.* 2018;32(10):e13400.
13. Arbon KS, Albers E, Kemna M, Law S, Law Y. Eosinophil count, allergies, and rejection in pediatric heart transplant recipients. *J Heart Lung Transplant.* 2015;34(8):1103-11.
14. Sehgal S, Shea E, Kelm L, Kamat D. Heart Transplant in Children: What a Primary Care Provider Needs to Know. *Pediatr Ann.* 2018;47(4):e172-e8.
15. Chen JM, Canter CE, Hsu DT, Kindel SJ, Law YM, McKeever JE, et al. Current Topics and Controversies in Pediatric Heart Transplantation: Proceedings of the Pediatric Heart Transplantation Summit 2017. *World J Pediatr Congenit Heart Surg.* 2018;9(5):575-81.
16. Noble C, Peake J, Lewindon PJ. Increase in de novo allergies after paediatric liver transplantation: the Brisbane experience. *Pediatr Transplant.* 2011;15(5):451-4.
17. Levy Y, Davidovits M, Cleper R, Shapiro R. New-onset post-transplantation food allergy in children--is it attributable only to the immunosuppressive protocol? *Pediatr Transplant.* 2009;13(1):63-9.
18. Newman EN, Firszt R. Post-transplantation Development of Food Allergies. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2018;18(1):4.
19. Needham JM, Nicholas SK, Davis CM. Food allergies developing after solid organ transplant. *Pediatr Transplant.* 2015;19(8):827-35.
20. Gruber S, Tiringer K, Dehlink E, Eiwegger T, Mayer E, Konstantin H, et al. Allergic sensitization in kidney-transplanted patients prevails under tacrolimus treatment. *Clin Exp Allergy.* 2011;41(8):1125-32.

21. Frischmeyer-Guerrero PA, Wisniewski J, Wood RA, Nowak-Wegrzyn A. Manifestations and long-term outcome of food allergy in children after solid organ transplantation. *J Allergy Clin Immunol.* 2008;122(5):1031-3 e1.
22. Shroff P, Mehta RS, Chinen J, Karpen SJ, Davis CM. Presentation of atopic disease in a large cohort of pediatric liver transplant recipients. *Pediatr Transplant.* 2012;16(4):379-84.
23. Dehlink E, Gruber S, Eiwegger T, Gruber D, Mueller T, Huber WD, et al. Immunosuppressive therapy does not prevent the occurrence of immunoglobulin E-mediated allergies in children and adolescents with organ transplants. *Pediatrics.* 2006;118(3):e764-70.
24. Mannebach H. Hundert Jahre Herzgeschichte. Entwicklung in der Kardiologie 1887-1987: Springer Verlag; 1988 1988.
25. Schmid CS SJ, Scheld HH. Herztransplantation in Deutschland. Ein geschichtlicher Überblick: Steinkopff Darmstadt; 2003.
26. DiBardino DJ. The history and development of cardiac transplantation. *Tex Heart Inst J.* 1999;26(3):198-205.
27. Javier M, Javier Delmo EM, Hetzer R. Evolution of heart transplantation since Barnard's first. *Cardiovasc Diagn Ther.* 2021;11(1):171-82.
28. Schmid C HS, Scheld HH. Leitfaden Herztransplantation. Interdisziplinäre Betreuung vor, während und nach Herztransplantation: Steinkopff Verlag; 2009.
29. Kozlik-Feldmann R, Ulrich S, Dubowy K-O, Murin P, Dorka R. S2k Leitlinie Herztransplantation im Kindes- und Jugendalter sowie bei Erwachsenen mit angeborenen Herzfehlern (EMAH)2019.
30. Hafeez MS, Haq MU, Bakhtiyar SS, Azhar K, Awan AAY, Ramana Murthy BV, et al. Outcomes after anti-thymocyte globulin vs Basiliximab induction before deceased donor kidney transplants. *Transpl Immunol.* 2022;75:101733.
31. Thrush PT, Hoffman TM. Pediatric heart transplantation-indications and outcomes in the current era. *J Thorac Dis.* 2014;6(8):1080-96.
32. Baris Z, Ozcay F, Yilmaz Ozbek O, Haberal N, Sarialioglu F, Haberal M. A single-center experience of post-transplant lymphoproliferative disorder (PTLD) cases after pediatric liver transplantation: Incidence, outcomes, and association with food allergy. *Turk J Gastroenterol.* 2018;29(3):354-60.
33. Michel-Behnke I BJ, Thul J, Hagel K-J, Dapper F, Schranz D, Kroll J, Knothe C, Bohle RM, Stastny B, Will J, Krämer U. Herztransplantation bei Neugeborenen und Säuglingen: Derzeitiger Stand im Kontext der Erfahrungen Kinderherzzentrum Gießen Dtsch Arztebl International. 1997;94(47):A-3178-82.
34. Machura E, Chodor B, Kleszyk M, Pindycka-Piaszczynska M, Chrobak E, Bialkowski J. Atopic allergy and chronic inflammation of the oral mucosa in a 3-year-old boy after heart transplantation - diagnostic and therapeutic difficulties. *Kardiochir Torakochirurgia Pol.* 2015;12(2):176-80.
35. Reynolds LA, Finlay BB. Early life factors that affect allergy development. *Nat Rev Immunol.* 2017;17(8):518-28.
36. Delves P. Übersicht der allergischen und atopischen Erkrankungen: MSD Manual. Ausgabe für medizinische Fachkreise. ; 2019 [Available from: <https://www.msdmanuals.com/de/profi/immunologie,-allergien/allergien,-autoimmunerkrankungen-und-andere-überempfindlichkeitsstörungen/übersicht-der-allergischen-und-atopischen-erkrankungen>].
37. Steiß J, Lindemann H. Pathophysiologische und diagnostische Prinzipien bei Allergien. *Praxis der pädiatrischen Allergologie und Pneumologie München: Dustri.* 2006:1-13.
38. Lopez-Abente J, Bernaldo-de-Quiros E, Camino M, Gil N, Panadero E, Campos-Dominguez M, et al. Immune dysregulation and Th2 polarization are associated with atopic dermatitis in heart-transplant children: A delicate balance between risk of rejection or atopic symptoms. *Am J Transplant.* 2019;19(5):1536-44.

39. Eiwegger T, Gruber S, Geiger C, Mayer E, Dehlink E, Bannert C, et al. Impact of systemic immuno-suppression after solid organ transplantation on allergen-specific responses. *Allergy*. 2011;66(2):271-8.
40. Braga M, Quecchia C, Cavallucci E, Di Giampaolo L, Schiavone C, Petrarca C, et al. T regulatory cells in allergy. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2011;24(1 Suppl):55S-64S.
41. Jamgochian M, Milgraum D, Milgraum S, Pappert A. Dupilumab as treatment for atopic dermatitis in a pediatric heart transplant patient: A case report. *Dermatol Ther*. 2020;33(6):e14018.
42. Ozdemir O, Arrey-Mensah A, Sorensen RU. Development of multiple food allergies in children taking tacrolimus after heart and liver transplantation. *Pediatr Transplant*. 2006;10(3):380-3.
43. Hölling H, Schlack R, Kamtsiuris P, Butschalowsky H, Schlaud M, Kurth BM. [The KiGGS study. Nationwide representative longitudinal and cross-sectional study on the health of children and adolescents within the framework of health monitoring at the Robert Koch Institute]. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz*. 2012;55(6-7):836-42.
44. Destatis. GgVru. Methodische Studie zur Durchführung von Mixed-Mode-Befragungen zur Gesundheit von Kindern und Jugendlichen (Pilotstudie KiGGS Welle 2) RKI; 2017.
45. Weinmann T, Gerlich J, Heinrich S, Nowak D, Gerdes J, Schlichtiger J, et al. Establishing a birth cohort to investigate the course and aetiology of asthma and allergies across three generations – rationale, design, and methods of the ACROSSOLAR study. *BMC Public Health*. 2015;15(1):1210.
46. Schmitz R, Thamm M, Ellert U, Kalcklosch M, Schlaud M, Ki GGSSG. [Prevalence of common allergies in children and adolescents in Germany: results of the KiGGS study: first follow-up (KiGGS Wave 1)]. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz*. 2014;57(7):771-8.
47. Organtransplantation DS. Jahresbericht Organspende und Transplantation in Deutschland 2021. 2021.
48. Sipahi S, Nacaroglu HT, Can D, Gunay I, Unsal-Karkiner CS, Kamali H, et al. Effect of socioeconomic status on allergic diseases and atopy in school children. *Turk J Pediatr*. 2017;59(6):670-7.
49. Brooks C, Pearce N, Douwes J. The hygiene hypothesis in allergy and asthma: an update. *Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology*. 2013;13(1):70-7.
50. Willies-Jacobo LJ, Denson-Lino JM, Rosas A, O'Connor RD, Wilson NW. Socioeconomic status and allergy in children with asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 1993;92(4):630-2.
51. Pfefferle PI, Keber CU, Cohen RM, Garn H. The Hygiene Hypothesis - Learning From but Not Living in the Past. *Front Immunol*. 2021;12:635935.
52. van Tilburg Bernardes E, Arrieta MC. Hygiene Hypothesis in Asthma Development: Is Hygiene to Blame? *Arch Med Res*. 2017;48(8):717-26.
53. Almquist C, Pershagen G, Wickman M. Low socioeconomic status as a risk factor for asthma, rhinitis and sensitization at 4 years in a birth cohort. *Clin Exp Allergy*. 2005;35(5):612-8.
54. Ellison-Loschmann L, Sunyer J, Plana E, Pearce N, Zock JP, Jarvis D, et al. Socioeconomic status, asthma and chronic bronchitis in a large community-based study. *Eur Respir J*. 2007;29(5):897-905.
55. Basagaña X, Sunyer J, Kogevinas M, Zock JP, Duran-Tauleria E, Jarvis D, et al. Socioeconomic status and asthma prevalence in young adults: the European Community Respiratory Health Survey. *Am J Epidemiol*. 2004;160(2):178-88.
56. Lei Y, Yang H, Zhen L. Obesity is a risk factor for allergic rhinitis in children of Wuhan (China). *Asia Pac Allergy*. 2016;6(2):101-4.
57. Vehapoglu A, Cakın ZE, Kahraman FU, Nursoy MA, Toprak A. Is overweight/obesity a risk factor for atopic allergic disease in prepubertal children? A case-control study. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2021;34(6):727-32.

58. Peterson RE, Perens GS, Alejos JC, Wetzel GT, Chang RK. Growth and weight gain of prepubertal children after cardiac transplantation. *Pediatr Transplant*. 2008;12(4):436-41.
59. Kim JJ, Marks SD. Long-term outcomes of children after solid organ transplantation. *Clinics (Sao Paulo)*. 2014;69 Suppl 1(Suppl 1):28-38.
60. Korhonen P, Haataja P, Ojala R, Hirvonen M, Korppi M, Paassilta M, et al. Asthma and atopic dermatitis after early-, late-, and post-term birth. *Pediatr Pulmonol*. 2018;53(3):269-77.
61. Ärzteblatt D. Weniger Frühgeburten verzeichnet aerzteblatt.de2021 [Available from: <https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/127108/Weniger-Fruehgeburten-verzeichnet#comments>].
62. Mustafa HJ, Cross SN, Jacobs KM, Tessier KM, Tofte AN, McCarter AR, et al. Preterm Birth of Infants Prenatally Diagnosed with Congenital Heart Disease, Characteristics, Associations, and Outcomes. *Pediatr Cardiol*. 2020;41(5):972-8.
63. Dahlen HG, Downe S, Wright ML, Kennedy HP, Taylor JY. Childbirth and consequent atopic disease: emerging evidence on epigenetic effects based on the hygiene and EPIIC hypotheses. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2016;16:4.
64. Kansen HM, Lebbink MA, Mul J, van Erp FC, van Engelen M, de Vries E, et al. Risk factors for atopic diseases and recurrent respiratory tract infections in children. *Pediatr Pulmonol*. 2020;55(11):3168-79.
65. Lau S, Matricardi PM, Wahn U, Lee YA, Keil T. Allergy and atopy from infancy to adulthood: Messages from the German birth cohort MAS. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2019;122(1):25-32.
66. Crnković HT, Bendelja K, Šimić Klarić A, Tomić Rajić M, Drkulec V, Aberle N. Family history and cord blood eosinophil count as predictors for atopic manifestations. *Cent Eur J Public Health*. 2019;27(4):267-71.
67. Saalman R, Sundell S, Kullberg-Lindh C, Lovsund-Johannesson E, Jontell M. Long-standing oral mucosal lesions in solid organ-transplanted children-a novel clinical entity. *Transplantation*. 2010;89(5):606-11.
68. Rother AR, S.; Tönshoff, B. Impfen nach Organtransplantation im Kindesalter. Empfehlungen für die Praxis. 2009 [15.06.2022]. Available from: https://www.impfen-info.de/fileadmin/impfen-info.de/Downloads/ii_Impfungen_Organtransplantation_Stand_2.2009.pdf.
69. Schienkiewitz A, Damerow S, Schaffrath Rosario A, Kurth B-M. Body-Mass-Index von Kindern und Jugendlichen: Prävalenzen und Verteilung unter Berücksichtigung von Untergewicht und extremer Adipositas. *Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz*. 2019;62(10):1225-34.
70. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation. *World Health Organ Tech Rep Ser*. 2000;894:i-xii, 1-253.

IV Abbildungsverzeichnis

ABB. 1: SCHEMATISCHE ÜBERSICHT ALLERGIE-TYPEN.....	18
ABB. 2: PATHOMECHANISMUS IGE-VERMITTELTE ALLERGIEN – SCHEMA NACH STEIß UND LINDEMANN (37)	21
ABB. 3: PRÄVALENZ DER ALLERGIE-SUBTYPEN NACH HTX NACH MARCUS ET AL. (11).....	24
ABB. 4: STUDIENKOLLEKTIV UND RESPONSE.....	31
ABB. 5: HÄUFIGKEITSVERTEILUNG GESCHLECHT	34
ABB. 6: HÄUFIGKEITSVERTEILUNG ALTER	35
ABB. 7: HÄUFIGKEITSVERTEILUNG KATEGORISIERTES ALTER	35
ABB. 8: HÄUFIGKEITSVERTEILUNG SOZIOÖKONOMISCHER STATUS (SES).....	36
ABB. 9: HÄUFIGKEITSVERTEILUNG BODY MASS INDEX (BMI).....	37
ABB. 10: HÄUFIGKEITSVERTEILUNG INDIKATION ZUR HTX.....	38
ABB. 11: HÄUFIGKEITSVERTEILUNG DES KATEGORISIERTEN ALTERS BEI HTX	39
ABB. 12: HÄUFIGKEITSVERTEILUNG IMMUNSUPPRESSIVA	40
ABB. 13: HÄUFIGKEITSVERTEILUNG „ALLERGIE-STATUS“	42
ABB. 14: HÄUFIGKEITSVERTEILUNG ALLERGIE ARTEN	42
ABB. 15: HÄUFIGKEITSVERTEILUNG „ALLERGIE-HTX STATUS“	43
ABB. 16: HÄUFIGKEITSVERTEILUNG ALLERGIE ARTEN STRATIFIZIERT NACH ALLERGIE-HTX STATUS.....	43
ABB. 17: HÄUFIGKEITSVERTEILUNG GESCHLECHT STRATIFIZIERT NACH ALLERGIE-STATUS	45
ABB. 18: HÄUFIGKEITSVERTEILUNG GESCHLECHT STRATIFIZIERT NACH ALLERGIE-HTX STATUS.....	45
ABB. 19: HÄUFIGKEITSVERTEILUNG ALTER STRATIFIZIERT NACH ALLERGIE-STATUS.....	45
ABB. 20: HÄUFIGKEITSVERTEILUNG ALTER STRATIFIZIERT NACH ALLERGIE-HTX STATUS ..	45
ABB. 21: HÄUFIGKEITSVERTEILUNG SES STRATIFIZIERT NACH ALLERGIE-STATUS	45
ABB. 22: HÄUFIGKEITSVERTEILUNG SES STRATIFIZIERT NACH ALLERGIE-HTX STATUS.....	45
ABB. 23: HÄUFIGKEITSVERTEILUNG BMI STRATIFIZIERT NACH ALLERGIE-STATUS.....	46
ABB. 24: HÄUFIGKEITSVERTEILUNG BMI STRATIFIZIERT NACH ALLERGIE-HTX STATUS.....	46
ABB. 25: HÄUFIGKEITSVERTEILUNG GEBURTSTERMIN STRATIFIZIERT NACH ALLERGIE-STATUS.....	46
ABB. 26: HÄUFIGKEITSVERTEILUNG GEBURTSTERMIN STRATIFIZIERT NACH ALLERGIE-HTX STATUS.....	46
ABB. 27: HÄUFIGKEITSVERTEILUNG GEBURTSMODUS STRATIFIZIERT NACH ALLERGIE-STATUS.....	47
ABB. 28: HÄUFIGKEITSVERTEILUNG GEBURTSMODUS STRATIFIZIERT NACH ALLERGIE-HTX STATUS.....	47
ABB. 29: HÄUFIGKEITSVERTEILUNG STILLEN STRATIFIZIERT NACH ALLERGIE-STATUS.....	47
ABB. 30: HÄUFIGKEITSVERTEILUNG STILLEN STRATIFIZIERT NACH ALLERGIE-HTX STATUS	47
ABB. 31: HÄUFIGKEITSVERTEILUNG BETREUUNG STRATIFIZIERT NACH ALLERGIE-STATUS	48
ABB. 32: HÄUFIGKEITSVERTEILUNG BETREUUNG STRATIFIZIERT NACH ALLERGIE-HTX STATUS.....	48
ABB. 33: HÄUFIGKEITSVERTEILUNG GESCHWISTERANZAHL STRATIFIZIERT NACH ALLERGIE-STATUS.....	48
ABB. 34: HÄUFIGKEITSVERTEILUNG GESCHWISTERANZAHL STRATIFIZIERT NACH ALLERGIE-HTX STATUS.....	48
ABB. 35: HÄUFIGKEITSVERTEILUNG AKTUELLE PERSONENANZAHL IM HAUSHALT STRATIFIZIERT NACH ALLERGIE-STATUS.....	49
ABB. 36: HÄUFIGKEITSVERTEILUNG AKTUELLE PERSONENANZAHL IM HAUSHALT STRATIFIZIERT NACH ALLERGIE-HTX STATUS	49
ABB. 37: HÄUFIGKEITSVERTEILUNG PERSONENANZAHL IM HAUSHALT WÄHREND 1. LJ. STRATIFIZIERT NACH ALLERGIE-STATUS.....	49

ABB. 38: HÄUFIGKEITSVERTEILUNG PERSONENANZAHL IM HAUSHALT WÄHREND 1. LJ. STRATIFIZIERT NACH ALLERGIE-HTX STATUS	49
ABB. 39: HÄUFIGKEITSVERTEILUNG BAUERNHOF STRATIFIZIERT NACH ALLERGIE-STATUS	50
ABB. 40: HÄUFIGKEITSVERTEILUNG BAUERNHOF STRATIFIZIERT NACH ALLERGIE-HTX STATUS	50
ABB. 41: HÄUFIGKEITSVERTEILUNG FAMILIENANAMNESE STRATIFIZIERT NACH ALLERGIE- STATUS	50
ABB. 42: HÄUFIGKEITSVERTEILUNG FAMILIENANAMNESE STRATIFIZIERT NACH ALLERGIE- HTX STATUS	50
ABB. 43: HÄUFIGKEITSVERTEILUNG ALTER BEI HTX STRATIFIZIERT NACH ALLERGIE-STATUS	51
ABB. 44: HÄUFIGKEITSVERTEILUNG ALTER BEI HTX STRATIFIZIERT NACH ALLERGIE-HTX STATUS	51
ABB. 45: HÄUFIGKEITSVERTEILUNG IMMUNSUPPRESSION STRATIFIZIERT NACH ALLERGIE- STATUS	52
ABB. 46: HÄUFIGKEITSVERTEILUNG IMMUNSUPPRESSION STRATIFIZIERT NACH ALLERGIE- STATUS	53
ABB. 47: HÄUFIGKEITSVERTEILUNG KOMPLIKATIONEN STRATIFIZIERT NACH ALLERGIE- STATUS	54
ABB. 48: HÄUFIGKEITSVERTEILUNG KOMPLIKATIONEN STRATIFIZIERT NACH ALLERGIE-HTX STATUS	54
ABB. 49: HÄUFIGKEITSVERTEILUNG FOLGEERKRANKUNGEN STRATIFIZIERT NACH ALLERGIE-STATUS	54
ABB. 50: HÄUFIGKEITSVERTEILUNG FOLGEERKRANKUNGEN STRATIFIZIERT NACH ALLERGIE-HTX STATUS	54
ABB. 51: SCHEMA IMMUNSUPPRESSION NACH HTX LMU KLINIKUM – ABTEILUNG FÜR KINDERKARDIOLOGIE UND PÄDIATRISCHE INTENSIVMEDIZIN	77

V Tabellenverzeichnis

TAB. 1: INDUKTIONSTHERAPIE (29)	11
TAB. 2: DAUERIMMUNSUPPRESSION (29).....	12
TAB. 3: FRAGEBOGEN ITEMS ALLERGIESTATUS	27
TAB. 4: FRAGEBOGEN ITEMS MEDIZINISCHE DATEN.....	29
TAB. 5: BINÄRE LOGISTISCHE REGRESSION DES ALLERGIE -STATUS	57
TAB. 6: MULTINOMINALE LOGISTISCHE REGRESSION DES ALLERGIE-HTX STATUS.....	59
TAB. 7 (ANHANG): PRÄVENTIVE MAßNAHMEN NACH HERZTRANSPLANTATION	78
TAB. 8 (ANHANG): INFEKTIONSPROPHYLAXE NACH HTX (29, 68)	79
TAB. 9 (ANHANG): VERLAUFSKONTROLLEN NACH HTX (29)	80
TAB. 10 (ANHANG): LITERATURSUCHE ("HEARTTRANSPLANTATION" AND "CHILDREN" AND "ALLERGIES")	81
TAB. 11 (ANHANG): LITERATURSUCHE („SOLID ORGAN TRANSPLANTATION“ AND „CHILDREN“ AND „ALLERGIES“).....	83
TAB. 12 (ANHANG): MEDIZINISCHE DATEN - GESCHLECHT	134
TAB. 13 (ANHANG): MEDIZINISCHE DATEN ALTER (METRISCH UND KATEGORISIERT)	134
TAB. 14 (ANHANG): KÖRPERMAßE STRATIFIZIERT NACH ALTERTS-PERZENTILEN	135
TAB. 15 (ANHANG): BMI STRATIFIZIERT NACH ALTER.....	135
TAB. 16 (ANHANG): MEDIZINISCHE DATEN - DATEN ZUR HTX	136
TAB. 17 (ANHANG): MEDIZINISCHE DATEN - KOMPLIKATIONEN	136
TAB. 18 (ANHANG): MEDIZINISCHE DATEN - FOLGEERKRANKUNGEN	136
TAB. 19 (ANHANG): MEDIZINISCHE DATEN - IMMUNSUPPRESSION	137
TAB. 20 (ANHANG): MEDIZINISCHE DATEN - MEDIKAMENTE.....	137
TAB. 21 (ANHANG): FRAGEBOGEN DATEN - DEMOGRAPHISCHE DATEN.....	138
TAB. 22 (ANHANG): FRAGEBOGEN DATEN - GEBURT	139
TAB. 23 (ANHANG): FRAGEBOGEN DATEN - SCHWANGERSCHAFT UND STILLZEIT	139
TAB. 24 (ANHANG): FRAGEBOGEN DATEN - HAUSHALT	140
TAB. 25 (ANHANG): FRAGEBOGEN DATEN - KINDHEIT.....	140
TAB. 26 (ANHANG): FRAGEBOGEN DATEN - FAMILIENANAMNESE.....	141
TAB. 27 (ANHANG): FRAGEBOGEN DATEN - ALLERGIEN PATIENT	141
TAB. 28 (ANHANG): BIVARIATE ANALYSE - SOZIOÖKONOMISCHE DATEN.....	142
TAB. 29 (ANHANG): BIVARIATE ANALYSE - DISPOSITION ALLERGIE	143
FORTSETZUNG TAB. 30 (ANHANG): BIVARIATE ANALYSE - DISPOSITION ALLERGIE	144
TAB. 31 (ANHANG): BIVARIATE ANALYSE - TRANSPLANTATIONS-ASSOZIIERTE RISIKOFAKTOREN	145
FORTSETZUNG TAB. 32 (ANHANG): BIVARIATE ANALYSE - TRANSPLANTATIONS- ASSOZIIERTE RISIKOFAKTOREN.....	146
TAB. 33 (ANHANG): BINÄR LOGISTISCHE REGRESSION ZUM ALLERGIE-STATUS	147
TAB. 34 (ANHANG): MULTINOMINALE REGRESSION ZUM ALLERGIE-HTX STATUS.....	148

VI Anhang

1) Ergänzungen zu 1. Einleitung

1.1) Zu 1.2.1.2 Die Rolle von Immunsuppressoren nach Herztransplantation

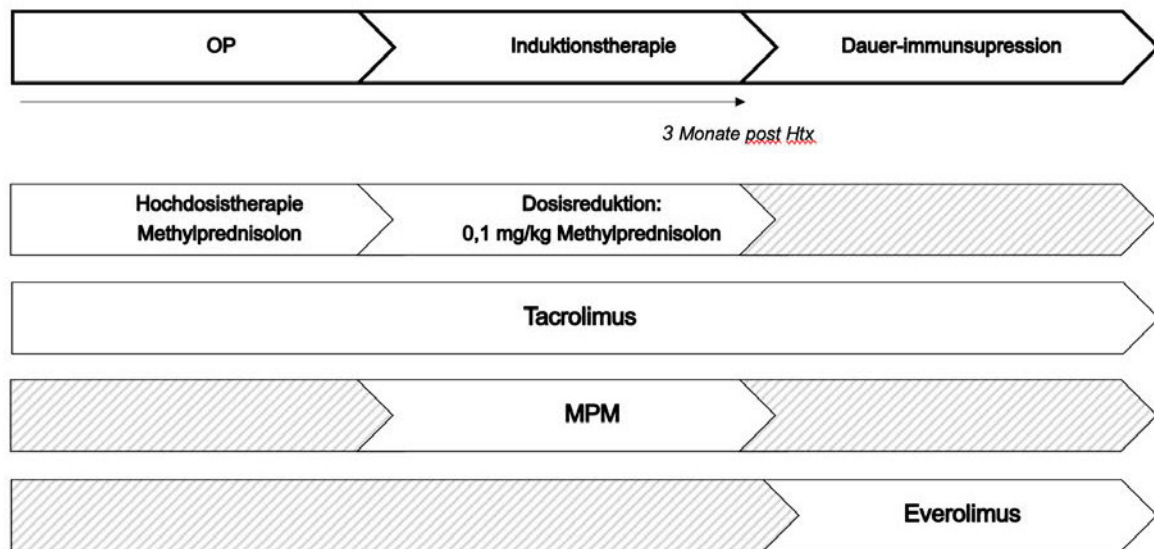


ABB. 51: Schema Immunsuppression nach Htx LMU Klinikum – Abteilung für Kinderkardiologie und Pädiatrische Intensivmedizin

1.2) Zu 1.2.1.3 Komplikationen und Prognose nach Transplantation: Prävention und Prophylaxe nach Herztransplantation

Tab. 7 (Anhang): Präventive Maßnahmen nach Herztransplantation

Hygiene
• Wohnräume - keine Feuchtigkeit/ Schimmelbefall von Wohnräumen - es muss die Möglichkeit bestehen den Patienten im Krankheitsfall eines Haushaltsmitglieds von diesem zu separieren - keine Pflanzenerde, v.a. nicht in Schlafräumen • Haustiere - kein Haustierkontakt bei intensiver Immunsuppression; ansonsten: - nur bei sehr guter Pflege und regelmäßiger tierärztlicher Kontrolle des Haustiers, besonders bei negativer Toxoplasmose-Serologie kein Kontakt zu Katzen und Vögeln - Patienten dürfen Tierbestellungen, Katzenklos o.ä. nicht reinigen - Reitsport ist prinzipiell möglich aber die Patienten sollen das Tier nicht striegeln und sich nicht in den Bestellungen aufhalten • Öffentlicher Raum - intensive Immunsuppression: große Menschenansammlungen, öffentliche Verkehrsmittel etc. vermeiden - ansonsten: Kinderkrippe, Schule etc. können normal besucht werden (beim Auftreten hochkontagiöser Infektionskrankheiten Varizellen, Ringelröteln etc. sollte umgehend eine ärztliche Konsultation erfolgen um ggf. eine Postexpositionsprophylaxe einzuleiten) • Ernährung - Sorgfältige Händehygiene, Reinigung von Arbeitsoberflächen und Küchenutensilien vor der Nahrungszubereitung - Lebensmittel nicht lange aufbewahren - sorgfältiger/hygienischer Umgang mit Utensilien besonders bei der Zubereitung von rohem Fleisch und Fisch - Geschirr-/Handtücher häufig wechseln und über 60 waschen und Geschirrtücher nicht zum Hände trocknen oder zum Reinigen von Arbeitsflächen verwenden - Kühlschrank sollte unter 5 Grad Kühlung eingestellt sein - Regelmäßiges Leeren von Mülleimern, jedoch wenn möglich nicht durch den Patienten - Zu vermeidende Lebensmittel: rohe Eier, Rohmilchprodukte, Schimmelkäse, rohes Fleisch und Fisch. Generell müssen alle Fleisch und Fischprodukte durch gegart sein und Milchprodukte müssen pasteurisiert sein - Lebenslanger Verzicht auf Grapefruit, Sternfrucht (CYP-Induktion) - Obst und Gemüse muss sorgfältig gereinigt werden; in Phasen starker Immunsuppression sollte es nur geschält und gekocht verzehrt werden - Keine frischen Nüsse, Trockenobst (Vorsicht bei Müsli) - Tee sollte mit frisch kochendem Wasser ausreichend erhitzt werden, nur frisch verzehren - Honig sollte industriell hergestellt und in kleinen Portionen verpackt sein <i>Fortsetzung Tabelle auf der nächsten Seite</i>

Tab. 8 (Anhang): Infektionsprophylaxe nach Htx (29, 68)

Infektionsprophylaxe			
Antibiotika	Substanz	Erreger	Gabedauer
	Cotrimoxazol	Pneumocystis jiroveci	Erstes Jahr nach Htx
Antimykotika	Amphotericin B Nystatin	Bes. Hefepilze des Mund-/Rachenraums und gastrointestinalen Trakts	3 Monate post-OP (mind. so lange wie Steroidgabe)
Virusstatika	CMV-Hyperimmunglobulin Ganciclovir i.v. Valganciclovir p.o.	Cytomegalievirus (CMV)	In den ersten 48h nach OP Sobald orale Nahrungsaufnahme mögl. Für 3 Monate Post-OP
Impfungen			
Allgemein dürfen wegen der Gefahr disseminierter Infektionen ab 6 Wochen vor Beginn der Immunsuppression keine Lebendimpfstoffe verabreicht werden. Von diesen abgesehen sollten Impfungen, frühestens 6 Monate nach der Transplantation im Stadium der niedriger dosierten immunsuppressiven Erhaltungstherapie, gemäß der Empfehlungen des RKI durchgeführt werden. Neben den generellen Impfempfehlungen des RKI gilt für Immunsupprimierte: - Varizellen Zoster-Prophylaxe, im Falle eines Kontakts, sollte nicht bereits eine Immunisierung durch Impfung (prä-OP, da Lebendimpfstoff) oder Infektion bestehen - Influenza (jährliche Auffrischung des Patienten und der nahen Kontaktpersonen). Kein nasal applizierter Impfstoff, da es sich hierbei um einen Lebendimpfstoff handelt			

1.3) Zu 1.2.1.3 Komplikationen und Prognose nach Transplantation: Verlaufskontrollen

Tab. 9 (Anhang): Verlaufskontrollen nach Htx (29)

Untersuchungsmethode	Parameter	Erfassungszeitraum
Körperliche Untersuchung	- Allgemeinzustand - Größe, Gewicht, Wachstumsfortschritte - Herzinsuffizienzzeichen	Bei jeder Kontrolle
Serologie	Umfassende Labordiagnostik relevanter Organsysteme und kardialer Risikofaktoren (Blutbild, Elektrolyte, kardiale Marker, Lipidprofil, Retentionsparameter) Leberenzyme Schilddrüse	Bei jeder Kontrolle Bei Hinweisen auf Funktionsstörung jährlich
Virusdiagnostik EBV, CMV	PCR	- bis 6 Monate nach HTx: alle 4 Wochen - danach: alle 3 Monate
Urin	Albuminbestimmung	Jährlich
Langzeit-Blutdruck	RR-Profil	Jährlich
Langzeit-EKG		Jährlich
Abdomensonographie		Alle 6 Monate
Spiroergometrie		Jährlich
Dermatologie		Jährliche Hautkrebsvorsorge
Psychologische Betreuung		Bedarfsgerecht

* Bei den in der Tabelle dargestellten Untersuchungen und Erfassungszeiträumen handelt es sich um die Diagnostika der routinemäßigen ambulanten Verlaufskontrollen. Sollten die Patienten symptomatisch sein oder Änderungen/Anpassungen der Medikamenteneinnahme vorgenommen werden, werden zusätzliche Untersuchungsmaßnahmen und eine Verkürzung des Kontrollintervalls notwendig.

2) Systematische Literatursuche

Tab. 10 (Anhang): Literatursuche ("hearttransplantation" AND "children" AND "allergies")

Artikel	DB	Ziel	Studien-Typ	n	Resultate	Allergien-spezifische Ergebnisse
Arbon KS et al., Eosinophil count, allergies, and rejection in pediatric heart transplant recipients	PM	Bewertung der Assoziation zwischen Eosinophilen-Anzahl, einem allergischen Phnotypen und einem potentiell protektiven Effekt vor Abstoßungsreaktionen.	OS	86 Htx	Zusammenhang zwischen hohem Eosinophilen-Anteil und Freiheit von Allergischer Reaktion. Allergien hatten keinen protektiven Effekt auf Abstoßungsreaktionen.	Prävalenz allergische Symptome: 57% (n=49)
Asante-Korang et al., Experience of FK506 immune suppression in pediatric heart transplantation: a long-term adverse effects	PM	Langzeit unerwünschte Effekte einer Behandlung mit FK506-Immunsupressor nach Herztransplantation im Kindesalter	CS	38 Htx	Die häufigsten unerwünschten Nebenwirkungen in der Studienkohorte waren: Anämie, Nephrotoxizität, Hyperkaliämie, chronische Diarrhoe und Allergien	Prävalenz Allergien: 29% Eosinophilie: n= 19 (50%) davon Allergien: n= 11 (58 %)
Avdimiretz N et al., Allergies and autoimmune disorders in children after heart transplantation	PM/WoS	Prävalenz atopischer – und Autoimmunkrankheiten bei pädiatrischen Htx-Patienten im Vergleich zur Normalbevölkerung	CSS	21 Htx	Erhöhte Prävalenz von Atopikern unter Herztransplantierten im Vgl. zur Normalbevölkerung	Prävalenz: - Ekzem: 43% - Asthma: 33%
Graham F et al., Tacrolimus use in renal and cardiac pediatric transplantation: no increased risk of food allergies	PM	Prävalenz von Tx-assoziierten Lebensmittelallergien nach Ntx und Htx und Beschreibung des Einflusses von Transplantat-Typ und Immunsuppression	CS	Gesamt: n= 101 Htx: 45 Ntx: 56	Insgesamt wenig Fälle von Nahrungsmittel-allergien. Autoren vermuten niedrige Prävalenz, da das Alter bei Transplantation in dem Patientenkollektiv vergleichsweise hoch war.	Tx-assoz. Lebensmittelallergien: Ntx: n= 0 Htx: n= 1
Jamgochian M et al, Dupilumab as treatment for atopic dermatitis in a pediatric heart transplant patient: A case report	PM	Dupilumab zur Behandlung atopischer Erkrankungen nach Organtransplantation im Kindesalter, die keine Verbesserung durch die etablierte Allergietherapien zeigten	CR	1 Htx	12 jähriges Mädchen mit angeborenen Herzfehler, die im Alter von 2 und 7 Jahren herztransplantiert wurde, entwickelte starke atopisch Dermatitis seit der frühen Kindheit	
López-Abente J et al., Immune dysregulation and Th2 polarization are associated with atopic dermatitis in heart transplant children: A delicate balance between risk of rejection or atopic symptoms	PM/WoS	Entstehungsmechanismen von atopischer Dermatitis bei Kindern nach Transplantation	CSS	22 Htx	Rfs: - jüngeres Alter bei Transplantation - Thymektomie	Prävalenz atopische Dermatitis: 50% Atopiker vs. Nicht-Atopiker unterschieden sich signifikant bezüglich: Alter bei Tx (Atopiker jünger)
Machura E et al., Atopic allergy and chronic inflammation of oral mucosa in a 3-year old bay after heart transplantation – diagnostic and therapeutic difficulties	WoS	Allergische Symptome nach Htx bei einem 3-jährigem Jungen.	CR	1 HTx	Hat mit 6 Monaten die ersten Symptome von Lebensmittelallergien, atopischer Dermatitis und in diesem Zusammenhang erhöhte spezifische IgE Level entwickelt. Weil etablierte Therapieverfahren für Allergien erfolglos blieben wird ein Zusammenhang mit der Immunsuppressiven Therapie vermutet.	Allergische Symptome: - atopische Dermatitis - Lebensmittelallergien (Milch, Hühnereiweiß, Soja) -chronische Entzündungen der Mundschleimhaut
Marcus N et al., De Novo Allergy and Immune-Mediated Disorders Following Solid Organ Transplantation – Prevalence, Natural History and Roisk Factors	WoS	Beschreibung der Prävalenz, Ursache, Outcome und Rfs von post-Tx de novo Allergien und autoimmune Reaktionen.	CSS	Gesamt: n= 273 111 Ltx 103 Htx 53 Ntx 7 mVisc	Hohe Prävalenz von Allergien bei Htx, Ltx und multi-Tx Rfs für post-Transplant Allergien: Weibliches Geschlecht (OR 2,2), Allergien in der Familienanamnese (OR 5), junges Alter bei Tx (OR 1,2 pro Jahr), EBV-Infektion	Prävalenz Htx: Allergien: 38,8% Atopie: 35,9% (Asthma: 15,5%, allerg. Ekzem: 20,4%, Rhinitis: 8,7%) Lebensmittelallergien: 4,9%, Autoimmunkrankheiten: 9,7%
Mouledoux JH et al., Clinical predictors of autoimmune and severe atopic disease in pediatric heart transplant recipients	PM/WoS	Korrelation zwischen jungem Alter bei Tx, Thymektomie und einem erhöhten Risiko für die Entwicklung immune-vermittelter Erkrankungen nach Htx	CS	129 Htx	Htx ist assoziiert mit der Entwicklung von immune-vermittelten gastrointestinalen und dermatologischen Erkrankungen	Prävalenz Immun-vermittelte Erkrankungen : 5,4% (n= 7)

Ozdemir O.; Development of multiple food allergies in children taking tacrolimus after heart and liver transplantation	PM/WoS	Beschreibung von zwei Fällen mit verschiedenen Manifestationen von Lebensmittelallergien trotz identischer Immnsuppression durch Tacrolimus nach Tx	CR	1 Htx 1 Ltx	Tacrolimus-induzierte Inbalance zwischen Th1/2 und IFN- γ und IL-4 Produktion und die unkontrollierte Produktion von IgE-Antikörpern als mögliche Einflussfaktoren für die Entwicklung von Tx-asso. Lebensmittelintoleranzen	Htx-Patient: 1.Lj: Urtikaria an Wangen und Hals, Angioödeme nach dem Verzehr von Milchprodukten Ergebnis Allergiediagnostik: Milch, Hühnereiweiß, Erdnüsse
---	--------	---	----	----------------	---	--

DB: Datenbanken, PM: PubMed, WoS: Web of Scie; OS: observational study, CS: cohort study (retrospectiv), CSS: Crossectional cohort study, CR: case report; Tx: Transplantation, Htx: Herztransplantation, Ntx: Nierentransplantation, Ltx: Lebertransplantation, mVisc: multiviscerale Transplantation; Rfs: Risikofaktoren, Lj: Lebensjahr

Tab. 11 (Anhang): Literatursuche („solid organ transplantation“ AND „children“ AND „allergies“)

Artikel	DB	Ziel	Studien-Typ	n	Resultate	Allergien-spezifische Ergebnisse
Dehlink, et al., Immunosuppressive therapy does not prevent the occurrence of immunoglobulin E-mediated allergies in children and adolescents with organ transplants	PM/WoS	Beschreibung Prävalenz von IgE-vermittelten Sensibilisierung und Typ I Allergien und potentiellen Risikofaktoren bei Kindern und Jugendlichen nach Tx	CSS	Gesamt: n=78 50 Ntx 9 Ltx 19 Ltx	Geschlecht, Alter bei Tx, Art der Immunsuppression und Art des transplantierten Organs hatten keinen sig. Einfluss auf die Entwicklung von Allergien.	Prävalenz Allergien: 24% (n=19) zeigten ≥ 1 Sensibilisierung ggü. einem Inhalant oder Nahrungsmittel mit erhöhten IgE -Level oder pos. Prick Test
Eiwegger T et al., Impact of systemic immunosuppression after solid organ transplantation on allergen specific response	PM/WoS	Beeinflussung von Allergische Reaktionen bei Immunsuppression durch einen negativen Effekt auf die T-Zell-Regulation	CSS	Gesamt: n=65 47 Ntx 16 Ltx 2 LuTx + 18 Kontrollen	Effekte der Immunsuppression auf die Allergie-spez. Immunantwort durch insuffiziente Kontrolle der T-Zell-Regulation	Prävalenz Allergien: Tx-Gruppe: 12,3 % (n=8) Kontroll-Gruppe: 22,2 % (n=4) Hypersensibilisierung Tx-gruppe: 24,6 % (n=16) Kontroll-Gruppe: 33,6 % (n=6)
Fischmeyer-Guerrero PA et al., Manifestations and long-term outcome of food allergy in children after solid organ transplantation	PM	Evaluation von Nahrungsmittelallergien nach Tx im Kindesalter.	CS	Gesamt: n=25 22 Ltx 1 Htx Dünndarm 2	Nahrungsmittelallergien nach Tx im Kindesalter v.a. im ersten Jahr post-OP und sind idR Intoleranzen auf mehrere Lebensmittelgruppen	Nur 3 von 25 Patienten konnten sich uneingeschränkt ernähren.
Gruber et al., Allergic sensitization in kidney-transplanted patients prevails under tacrolimus treatment	WoS	Direkter Vergleich von Allergischer Sensibilisierung unter Tacrolimus vs. Cyclosporin A	CSS	200 Ntx (adults) $n_{\text{tacro}}: 100$ $n_{\text{cycA}}: 100$	Die Prävalenz einer Hypersensitivität war sig. höher in der Tacrolimus vs Cyclosporin A Gruppe (34%, n = 34, vs. 20%, n = 20; P = 0.026)	Prävalenz (klinisch relevanter) Allergien Tacrolimus: 15% (n= 15) Cyclosporin A : 8% (n= 8) -> nicht sig (p= 0.12) Keine sig. Zusammenhang für potentielle Einflussfaktoren: Alter, Serum drug-level, Immunsuppressive Medikation, Zeit seit Tx, Grunderkrankung
Khalid I et al., Transfer of peanut allergy from the donor to a lung transplant recipient	PM	Beschreibung des ersten Falles eines (Erdnuss-) Allergie-Transfers vom Organspender- zum Empfänger nach LuTx	CR	1 LTx	Transfer von Lebensmittelallergien wurde bereits nach Ltx beschrieben. Der CR berichtet erstmals das Auftreten nach einer LuTx bei der das Spenderorgan einer 12 Jährigen Jungen transplantiert wurde der an einem anaphylaktischen Schock bei Nussallergie verstorben war. Die Empfängerin (42Jahre) erlitt ein halbes Jahr nach der LTx eine anaphylaktische Reaktion auf Erdnuss-Allergen	
Levy Y et al., New-onset post-transplantation food allergy in children – Is it attributable only to the immunosuppressive protocol?	PM/WoS	Evaluation des Zusammenhangs zwischen Lebensmittelallergien und Tx	CS	Gesamt: n= 189 124 Ntx 65 Ltx/Ltx+Ntx	Die Leber selbst und nicht nur die Immunsuppression durch Tacrolimus ist ein Einflussfaktor auf die Entwicklung von Nahrungsmittelallergien in der Studienpopulation. In der Studie gab es keine Lebensmittel-intoleranzen bei nur Ntx Patienten, was ein Hinweis darauf geben könnte dass ein entscheidender Faktor das Transplantat ist.	Prävalenz Post-Tx Allergien: 2 % (n=4) Ltx: n= 2 Ltx+Ntx: n= 2
Noble C et al., Increase of de novo allergies after pediatric liver transplantation: The Brisbane experience	PM	Identifikation der Inzidenz von de novo Allergien nach Ltx im Kindesalter	CS	78 Ltx 60 survivors	Inzidenz: Lebensmittelallergien: 20% (n= 12/60) ->n= 9/12 : Tx m Säuglingsalter ->n= 10/12 waren starke Allergiker	Prävalenz Allergien: 40% (n= 24/60)
Saalman R et al., Long-Standing oral mucosal lesions in solid-organ-transplanted children – a novel clinical entity	PM/WoS	Beschreibung einer neuen Entität von oralen Schleimhautläsionen nach Tx im Kindesalter	CS	Gesamt: n= 77 39 Ltx 38 Nt	Jüngere Patienten, mit Tacrolimus als Immunsuppression hatten eine höheres Risiko für orale Schleimhautläsionen	Prävalenz orale Schleimhautläsionen 10% (n= 8) (Ltx: n=7; Ntx: n= 1) ->7 der 8 Kinder zeigten auch eine Nahrungsmittelintoleranz
Shroff P et al., Presentation of atopic disease in large cohort of pediatric liver transplant recipients	PM/WoS	Charakteristika von Lebensmittelallergien bei Ltx Patienten unter der Einnahme von Calcineurin-Inhibitoren	CSS	176 Ltx	Patienten mit Atopie nach Tx waren sig jünger bei Transplantation	Prävalenz atopische Erkrankungen: 14% (n= 25) Lebensmittelintoleranzen : 40 % Atopische Hautekzeme: 56 % Allerg. Rhinitis u/o Asthma: 66 %

DB: Datenbanken, PM: PubMed, WoS: Web of Scie; OS: observational study, CS: cohort study (retrospectiv), CSS: Crosssectional cohort study, CR: case report; Tx: Transplantation, Htx: Herztransplantation, Ntx: Nierentransplantation, Ltx: Lebertransplantation, m/Visc: multiviscerale Transplantation; RFs: Risikofaktoren, Lj: Lebensjahr

3) Ergänzungen zu Material und Methoden

3.1) Zu 3.1 Studiendesign: Ethikvotum



Ethikkommission · Pettenkoferstr. 8 · 80336 München
Klinikum der Universität München
Klinik und Poliklinik für Kinderkardiologie
Dr. Marcus Fischer
Klinikum Großhadern
81377 München

Vorsitzender:
Prof. Dr. W. Eisenmenger
Telefon+49 (0)89 440055191
Telefax+49 (0)89 440055192
Ethikkommission@
med.uni-muenchen.de
www.ethikkommission.med.uni-muenchen.de

Anschrift:
Pettenkoferstr. 8a
D-80336 München

Ansprechpartner:
Oskars Mikazans, M.A.

Telefon: 089-4400 57604
E-Mail: oskars.mikazans@med.uni-muenchen.de

15.04.2020 Vb/om

Projekt Nr: **20-155** (bitte bei Schriftwechsel angeben)

Beratung nach Fakultätsrecht

Studientitel: SALTO Studie - Studie zur Entwicklung von de-novo Allergien nach Herztransplantation im Kindesalter
Antragsteller: Dr. Marcus Fischer, Klinikum der Universität München, Klinik und Poliklinik für Kinderkardiologie, Klinikum Großhadern, 81377 München
Untersucher: Dr. Marcus Fischer, Klinikum der Universität München, Klinik und Poliklinik für Kinderkardiologie, Klinikum Großhadern, 81377 München

Sehr geehrter Herr Dr. Fischer,

besten Dank für Ihr Schreiben vom 12.04.2020 mit der Beantwortung unserer Fragen bzw. Erfüllung der Auflagen und den noch ausstehenden bzw. überarbeiteten Unterlagen.

Die Ethikkommission (EK) kann Ihrer Studie nun die ethisch-rechtliche Unbedenklichkeit zuerkennen.

Die EK weist ausdrücklich darauf hin, dass auch bei epidemiologischen Studien aus rechtlichen Gründen die Unterschriften beider Erziehungsberechtigter erforderlich sind. Da die ordnungsgemäße Aufklärung und Einholung der Zustimmung allein in der Verantwortung des aufklärenden Prüfarztes liegt, empfiehlt die EK dringend - in Ihrem eigenen Interesse - die Einwilligung beider Erziehungsberechtigter durch Unterschrift bestätigen zu lassen.

Vorsorglich möchte ich darauf hinweisen, dass auch bei einer positiven Beurteilung des Vorhabens durch die EK die ärztliche und juristische Verantwortung für die Durchführung des Projektes uneingeschränkt bei Ihnen und Ihren Mitarbeitern verbleibt.

Mitglieder der Kommission:

Prof. Dr. W. Eisenmenger (Vorsitzender), Prof. Dr. R. M. Huber (stellv. Vorsitzender), Prof. Dr. C. Wendtner (stellv. Vorsitzender), Prof. Dr. H. Angstwurm, Dr. G. Alzèri, Prof. Dr. S. Böck, J. Eckert, Prof. Dr. B. Emmerich, Prof. Dr. S. Endres, Prof. Dr. R. Fischer, Prof. Dr. R. Gärtner, Prof. Dr. O. Genzel-Boroviczeny, Prof. Dr. K. Hahn, Prof. Dr. N. Harbeck, Dr. B. Henrikus, Prof. Dr. C. Heumann, Prof. Dr. R. Hohlheid, Prof. Dr. A. Holsteg, Prof. Dr. V. Klauss, Dr. F. Kohlmayer, Dr. K. Köhlmeyer, Prof. Dr. J. Lindner, Prof. Dr. S. Loranzi, Prof. Dr. U. Mansmann, Prof. Dr. G. Markmann, Dr. V. Mönch, Prof. Dr. H. Mudra, Prof. Dr. R. Penning, Prof. Dr. J. Peters, Prof. Dr. K. Pfeifer, Dr. R. Reitzel, Prof. Dr. H. Schardey, Prof. Dr. M. Schmauss, Prof. Dr. U. Schroth, Prof. Dr. O. Steinlein, PD Dr. G. Stüben, Dr. B. Vogl, Prof. Dr. H. Waldner, PD Dr. U. Wandl, Prof. Dr. M. Wörzle, Dr. A. Yassouridis, Dr. C. Zach

3.2) Zu 3.1: Studienmaterial: Anschreiben, Einverständniserklärung, Fragebögen

- Anschreiben Studienteilnahme

Das Anschreiben zur Studienteilnahme wurde je nach Alter für Volljährige Studienteilnehmer und bei Minderjährigen in einer Version an die Erziehungsberechtigten adressiert. Studienteilnehmer zwischen 6 und 12 Jahren bekamen ein gesondert formuliertes Anschreiben in dem die Studie altersgerecht erklärt wurde.

- Anschreiben Volljährige

ABTEILUNG FÜR KINDERKARDIOLOGIE UND PÄDIATRISCHE INTENSIVMEDIZIN, CAMPUS GROßHADERN



Klinikum der Universität München, Kinderkardiologie und Pädiatrische Intensivmedizin
Marchioninstr. 15, 81377 München

Prof. Dr. med. Nikolaus Haas
Dr med Markus Fischer (Studienleitung)
Jenny Schlichtiger (Studienkoordination)
Jenny.Schlichtiger@med.uni-muenchen.de

Postanschrift:
Marchioninstr. 15
D-81377 München

Ihr Zeichen:

Unser Zeichen:

München,

SALTO Studie **Studie zur Entwicklung von de-novo Allergien** **nach Herztransplantation im Kindesalter**

Liebe/r Frau/Herr XXXX,

im Rahmen der SALTO Studie möchten wir Daten zum Risiko einer Neuerkrankung mit Allergien nach Herztransplantation im Kindesalter sammeln.

Aktuelle wissenschaftliche Studien zeigen ein vermehrtes Auftreten von Allergien nach Organtransplantationen im Kindesalter. Aufgrund einer begrenzten Anzahl an Studienteilnehmern konnte bisher jedoch kein sicherer Zusammenhang belegt werden. Außerdem handelt es sich bei den bisher veröffentlichten Arbeiten in der Regel um Patienten nach Nieren- und Lebertransplantationen, es gibt nur sehr wenig Erkenntnisse über das Vorkommen von Allergien nach Herztransplantationen.

Da es sich bei der Kinderkardiologie des Universitätsklinikum der LMU München um eines der führenden Herztransplantationszentren für Kinder in Deutschland handelt, haben wir das Ziel unser einzigartiges Patientenkollektiv zu nutzen, um die Erforschung von Allergien als Folge einer Herztransplantation so voran zu treiben.

Dafür brauchen wir Ihre Hilfe!

Wenn Sie an unserer Studie teilnehmen möchten, werden wir medizinische Informationen zur Krankheitsgeschichte aus Ihrer Krankenakte entnehmen. Außerdem erhalten Sie von uns einen Fragebogen in dem vor allem die Allergiehistorie des Patienten und der Familie, sowie mögliche Risikofaktoren für die Entstehung von Allergien abgefragt werden. Beiliegend finden Sie für beide Studienteile eine gesonderte Einverständniserklärung zur Teilnahme. Sie können, wenn Sie möchten, also auch nur einem Teil der Studie teilnehmen. Die Datenerhebung aller am Klinikum Großhadern im Kindesalter herztransplantierten Patienten ist bis Ende 2020 geplant.

Selbstverständlich ist die Teilnahme an der SALTO Studie freiwillig!

Für Sie wird neben dem Ausfüllen des Fragebogens kein weiterer Aufwand entstehen. Die Studienteilnahme ist mit keinerlei extra Untersuchungen verbunden und steht in keinem Zusammenhang mit der Behandlung durch Ihren Arzt! Aus der Studie ergibt sich für den Patienten kein individueller Nutzen, mit Ihrer Teilnahme unterstützen Sie den wissenschaftlichen Erkenntnisgewinn.

Das Einverständnis zur Teilnahme kann jederzeit und ohne Angabe von Gründen und ohne dass daraus ein Nachteil für Sie entsteht widerrufen werden.
(Für detaillierte Informationen zum Datenschutz siehe Rückseite)

Über Ihre Teilnahme würden wir uns sehr freuen!

Weiter auf der nächsten Seite



Sollten Sie Fragen haben, wenden Sie sich gerne jederzeit an:

Jenny Schlichtiger, MSc I Studienkoordination
Kinderkardiologie und Pädiatrische Intensivmedizin
Universitätsklinikum der LMU München
Marchioninistr 15, 81377 München
Tel.: +49 (0)89 4400 76941
Email: Jenny.Schlichtiger@gmed.uni-muenchen.de

Ihr Studienteam

Prof Dr med Nikolaus Haas
(Direktor der Klinik)

Dr med Markus Fischer
(Oberarzt, Studienleitung)

Jenny Schlichtiger
(Studienkoordination)

Weiter auf der nächsten Seite



DATENSCHUTZAUFKLÄRUNG

Rechtsgrundlage für die Datenverarbeitung ist Ihre freiwillige Einwilligung (Art. 6 Abs. 1 Buchst. a, Art. 9 Abs. 2 Buchst. a) DSGVO). Die Daten werden also nur dann erhoben, gespeichert, ausgewertet und weitergegeben, wenn Sie dazu schriftlich Ihre Einwilligung erklären. Auch wenn Sie Ihre Einwilligung zunächst erteilen, können Sie sie ohne Angabe von Gründen widerrufen.

Ansprechpartner bei Bedenken hinsichtlich der Datenverarbeitung im Studienzentrum:
Behördlicher Datenschutzbeauftragter des Klinikums der Universität München
 Pettenkofferstr 8, 80336 München
 Tel.: 0894400-58454 | Fax: 089 4400-58452

Bei Fragen zur Studie wenden Sie sich jederzeit gerne an:
Jenny Schlichtiger | Studienkoordination
 Kinderkardiologie und Pädiatrische Intensivmedizin | Universitätsklinikum der LMU München
 Marchioninistr 15, 81377 München
Jenny.Schlichtiger@med.uni-muenchen.de

Bei dieser Studie werden die Vorschriften über die ärztliche Schweigepflicht und den Datenschutz eingehalten. Es werden persönliche Daten und Befunde von Ihnen verschlüsselt (pseudonymisiert), d.h. weder Ihr Name noch Ihre Initialen oder das Geburtsdatum erscheinen im Verschlüsselungscode, verarbeitet. Zugriff auf die personenbezogenen Daten haben nur der Studienleiter und sein Stellvertreter [*Dr med Marcus Fischer (Studienleitung); Jenny Schlichtiger, MSc (Studienkoordination)*] sowie vom Studienleiter zur Verschwiegenheit verpflichtete Mitglieder des Studienteams.

Pseudonymisieren bedeutet, dass die erhobenen Daten ohne Hinzuziehung einer Liste nicht mehr einer spezifischen betroffenen Person zugeordnet werden können. Die personenbezogenen Daten, wie z. B. der Name und das Geburtsdatum, werden durch einen Nummerncode ersetzt. Im Studienzentrum ist eine Liste hinterlegt, auf der die Namen den Nummern- und/oder Buchstabencodes zugeordnet sind. Diese Liste wird im Studienzentrum gesondert aufbewahrt und unterliegt dort technischen und organisatorischen Maßnahmen, die gewährleisten, dass die von Ihnen erhobenen Daten Ihnen durch unbefugte Personen nicht zugeordnet werden können.

Die pseudonymisierten Daten werden 5 Jahre nach Beendigung oder Abbruch der Studie in der Abteilung für Kinderkardiologie und Pädiatrische Intensivmedizin des Universitätsklinikum der LMU München aufbewahrt. Sie sind gegen unbefugten Zugriff gesichert. Sie werden gelöscht, wenn sie nicht mehr benötigt werden. Spätestens nach 10 Jahren werden sie gelöscht.

Sind mit der Datenverarbeitung Risiken verbunden?

Bei jeder Erhebung, Speicherung, Nutzung und Übermittlung von Daten bestehen Vertraulichkeitsrisiken (z.B. die Möglichkeit, die betreffende Person zu identifizieren). Diese Risiken lassen sich nicht völlig ausschließen und steigen, je mehr Daten miteinander verknüpft werden können. Der Initiator der Studie versichert Ihnen, alles nach dem Stand der Technik Mögliche zum Schutz Ihrer Privatsphäre zu tun und Daten nur an Stellen weiterzugeben, die ein geeignetes Datenschutzkonzept vorweisen können. Medizinische Risiken sind mit der Datenverarbeitung nicht verbunden.

Sie können Ihre jeweilige Einwilligung jederzeit ohne Angabe von Gründen schriftlich oder mündlich widerrufen, ohne dass Ihnen daraus ein Nachteil entsteht. Wenn Sie Ihre Einwilligung widerrufen, werden keine weiteren Daten mehr erhoben. Die bis zum Widerruf erfolgte Datenverarbeitung bleibt jedoch rechtmäßig. Sollten Sie im Verlauf der Studie Ihre Einwilligung widerrufen, werden Sie gefragt, ob Sie mit der anonymisierten Weiterverwendung Ihrer Daten und ggf. Proben einverstanden sind oder ob eine Löschung der Daten bzw. Vernichtung der Proben erfolgen soll.

Sie haben das Recht, vom Verantwortlichen Auskunft über die von Ihnen gespeicherten personenbezogenen Daten (einschließlich einer kostenlosen Überlassung einer Kopie der Daten) zu verlangen. Ebenfalls können Sie die Berichtigung unzutreffender Daten sowie gegebenenfalls eine Übertragung der von Ihnen zur Verfügung gestellten Daten und die Einschränkung ihrer Verarbeitung verlangen. Bitte wenden Sie sich im Regelfall an das Studienzentrum, denn allein das Studienzentrum kann aufgrund des Pseudonymisierungsprozesses vollumfänglich auf Ihre Daten zugreifen bzw. entsprechende Auskünfte geben. Der Initiator der Studie kann vor diesem Hintergrund nur sehr begrenzt helfen.

Datenschutzbeauftragter
 Klinikum der Universität München | Pettenkofferstr. 8, 80336 München
 E-Mail: datenschutz@med.uni-muenchen.de

Es besteht ein Beschwerderecht bei der Datenschutz-Aufsichtsbehörde. Bayerischer Landesbeauftragter für den Datenschutz (BayLfD) Postanschrift: Postfach 22 12 19, 80502 München Hausanschrift: Wagnmüllerstr. 18, 80538 München | Tel.: 089 212672-0, Fax: 089 212672-50

- Anschreiben Minderjährige (Eltern)

ABTEILUNG FÜR KINDERKARDIOLOGIE UND PÄDIATRISCHE INTENSIVMEDIZIN, CAMPUS GROßHADERN



Klinikum der Universität München, Kinderkardiologie und Pädiatrische Intensivmedizin
Marchioninistr. 15, 81377 München

Prof. Dr. med. Nikolaus Haas
Dr med Markus Fischer (Studienleitung)
Jenny Schlichtiger (Studienkoordination)
Jenny.Schlichtiger@med.uni-muenchen.de

Postanschrift:
Marchioninistr. 15
D-81377 München

Ihr Zeichen:

Unser Zeichen:

München,

SALTO Studie **Studie zur Entwicklung von de-novo Allergien** **nach Herztransplantation im Kindesalter**

Liebe Familie XXXX,
Liebe/r „Patient XXXX“,

im Rahmen der SALTO Studie möchten wir Daten zum Risiko einer Neuerkrankung mit Allergien nach Herztransplantation im Kindesalter sammeln.

Aktuelle wissenschaftliche Studien zeigen ein vermehrtes Auftreten von Allergien nach Organtransplantationen im Kindesalter. Aufgrund einer begrenzten Anzahl an Studienteilnehmern konnte bisher jedoch kein sicherer Zusammenhang belegt werden. Außerdem handelt es sich bei den bisher veröffentlichten Arbeiten in der Regel um Patienten nach Nieren- und Lebertransplantationen, es gibt nur sehr wenig Erkenntnisse über das Vorkommen von Allergien nach Herztransplantationen.

Da es sich bei der Kinderkardiologie des Universitätsklinikum der LMU München um eines der führenden Herztransplantationszentren für Kinder in Deutschland handelt, haben wir das Ziel unser einzigartiges Patientenkollektiv zu nutzen, um die Erforschung von Allergien als Folge einer Herztransplantation so voran zu treiben.

Dafür brauchen wir Ihre Hilfe!

Wenn Ihr Sohn/Ihre Tochter an unserer Studie teilnehmen möchten, werden wir medizinische Informationen zur Krankheitsgeschichte aus seiner/ihrer Krankenakte entnehmen. Außerdem erhalten Sie von uns einen Fragebogen in dem vor allem die Allergiehistorie des Patienten und der Familie, sowie mögliche Risikofaktoren für die Entstehung von Allergien abgefragt werden. Beiliegend finden Sie für beide Studienteile eine gesonderte Einverständniserklärung zur Teilnahme. Sie und Ihr Kind können, wenn Sie möchten, also auch nur an einem Teil der Studie teilnehmen. Die Datenerhebung aller am Klinikum Großhadern im Kindesalter herztransplantierten Patienten ist bis Ende 2020 geplant.

Selbstverständlich ist die Teilnahme an der SALTO Studie freiwillig!

Für Sie/Ihr Kind wird neben dem Ausfüllen des Fragebogens kein weiterer Aufwand entstehen. Die Studienteilnahme ist mit keinerlei extra Untersuchungen verbunden und steht in keinem Zusammenhang mit der Behandlung durch Ihren Arzt! Aus der Studie ergibt sich für den Patienten kein individueller Nutzen, mit Ihrer Teilnahme unterstützen Sie den wissenschaftlichen Erkenntnisgewinn.

Das Einverständnis zur Teilnahme kann jederzeit und ohne Angabe von Gründen und ohne dass daraus ein Nachteil für Sie entsteht widerrufen werden.

(Für detaillierte Informationen zum Datenschutz siehe Rückseite)

Über Ihre Teilnahme würden wir uns sehr freuen!

Weiter auf der nächsten Seite



Sollten Sie Fragen haben, wenden Sie sich gerne jederzeit an:

Jenny Schlichtiger, MSc | Studienkoordination
Abteilung für Kinderkardiologie und Pädiatrische Intensivmedizin
Universitätsklinikum der LMU München
Marchioninistr 15, 81377 München
Tel: +49 (0)89 4400 76941
Email: Jenny.Schlichtiger@med.uni-muenchen.de

Ihr Studienteam

Prof Dr med Nikolaus Haas
(Direktor der Klinik)

Dr med Markus Fischer
(Oberarzt, Studienleitung)

Jenny Schlichtiger
(Studienkoordination)



DATENSCHUTZAUFKLÄRUNG

Rechtsgrundlage für die Datenverarbeitung ist Ihre freiwillige Einwilligung (Art. 6 Abs. 1 Buchst. a, Art. 9 Abs. 2 Buchst. a) DSGVO). Die Daten werden also nur dann erhoben, gespeichert, ausgewertet und weitergegeben, wenn Sie, stellvertretend für Ihr Kind, dazu schriftlich Ihre Einwilligung erklären. Auch wenn Sie Ihre Einwilligung zunächst erteilen, können Sie sie ohne Angabe von Gründen widerrufen.

Ansprechpartner bei Bedenken hinsichtlich der Datenverarbeitung im Studienzentrum:
Behördlicher Datenschutzbeauftragter des Klinikums der Universität München
 Pettenkofferstr 8, 80336 München
 Tel.: 089 4400-58454 | Fax: 089 4400-58452

Bei Fragen zur Studie wenden Sie sich jederzeit gerne an:
Jenny Schlichtiger | Studienkoordination
 Kinderkardiologie und Pädiatrische Intensivmedizin | Universitätsklinikum der LMU München
 Marchioninistr 15, 81377 München
Jenny.Schlichtiger@med.uni-muenchen.de

Bei dieser Studie werden die Vorschriften über die ärztliche Schweigepflicht und den Datenschutz eingehalten. Es werden persönliche Daten und Befunde von Ihrem Kindes verschlüsselt (pseudonymisiert), d.h. weder der Name noch die Initialen oder das Geburtsdatum erscheinen im Verschlüsselungscode, verarbeitet. Zugriff auf die personenbezogenen Daten haben nur der Studienleiter und sein Stellvertreter (*Dr med Marcus Fischer (Studienleitung); Jenny Schlichtiger, MSc (Studienkoordination)*) sowie vom Studienleiter zur Verschwiegenheit verpflichtete Mitglieder des Studienteams.

Pseudonymisieren bedeutet, dass die erhobenen Daten ohne Hinzuziehung einer Liste nicht mehr einer spezifischen betroffenen Person zugeordnet werden können. Die personenbezogenen Daten, wie z. B. der Name und das Geburtsdatum, werden durch einen Nummerncode ersetzt. Im Studienzentrum ist eine Liste hinterlegt, auf der die Namen den Nummern- und/oder Buchstabencodes zugeordnet sind. Diese Liste wird im Studienzentrum gesondert aufbewahrt und unterliegt dort technischen und organisatorischen Maßnahmen, die gewährleisten, dass die von Ihnen erhobenen Daten Ihnen durch unbefugte Personen nicht zugeordnet werden können.

Die pseudonymisierten Daten werden 5 Jahre nach Beendigung oder Abbruch der Studie in der Abteilung für Kinderkardiologie und Pädiatrische Intensivmedizin des Universitätsklinikum der LMU München aufbewahrt. Sie sind gegen unbefugten Zugriff gesichert. Sie werden gelöscht, wenn sie nicht mehr benötigt werden. Spätestens nach 10 Jahren werden sie gelöscht.

Sind mit der Datenverarbeitung Risiken verbunden?

Bei jeder Erhebung, Speicherung, Nutzung und Übermittlung von Daten bestehen Vertraulichkeitsrisiken (z.B. die Möglichkeit, die betreffende Person zu identifizieren). Diese Risiken lassen sich nicht völlig ausschließen und steigen, je mehr Daten miteinander verknüpft werden können. Der Initiator der Studie versichert Ihnen und Ihrem Kind, alles nach dem Stand der Technik Mögliche zum Schutz Ihrer Privatsphäre zu tun und Daten nur an Stellen weiterzugeben, die ein geeignetes Datenschutzkonzept vorweisen können. Medizinische Risiken sind mit der Datenverarbeitung nicht verbunden.

Sie können die jeweilige Einwilligung über die Teilnahme Ihres Kindes jederzeit ohne Angabe von Gründen schriftlich oder mündlich widerrufen, ohne dass Ihnen daraus ein Nachteil entsteht. Wenn Sie die Einwilligung widerrufen, werden keine weiteren Daten mehr erhoben. Die bis zum Widerruf erfolgte Datenverarbeitung bleibt jedoch rechtmäßig.

Sollten Sie im Verlauf der Studie die Einwilligung widerrufen, werden Sie gefragt, ob Sie mit der anonymisierten Weiterverwendung der Daten Ihres Kindes und ggf. Proben einverstanden sind oder ob eine Löschung der Daten bzw. Vernichtung der Proben erfolgen soll.

Sie haben das Recht, vom Verantwortlichen Auskunft über die von Ihrem Kind gespeicherten personenbezogenen Daten (einschließlich einer kostenlosen Überlassung einer Kopie der Daten) zu verlangen. Ebenfalls können Sie die Berichtigung unzutreffender Daten sowie gegebenenfalls eine Übertragung der von Ihnen zur Verfügung gestellten Daten und die Einschränkung ihrer Verarbeitung verlangen. Bitte wenden Sie sich im Regelfall an das Studienzentrum, denn allein das Studienzentrum kann aufgrund des Pseudonymisierungsprozesses vollumfänglich auf Ihre Daten zugreifen bzw. entsprechende Auskünfte geben. Der Initiator der Studie kann vor diesem Hintergrund nur sehr begrenzt helfen.

Datenschutzbeauftragter
 Klinikum der Universität München | Pettenkofferstr. 8, 80336 München
 E-Mail: datenschutz@med.uni-muenchen.de

Es besteht ein Beschwerderecht bei der Datenschutz-Aufsichtsbehörde: Bayerischer Landesbeauftragter für den Datenschutz (BayLfD) Postanschrift: Postfach 22 12 19, 80502 München Hausanschrift: Wagnmüllerstr. 18, 80538 München | Tel.: 089 212672-0, Fax: 089 212672-50

- Anschreiben Kinder (6 bis 12 Jahre)



SALTO Studie

Studie zur Entwicklung von de-novo Allergien nach Herztransplantation im Kindesalter

Liebe/r XXXX,

Gerne möchten wir dich zur Teilnahme in der SALTO Studie am Klinikum Großhadern einladen. In der Studie soll erforscht werden ob Menschen die in ihrer Kindheit eine Herztransplantation hatten im Laufe ihres Lebens an Allergien erkranken und warum.

Obwohl man schon sehr viel über Allergien bei Kindern weiß, konnte man leider noch sehr wenig darüber herausfinden, warum gerade nach Transplantationen von Organen oft neue Allergien auftreten.

Deshalb brauchen wir Deine Hilfe!

In der Studie möchten wir gerne erfahren ob du nach der Transplantation eine Allergie auf Dinge entwickelt hast die du davor gut vertragen hast. Außerdem interessiert uns deine Krankheitsgeschichte und wie du lebst. Um all diese Informationen zu sammeln werden wir in Deine Krankenakte sehen, in der dein Arzt alle medizinischen Informationen gesammelt hat. Außerdem bekommst Du einen Fragebogen von uns zugeschickt, den Du zusammen mit deinen Eltern beantworten sollst. Hier werden wir Dir und Deinen Eltern Fragen zu Deiner und ihrer Gesundheit stellen und darüber wie ihr lebt. Wenn du nur bei einem der beiden Studienteile dabei sein möchtest, geht das natürlich auch!

Es ist uns wichtig, dass du weißt dass die von Dir gesammelten Daten gut von uns geschützt werden. Statt deinem Namen werden deine Daten einer Nummer zugeordnet, so dass wir am Ende zwar darüber schreiben können was wir heraus gefunden haben, aber niemand weiß welche Kinder dahinter stecken.

Außer das Ausfüllen des Fragebogens kommen keine weiteren Aufgaben auf dich zu. Durch das Mitmachen in der SALTO Studie werden keine extra Untersuchungen notwendig. An der Behandlung durch Deinen Arzt ändert sich nichts!

Selbstverständlich ist die Teilnahme an der SALTO Studie freiwillig! Weil du noch minderjährig bist, müssen deine Eltern die Zustimmung für Eure Teilnahme geben. Außerdem ist uns sehr wichtig, dass Du weißt, dass sich an deiner Behandlung auch nichts ändert, falls du nicht an unserer Studie teilnehmen möchtest.

Wenn Du noch Fragen hast, können Du und Deine Eltern sich gerne jederzeit an uns wenden.

Jenny Schlichtiger, MSc | Studienkoordination
Kinderkardiologie und Pädiatrische Intensivmedizin
Universitätsklinikum der LMU München
Marchioninistr 15, 81377 München
Tel: +49 (0)89 4400 76941
Email: Jenny.Schlichtiger@med.uni-muenchen.de

Ihr Studienteam

Prof Dr med Nikolaus Haas
(Direktor der Klinik)

Dr med Markus Fischer
(Oberarzt, Studienleitung)

Jenny Schlichtiger
(Studienkoordination)

- Anschreiben Fragebogen

Das Anschreiben zum Fragebogen wurde (analog zu Anschreiben zur Studienteilnahme) einheitlich für alle Studienteilnehmer verschickt, lediglich wurde bei volljährigen Teilnehmern der Proband direkt adressiert, während bei minderjährigen sowohl die Erziehungsberechtigten als auch die Probanden in der Anrede angesprochen wurden.

ABTEILUNG FÜR KINDERKARDIOLOGIE UND PÄDIATRISCHE INTENSIVMEDIZIN, CAMPUS GROßHADERN



SALTO Studie

**Studie zur Entwicklung von de-novo Allergien
nach Herztransplantation im Kindesalter**

Fragebogen

Liebe Familie „XXXX“,
Liebe/r „Patient XX“,

wir möchten uns sehr herzlich für die Teilnahme an der SALTO Studie bedanken!
Bitte füllen Sie den folgenden Fragebogen aus, die Bearbeitung beansprucht circa 10 Minuten. Bei der Fragen handelt es sich vor allem um Fragen zur Schwangerschaft, der frühen Kindheit und der Familienanamnese, weswegen der Fragebogen bei Einverständnis der Patienten auch durch einen Elternteil ausgefüllt werden kann. Sollte es sich bei dem Patienten um eine noch minderjährige Person handeln, soll der beiliegende Fragebogen zusammen mit den Erziehungsberechtigten ausgefüllt werden.
Den ausgefüllten Fragebogen senden Sie bitte im beigefügten (bereits frankierten) Rücksendeumschlag innerhalb der nächsten 7 Tage an uns zurück.

Bitte vergessen Sie nicht die beiliegende Einverständniserklärung zu unterschreiben und diese ebenfalls an uns zurück zu senden! Ohne Ihre Einverständnis dürfen wir Ihren Fragebogen nicht verwenden!

Bei Fragen wenden Sie sich jederzeit gerne an:

Jenny Schlichtiger | Studienkoordination
Klinik für Kinderkardiologie | Universitätsklinikum der LMU München
Marchioninistr 15, 81377 München
Tel.: Tel. +49 (0)89 4400 -769413942
Jenny.Schlichtiger@med.uni-muenchen.de

Herzlichen Dank!

Ihr Studienteam

Prof Dr med Nikolaus Haas
(Direktor der Klinik)

Dr med Markus Fischer
(Oberarzt, Studienleitung)

Jenny Schlichtiger
(Studienkoordination)

- Fragebogen
- Einverständniserklärung Fragebogen Minderjährige

ABTEILUNG FÜR KINDERKARDIOLOGIE UND PÄDIATRISCHE INTENSIVMEDIZIN, CAMPUS GROßHADERN



ID: _ _ _ _

SALTO Studie
Studie zur Entwicklung von de-novo Allergien
nach Herztransplantation im Kindesalter

Einverständniserklärung zur Teilnahme an der schriftlichen Befragung

☐ Ich bin damit einverstanden an der schriftlichen Befragung im Rahmen der SALTO Studie teilzunehmen

☐ Ich möchte *nicht* an der Befragung teilnehmen

Datenschutzerklärung

Alle Ihre Angaben werden absolut vertraulich behandelt und ohne Personenbezug (pseudonymisiert) für wissenschaftliche Auswertungen verwendet. Die von Ihnen bereitgestellten Daten werden dafür mit einer zufälligen Nummer versehen. Der Code für die Zuordnung dieser Nummer zu Ihren personenbezogenen Daten (Name, Vorname, Adresse) wird an der Klinik für Kinderkardiologie des Universitätsklinikums der LMU München sicher aufbewahrt. Nur Mitarbeiter der Studie haben Zugang zu diesen geschützten Informationen.

Die Teilnehmer können jederzeit Auskunft über die von Ihnen gespeicherten Daten erhalten oder die Löschung derselben anordnen.

(Eine ausführliche Aufklärung über den Datenschutz finden Sie im beiliegenden Anschreiben)

Behördlicher Datenschutzbeauftragter des Klinikums der Universität München
 Pettenkofferstr 8, 80336 München
 Tel.: 0894400-58454 | Fax: 089 4400-58452

Bei Fragen wenden Sie sich jederzeit gerne an:
 Jenny Schlichtiger | Studienkoordination
 Klinik für Kinderkardiologie | Universitätsklinikum der LMU München
 Marchioninstr 15, 81377 München
 Tel.: Tel. +49 (0)89 4400 -76941
 Jenny.Schlichtiger@med.uni-muenchen.de

Ich habe das Informationsmaterial und die Datenschutzerklärung gelesen.
 Hiermit erkläre ich mich damit einverstanden, dass die Daten meiner Tochter/meines Sohnes nur ohne Personenbezug (pseudonymisiert) und nur für wissenschaftliche Zwecke ausgewertet werden.

Ich wurde darauf hingewiesen, dass die Teilnahme an dieser Studie freiwillig ist. Das hiermit erteilte Einverständnis kann ich jederzeit und ohne Angabe von Gründen widerrufen.

Ich bin mit der Erhebung und Verwendung persönlicher Daten und Befunddaten nach Maßgabe der Patienteninformation einverstanden.

Name des Patienten (in Druckbuchstaben)	Unterschrift des Patienten	Datum

Bei Minderjährigen (Studienteilnehmern unter 18 Jahren) ist zusätzlich die Unterschrift eines Erziehungsberechtigten notwendig!

Unterschrift des Erziehungsberechtigten	Datum

○ Einverständniserklärung Fragebogen Volljährige

ABTEILUNG FÜR KINDERKARDIOLOGIE UND PÄDIATRISCHE INTENSIVMEDIZIN, CAMPUS GROBHADERN



ID: _ _ _ _

SALTO Studie
Studie zur Entwicklung von de-novo Allergien
nach Herztransplantation im Kindesalter

Einverständniserklärung zur Teilnahme an der schriftlichen Befragung

☐ Ich bin damit einverstanden an der schriftlichen Befragung im Rahmen der SALTO Studie teilzunehmen

☐ Ich möchte *nicht* an der Befragung teilnehmen

Datenschutzerklärung

Alle Ihre Angaben werden absolut vertraulich behandelt und ohne Personenbezug (pseudonymisiert) für wissenschaftliche Auswertungen verwendet. Die von Ihnen bereitgestellten Daten werden dafür mit einer zufälligen Nummer versehen. Der Code für die Zuordnung dieser Nummer zu Ihren personenbezogenen Daten (Name, Vorname, Adresse) wird an der Klinik für Kinderkardiologie des Universitätsklinikums der LMU München sicher aufbewahrt. Nur Mitarbeiter der Studie haben Zugang zu diesen geschützten Informationen.

Die Teilnehmer können jederzeit Auskunft über die von Ihnen gespeicherten Daten erhalten oder die Löschung derselben anordnen.

(Eine ausführliche Aufklärung über den Datenschutz finden Sie im beiliegenden Anschreiben)

Behördlicher Datenschutzbeauftragter des Klinikums der Universität München
 Pettenkofferstr 8, 80336 München
 Tel.: 0894400-58454 | Fax: 089 4400-58452

Bei Fragen zur Studie wenden Sie sich jederzeit gerne an:
 Jenny Schlichtiger | Studienkoordination
 Klinik für Kinderkardiologie | Universitätsklinikum der LMU München
 Marchioninistr 15, 81377 München
 Tel.: Tel. +49 (0)89 4400 -76941
 Jenny.Schlichtiger@med.uni-muenchen.de

Ich habe das Informationsmaterial und die Datenschutzerklärung gelesen.
 Hiermit erkläre ich mich damit einverstanden, dass meine Daten nur ohne Personenbezug (pseudonymisiert) und nur für wissenschaftliche Zwecke ausgewertet werden.
 Ich wurde darauf hingewiesen, dass die Teilnahme an dieser Studie freiwillig ist. Das hiermit erteilte Einverständnis kann ich jederzeit und ohne Angabe von Gründen widerrufen.

Ich bin mit der Erhebung und Verwendung persönlicher Daten und Befunddaten nach Maßgabe der Patienteninformation einverstanden.

Name des Patienten (in Druckbuchstaben)	Unterschrift des Patienten	Datum

- Fragebögen

Die Fragebögen wurden nach Altersclustern für die Gruppen 0-13 Jahre 14-17 Jahre und Über 18 Jahre in Ansprache des Adressaten und Formulierungen angepasst.

- Fragebogen 0 bis 14 Jahre

Fragebogen für Patienten im Alter von 0-14 Jahren

ID: _ _ _ _

ELTERNFRAGEBOGEN	
Schwangerschaft und Stillzeit	
1 Wurde Ihr Kind zum errechneten Termin geboren?	
Ja	☐
Nein, es wurde erst nach dem errechneten Termin geboren	☐
Nein, es wurde mehr als drei Monate vor dem errechneten Termin geboren	☐
Nein, es wurde weniger als drei Monate vor dem errechneten Termin geboren	☐
2 Wie groß war Ihr Kind bei der Geburt?	__ __ cm
3 Wie schwer war Ihr Kind bei der Geburt?	__ __ __ __ g
4 Wie wurde Ihr Kind geboren?	
Spontangeburt	☐
Kaiserschnitt	☐
5 Wurde Ihr Kind jemals gestillt?	
Ja -> weiter zu Frage 6	☐
Nein -> weiter zu Frage 7	☐
6 Wenn ja, wie lange wurde Ihr Kind gestillt?	__ __ Monate
7 Hat die Mutter während der Schwangerschaft geraucht?	
Ja -> weiter zu Frage 8	☐
Nein -> weiter zu Frage 9	☐
Wenn ja:	
8 Wieviele Zigaretten haben Sie während der Schwangerschaft circa täglich geraucht?	__ __ Zigaretten/Tag
9 Haben Sie während der Schwangerschaft Medikamente eingenommen?	
Ja -> weiter zu Frage 10	☐
Nein -> weiter zu Frage 11	☐
10 Wenn ja, welche?	

Weiter auf der nächsten Seite

Fragebogen für Patienten im Alter von 0-14 Jahren

Familiäres Umfeld	
11 Wieviele Geschwister hat Ihr Kind? ___ Geschwister	
12 Wieviele Personen wohnen aktuell in Ihrem Haushalt? ___ Personen	
13 Wieviele Personen lebten während dem ersten Lebensjahr zusammen mit dem Kind in einem Haushalt? ___ Personen	
14 Ist Ihr Kind Auf einem Bauernhof aufgewachsen/ wächst aktuell auf einem Bauernhof auf?	
Ja, mein Kind hat während seinem ersten Lebensjahr auf einem Bauernhof gelebt/ lebt aktuell während seinem 1. Lebensjahr auf einem Bauernhof	☐
Ja, mein Kind hat über das erste Lebensjahr hinaus auf einem Bauernhof gelebt/ lebt aktuell über das 1. Lebensjahr hinaus auf einem Bauernhof	☐
Nein, mein Kind ist nicht auf einem Bauernhof aufgewachsen	☐
15 Hat Ihr Kind im Alter von 0-6 Jahren regelmäßig Zeit auf einem Bauernhof verbracht/ verbringt aktuell regelmäßig Zeit auf einem Bauernhof?	
Ja, mein Kind ist auf einem Bauernhof aufgewachsen/ lebt aktuell auf einem Bauernhof	☐
Ja, mein Kind hat regelmäßig Zeit auf einem Bauernhof verbracht/ verbringt regelmäßig Zeit auf einem Bauernhof	☐
Nein, mein Kind hat nicht regelmäßig Zeit auf einem Bauernhof verbracht/ verbringt nicht regelmäßig Zeit auf einem Bauernhof	☐
16 Wird in der Wohnung in der Ihr Kind lebt aktuell geraucht?	
Ja	☐
Nein	☐
17 Wurde in der Wohnung in der Ihr Kind in der Vergangenheit lebte geraucht?	
Ja -> weiter zu Frage 18	☐
Nein -> weiter zu Frage 19	☐
18 Wenn ja, wie lange? ___ Jahre	
19 Hat Ihr Kind eine Betreuungseinrichtung besucht/besucht es aktuell?	
Kinderkrippe (vor dem 3. Lebensjahr)	☐
Kindergarten	☐
Andere Einrichtung: _____	
Mein Kind hat <i>keine</i> Betreuungseinrichtung besucht	☐
20 Welche Schule besucht Ihr Kind aktuell?	
Geht noch nicht zur Schule	☐
Grundschule	☐
Hauptschule	☐
Realschule	☐
Gymnasium	☐
Förderschule	☐
Andere: _____	

Fragebogen für Patienten im Alter von 0-14 Jahren

Familienanamnese	
21 Leidet ein Familienangehöriger an Allergien?	
Nein, niemand -> weiter zu Frage 23	☐
Ja, der Vater -> weiter zu Frage 22	☐
Ja, die Mutter -> weiter zu Frage 22	☐
Beide -> wenn ja, weiter zu Frage 22	☐
Weiß ich nicht -> weiter zu Frage 23	☐
Andere Familienmitglieder: _____ -> weiter zu Frage 22	
22 Wenn ja, welche Allergien:	

23 Leidet jemand in der Familie unter Asthma?	
Nein, niemand	☐
Ja, der Vater	☐
Ja, die Mutter	☐
Beide	☐
Weiß nicht	☐
Andere Familienmitglieder: _____	
24 Was ist der höchste Schulabschluss der Mutter?	
Kein Schulabschluss	☐
Grundschule	☐
Hauptschule	☐
Realschule	☐
Gymnasium	☐
Universität	☐
Andere: _____	
25 Was ist der höchste Schulabschluss des Vaters?	
Kein Schulabschluss	☐
Grundschule	☐
Hauptschule	☐
Realschule	☐
Gymnasium	☐
Universität	☐
Andere: _____	

Weiter auf der nächsten Seite

Fragebogen für Patienten im Alter von 0-14 Jahren

26 Durch wen wurde der Fragebogen ausgefüllt? (Mehrfachantworten sind möglich)	
Patient	☐
Mutter des Patienten	☐
Vater des Patienten	☐
Andere: _____	

Fragebogen für Patienten im Alter von 0-14 Jahren

ALLERGIEFRAGEBOGEN ÜBER DEN PATIENTEN	
1 Wurde bei Ihrem Kind jemals eine Allergie durch einen Arzt diagnostiziert?	
Ja	☐
Nein	☐
Wenn ja, welche?	

Lag diese Allergie bereits vor der Herztransplantation vor? Ja ☐ Nein ☐	
Wenn nein, wann sind die ersten allergischen Symptome aufgetaucht? _____ Wochen/Monate/Jahre nach der Herztransplantation	
2 Wurde bei Ihrem Kind jemals allergisches Asthma durch einen Arzt diagnostiziert?	
Ja	☐
Nein	☐
Wenn ja:	
Lag diese Allergie bereits vor der Herztransplantation vor? Ja ☐ Nein ☐	
Wenn nein, wann sind die ersten allergischen Symptome aufgetaucht? _____ Wochen/Monate/Jahre nach der Herztransplantation	
3 Wurde bei Ihrem Kind jemals allergischer Heuschnupfen durch einen Arzt diagnostiziert?	
Ja	☐
Nein	☐
Wenn ja:	
Lag diese Allergie bereits vor der Herztransplantation vor? Ja ☐ Nein ☐	
Wenn nein, wann sind die ersten allergischen Symptome aufgetaucht? _____ Wochen/Monate/Jahre nach der Herztransplantation	
4 Wurde bei Ihrem Kind jemals eine allergische Hautkrankheit durch einen Arzt diagnostiziert?	
Ja	☐
Nein	☐
Wenn ja, welche?	

Lag diese Allergie bereits vor der Herztransplantation vor? Ja ☐ Nein ☐	
Wenn nein, wann sind die ersten allergischen Symptome aufgetaucht? _____ Wochen/Monate/Jahre nach der Herztransplantation	

Weiter auf der nächsten Seite

Fragebogen für Patienten im Alter von 0-14 Jahren

5 Wurde bei Ihrem Kind jemals eine Nahrungsmittelunverträglichkeit/-allergie durch einen Arzt diagnostiziert?	
Ja	☐
Nein	☐
Wenn ja, welche?	
Lag diese Allergie bereits vor der Herztransplantation vor? Ja ☐ Nein ☐	
Wenn nein, wann sind die ersten allergischen Symptome aufgetaucht?	
Wochen/Monate/Jahre nach der Herztransplantation	
6 Wurde bei Ihrem Kind jemals eine Medikamentenallergie durch einen Arzt diagnostiziert?	
Ja	☐
Nein	☐
Wenn ja, welche?	
Lag diese Allergie bereits vor der Herztransplantation vor? Ja ☐ Nein ☐	
Wenn nein, wann sind die ersten allergischen Symptome aufgetaucht?	
Wochen/Monate/Jahre nach der Herztransplantation	

VIELEN DANK FÜR DIE TEILNAHME!

Bitte senden Sie den Fragebogen zusammen mit der *unterzeichneten Einverständniserklärung* an uns zurück!

- Fragebogen 14 bis 17 Jahre

Fragebogen für Kinder im Alter von 14 bis 17 Jahren

ELTERNFRAGEBOGEN	
Schwangerschaft und Stillzeit	
1 Wurde Ihr Kind zum errechneten Termin geboren?	
Ja	☐
Nein, es wurde erst nach dem errechneten Termin geboren	☐
Nein, es wurde mehr als drei Monate vor dem errechneten Termin geboren	☐
Nein, es wurde weniger als drei Monate vor dem errechneten Termin geboren	☐
2 Wie groß war Ihr Kind bei der Geburt?	__ __ cm
3 Wie schwer war Ihr Kind bei der Geburt?	__ __ __ __ g
4 Wie wurde Ihr Kind geboren?	
Spontangeburt	☐
Kaiserschnitt	☐
5 Wurde Ihr Kind jemals gestillt?	
Ja -> weiter zu Frage 6	☐
Nein -> weiter zu Frage 7	☐
6 Wenn ja, wie lange wurde Ihr Kind gestillt?	__ __ Monate
7 Hat die Mutter während der Schwangerschaft geraucht?	
Ja -> weiter zu Frage 8	☐
Nein -> weiter zu Frage 9	☐
Wenn ja:	
8 Wieviele Zigaretten haben Sie während der Schwangerschaft circa täglich geraucht?	__ __ Zigaretten/Tag
9 Haben Sie während der Schwangerschaft Medikamente eingenommen?	
Ja -> weiter zu Frage 10	☐
Nein -> weiter zu Frage 11	☐
10 Wenn ja, welche?	

Weiter auf der nächsten Seite

Fragebogen für Kinder im Alter von 14 bis 17 Jahren

Familiäres Umfeld	
11 Wieviele Geschwister hat Ihr Kind? ___ __ Geschwister	
12 Wieviele Personen wohnen aktuell in Ihrem Haushalt? ___ __ Personen	
13 Wieviele Personen lebten während dem ersten Lebensjahr zusammen mit dem Kind in einem Haushalt? ___ __ Personen	
14 Ist Ihr Kind Auf einem Bauernhof aufgewachsen?	
Ja, mein Kind hat während seinem ersten Lebensjahr auf einem Bauernhof gelebt	☐
Ja, mein Kind hat über das erste Lebensjahr hinaus auf einem Bauernhof gelebt	☐
Nein, mein Kind ist nicht auf einem Bauernhof aufgewachsen	☐
15 Hat Ihr Kind im Alter von 0-6 Jahren regelmäßig Zeit auf einem Bauernhof verbracht	
Ja, mein Kind ist auf einem Bauernhof aufgewachsen	☐
Ja, mein Kind hat regelmäßig Zeit auf einem Bauernhof verbracht	☐
Nein, mein Kind hat nicht regelmäßig Zeit auf einem Bauernhof verbracht	☐
16 Wird in der Wohnung in der Ihr Kind lebt aktuell geraucht?	
Ja	☐
Nein	☐
17 Wurde in der Wohnung in der Ihr Kind in der Vergangenheit lebte geraucht?	
Ja -> weiter zu Frage 18	☐
Nein -> weiter zu Frage 19	☐
18 Wenn ja, wie lange? ___ __ Jahre	
19 Hat Ihr Kind im eine Betreuungseinrichtung besucht	
Kinderkrippe (vor dem 3. Lebensjahr)	☐
Kindergarten	☐
Andere Einrichtung: _____	
Mein Kind hat <i>keine</i> Betreuungseinrichtung besucht	☐
20 Welche Schule besucht Ihr Kind aktuell:	
Geht noch nicht zur Schule	☐
Grundschule	☐
Hauptschule	☐
Realschule	☐
Gymnasium	☐
Förderschule	☐
Andere: _____	

Weiter auf der nächsten Seite

Fragebogen für Kinder im Alter von 14 bis 17 Jahren

Familienanamnese	
21 Leidet ein Familienangehöriger an Allergien?	
Nein, niemand -> weiter zu Frage 23	☐
Ja, der Vater -> weiter zu Frage 22	☐
Ja, die Mutter -> weiter zu Frage 22	☐
Beide -> wenn ja, weiter zu Frage 22	☐
Weiß ich nicht -> weiter zu Frage 23	☐
Andere Familienmitglieder: _____ -> weiter zu Frage 22	
22 Wenn ja, welche Allergien:	

23 Leidet jemand in der Familie unter Asthma?	
Nein, niemand	☐
Ja, der Vater	☐
Ja, die Mutter	☐
Beide	☐
Weiß nicht	☐
Andere Familienmitglieder: _____	
24 Was ist der höchste Schulabschluss der Mutter?	
Kein Schulabschluss	☐
Grundschule	☐
Hauptschule	☐
Realschule	☐
Gymnasium	☐
Universität	☐
Andere: _____	
25 Was ist der höchste Schulabschluss des Vaters?	
Kein Schulabschluss	☐
Grundschule	☐
Hauptschule	☐
Realschule	☐
Gymnasium	☐
Universität	☐
Andere: _____	

Weiter auf der nächsten Seite

Fragebogen für Kinder im Alter von 14 bis 17 Jahren

26 Durch wen wurde der Fragebogen ausgefüllt? (Mehrfachantworten sind möglich)	
Patient	☐
Mutter des Patienten	☐
Vater des Patienten	☐
Andere: _____	

Fragebogen für Kinder im Alter von 14 bis 17 Jahren

ALLERGIEFRAGEBOGEN ÜBER DEN PATIENTEN	
1 Wurde bei Ihrem Kind jemals eine Allergie durch einen Arzt diagnostiziert?	
Ja	☐
Nein	☐
Wenn ja, welche?	
Lag diese Allergie bereits vor der Herztransplantation vor? Ja ☐ Nein ☐	
Wenn nein, wann sind die ersten allergischen Symptome aufgetaucht? _____ Wochen/Monate/Jahre nach der Herztransplantation	
2 Wurde bei Ihrem Kind jemals allergisches Asthma durch einen Arzt diagnostiziert?	
Ja	☐
Nein	☐
Wenn ja:	
Lag diese Allergie bereits vor der Herztransplantation vor? Ja ☐ Nein ☐	
Wenn nein, wann sind die ersten allergischen Symptome aufgetaucht? _____ Wochen/Monate/Jahre nach der Herztransplantation	
3 Wurde bei Ihrem Kind jemals allergischer Heuschnupfen durch einen Arzt diagnostiziert?	
Ja	☐
Nein	☐
Wenn ja:	
Lag diese Allergie bereits vor der Herztransplantation vor? Ja ☐ Nein ☐	
Wenn nein, wann sind die ersten allergischen Symptome aufgetaucht? _____ Wochen/Monate/Jahre nach der Herztransplantation	
4 Wurde bei Ihrem Kind jemals eine allergische Hautkrankheit durch einen Arzt diagnostiziert?	
Ja	☐
Nein	☐
Wenn ja, welche?	
Lag diese Allergie bereits vor der Herztransplantation vor? Ja ☐ Nein ☐	
Wenn nein, wann sind die ersten allergischen Symptome aufgetaucht? _____ Wochen/Monate/Jahre nach der Herztransplantation	

Weiter auf der nächsten Seite

Fragebogen für Kinder im Alter von 14 bis 17 Jahren

5 Wurde bei Ihrem Kind jemals eine Nahrungsmittelunverträglichkeit/-allergie durch einen Arzt diagnostiziert?	
Ja	☐
Nein	☐
Wenn ja, welche?	
Lag diese Allergie bereits vor der Herztransplantation vor? Ja ☐ Nein ☐	
Wenn nein, wann sind die ersten allergischen Symptome aufgetaucht?	
Wochen/Monate/Jahre nach der Herztransplantation	
6 Wurde bei Ihrem Kind jemals eine Medikamentenallergie durch einen Arzt diagnostiziert?	
Ja	☐
Nein	☐
Wenn ja, welche?	
Lag diese Allergie bereits vor der Herztransplantation vor? Ja ☐ Nein ☐	
Wenn nein, wann sind die ersten allergischen Symptome aufgetaucht?	
Wochen/Monate/Jahre nach der Herztransplantation	

VIELEN DANK FÜR DIE TEILNAHME!

*Bitte senden Sie den Fragebogen zusammen mit der **unterzeichneten Einverständniserklärung** an uns zurück!*

- Fragebogen für Probanden über 18 Jahre

Fragebogen für Patienten über 18 Jahren

ELTERNFRAGEBOGEN	
(kann auch durch den Patienten ausgefüllt werden)	
Schwangerschaft und Stillzeit	
1 Wurde Ihr Kind zum errechneten Termin geboren?	
Ja	☐
Nein, es wurde erst nach dem errechneten Termin geboren	☐
Nein, es wurde mehr als drei Monate vor dem errechneten Termin geboren	☐
Nein, es wurde weniger als drei Monate vor dem errechneten Termin geboren	☐
2 Wie groß war Ihr Kind bei der Geburt?	__ __ cm
3 Wie schwer war Ihr Kind bei der Geburt?	__ __ __ __ g
4 Wie wurde Ihr Kind geboren?	
Spontangeburt	☐
Kaiserschnitt	☐
5 Wurde Ihr Kind jemals gestillt?	
Ja -> weiter zu Frage 6	☐
Nein -> weiter zu Frage 7	☐
6 Wenn ja, wie lange wurde Ihr Kind gestillt?	__ __ Monate
7 Hat die Mutter während der Schwangerschaft geraucht?	
Ja -> weiter zu Frage 8	☐
Nein -> weiter zu Frage 9	☐
Wenn ja:	
8 Wieviele Zigaretten haben Sie während der Schwangerschaft circa täglich geraucht?	__ __ Zigaretten/Tag
9 Haben Sie während der Schwangerschaft Medikamente eingenommen?	
Ja -> weiter zu Frage 10	☐
Nein -> weiter zu Frage 11	☐
10 Wenn ja, welche?	

Weiter auf der nächsten Seite

Fragebogen für Patienten über 18 Jahren

Familiäres Umfeld	
11 Wieviele Geschwister hat haben Sie/Ihr Kind? ___ __ Geschwister	
12 Wieviele Personen wohnen aktuell in Ihrem Haushalt? ___ __ Personen	
13 Wieviele Personen lebten während dem ersten Lebensjahr zusammen mit Ihnen/ dem Kind in einem Haushalt? ___ __ Personen	
14 Sind Sie/ Ist Ihr Kind auf einem Bauernhof aufgewachsen?	
Ja, ich habe/ mein Kind hat während seinem ersten Lebensjahr auf einem Bauernhof gelebt	☐
Ja, ich habe/ mein Kind hat über das erste Lebensjahr hinaus auf einem Bauernhof gelebt	☐
Nein, ich bin/ mein Kind ist nicht auf einem Bauernhof aufgewachsen	☐
15 Haben Sie/ hat Ihr Kind im Alter von 0-6 Jahren regelmäßig Zeit auf einem Bauernhof verbracht?	
Ja, ich bin/ mein Kind ist auf einem Bauernhof aufgewachsen	☐
Ja, ich bin/ mein Kind hat regelmäßig Zeit auf einem Bauernhof verbracht	☐
Nein, ich habe/ mein Kind hat nicht regelmäßig Zeit auf einem Bauernhof verbracht	☐
16 Wird in der Wohnung in der Sie aktuell leben geraucht?	
Ja	☐
Nein	☐
17 Wurde in der Wohnung in der Sie als Kind lebten geraucht?	
Ja -> weiter zu Frage 18	☐
Nein -> weiter zu Frage 17	☐
18 Wenn ja, wie lange? ___ __ Jahre	
19 Haben Sie/ hat Ihr Kind in eine Betreuungseinrichtung besucht?	
Kinderkrippe (vor dem 3. Lebensjahr)	☐
Kindergarten	☐
Andere Einrichtung: _____	
Mein Kind hat <i>keine</i> Betreuungseinrichtung besucht	☐
20 Welche schulische Ausbildung haben Sie/ Welche Schule besuchen Sie/ Ihr Kind aktuell?	
Geht noch nicht zur Schule	☐
Grundschule	☐
Hauptschule	☐
Realschule	☐
Gymnasium	☐
Förderschule	☐
Andere: _____	

Weiter auf der nächsten Seite

Fragebogen für Patienten über 18 Jahren

Familienanamnese	
21 Leidet ein Familienangehöriger an Allergien?	
Nein, niemand -> weiter zu Frage 23	☐
Ja, der Vater -> weiter zu Frage 22	☐
Ja, die Mutter -> weiter zu Frage 22	☐
Beide -> wenn ja, weiter zu Frage 22	☐
Weiß ich nicht -> weiter zu Frage 23	☐
Andere Familienmitglieder: _____ -> weiter zu Frage 22	
22 Wenn ja, welche Allergien:	

23 Leidet jemand in der Familie unter Asthma?	
Nein, niemand	☐
Ja, der Vater	☐
Ja, die Mutter	☐
Beide	☐
Weiß nicht	☐
Andere Familienmitglieder: _____	
24 Was ist der höchste Schulabschluss der Mutter?	
Kein Schulabschluss	☐
Grundschule	☐
Hauptschule	☐
Realschule	☐
Gymnasium	☐
Universität	☐
Andere: _____	
25 Was ist der höchste Schulabschluss des Vaters?	
Kein Schulabschluss	☐
Grundschule	☐
Hauptschule	☐
Realschule	☐
Gymnasium	☐
Universität	☐
Andere: _____	

Fragebogen für Patienten über 18 Jahren

26 Durch wen wurde der Fragebogen ausgefüllt? <i>(Mehrfachantworten sind möglich)</i>	
Patient	☐
Mutter des Patienten	☐
Vater des Patienten	☐
Andere: _____	

Weiter auf der nächsten Seite

Fragebogen für Patienten über 18 Jahren

PATIENTENFRAGEBOGEN: ALLERGIE	
1 Wurde bei Ihnen jemals eine Allergie durch einen Arzt diagnostiziert?	
Ja	☐
Nein	☐
Wenn ja, welche?	

Lag diese Allergie bereits vor der Herztransplantation vor? Ja ☐ Nein ☐	
Wenn nein, wann sind die ersten allergischen Symptome aufgetaucht? _____ Wochen/Monate/Jahre nach der Herztransplantation	
2 Wurde bei Ihnen jemals allergisches Asthma durch einen Arzt diagnostiziert?	
Ja	☐
Nein	☐
Wenn ja:	
Lag diese Allergie bereits vor der Herztransplantation vor? Ja ☐ Nein ☐	
Wenn nein, wann sind die ersten allergischen Symptome aufgetaucht? _____ Wochen/Monate/Jahre nach der Herztransplantation	
3 Wurde bei Ihnen jemals allergischer Heuschnupfen durch einen Arzt diagnostiziert?	
Ja	☐
Nein	☐
Wenn ja:	
Lag diese Allergie bereits vor der Herztransplantation vor? Ja ☐ Nein ☐	
Wenn nein, wann sind die ersten allergischen Symptome aufgetaucht? _____ Wochen/Monate/Jahre nach der Herztransplantation	
4 Wurde bei Ihnen jemals eine allergische Hautkrankheit durch einen Arzt diagnostiziert?	
Ja	☐
Nein	☐
Wenn ja, welche?	

Lag diese Allergie bereits vor der Herztransplantation vor? Ja ☐ Nein ☐	
Wenn nein, wann sind die ersten allergischen Symptome aufgetaucht? _____ Wochen/Monate/Jahre nach der Herztransplantation	

Weiter auf der nächsten Seite

Fragebogen für Patienten über 18 Jahren

5 Wurde bei Ihnen jemals eine Nahrungsmittelunverträglichkeit/-allergie durch einen Arzt diagnostiziert?	
Ja	☐
Nein	☐
Wenn ja, welche?	
Lag diese Allergie bereits vor der Herztransplantation vor? Ja ☐ Nein ☐	
Wenn nein, wann sind die ersten allergischen Symptome aufgetaucht?	
Wochen/Monate/Jahre nach der Herztransplantation	
6 Wurde bei Ihnen jemals eine Medikamentenallergie durch einen Arzt diagnostiziert?	
Ja	☐
Nein	☐
Wenn ja, welche?	
Lag diese Allergie bereits vor der Herztransplantation vor? Ja ☐ Nein ☐	
Wenn nein, wann sind die ersten allergischen Symptome aufgetaucht?	
Wochen/Monate/Jahre nach der Herztransplantation	

VIELEN DANK FÜR DIE TEILNAHME!

*Bitte senden Sie den Fragebogen zusammen mit der **unterzeichneten Einverständniserklärung** an uns zurück!*

- Medizinische Daten
- Einverständniserklärung Erhebung medizinische Daten Minderjährige Teilnehmer

ABTEILUNG FÜR KINDERKARDIOLOGIE UND PÄDIATRISCHE INTENSIVMEDIZIN, CAMPUS GROßHADERN



ID: _ _ _ _

SALTO Studie
Studie zur Entwicklung von de-novo Allergien
nach Herztransplantation im Kindesalter

Einverständniserklärung zur Sammlung von Patientendaten

- ☐ Ich bin damit einverstanden, dass Daten aus der Krankenakte meiner Tochter/meines Sohnes für die Studie verwendet werden
- ☐ Ich bin *nicht* mit der Verwendung von Krankendaten meiner Tochter/meines Sohnes zu Studienzwecken einverstanden.

Im Rahmen der SALTO Studie zur Erforschung von der Entwicklung von Allergien infolge einer Herztransplantation werden krankheitsbezogene Daten der Studienteilnehmer gesammelt.

Diese Daten sollen durch das Studienteam aus den Patientenakten erhoben werden.

Im Rahmen der Studie gehören folgende Informationen zu den Patientendaten die aus den Krankenakten erhoben werden sollen:

- Demographische Daten (wie Geschlecht, Geburtsdatum)
- Informationen zur Grunderkrankung (Indikation Htx)
- Informationen zur Herztransplantation (wie Alter bei Htx, Verlauf, Komplikationen)
- Relevante Nebendiagnosen
- Allergiestatus
- Medikamentenanamnese

Datenschutzerklärung

Alle Ihre Angaben werden absolut vertraulich behandelt und ohne Personenbezug (pseudonymisiert) für wissenschaftliche Auswertungen verwendet. Die von Ihnen bereitgestellten Daten werden dafür mit einer zufälligen Nummer versehen. Der Code für die Zuordnung dieser Nummer zu ihren personenbezogenen Daten (Name, Vorname, Adresse) wird an der Klinik für Kinderkardiologie des Universitätsklinikums der LMU München sicher aufbewahrt. Nur Mitarbeiter der Studie haben Zugang zu diesen geschützten Informationen.

Die Teilnehmer können jederzeit Auskunft über die von Ihnen gespeicherten Daten erhalten oder die Löschung derselben anordnen.

(Eine ausführliche Aufklärung über den Datenschutz finden Sie im beiliegenden Anschreiben)

Behördlicher Datenschutzbeauftragter des Klinikums der Universität München
 Pettenkofferstr 8, 80336 München
 Tel.: 0894400-58454 | Fax: 089 4400-58452

Bei Fragen zu Studie wenden Sie sich jederzeit gerne an:

Jenny Schlichtiger | Studienkoordination
 Klinik für Kinderkardiologie | Universitätsklinikum der LMU München
 Marchioninistr 15, 81377 München
 Tel.: Tel. +49 (0)89 4400 -76941
Jenny.Schlichtiger@med.uni-muenchen.de

Weiter auf der nächsten Seite



Ich habe das Informationsmaterial und die Datenschutzerklärung gelesen.
 Hiermit erkläre ich mich damit einverstanden, dass meine Daten nur ohne Personenbezug (pseudonymisiert) und nur für wissenschaftliche Zwecke ausgewertet werden.
 Ich wurde darauf hingewiesen, dass die Teilnahme an dieser Studie freiwillig ist. Das hiermit erteilte Einverständnis kann ich jederzeit und ohne Angabe von Gründen widerrufen.

Ich bin mit der Erhebung und Verwendung persönlicher Daten und Befunddaten nach Maßgabe der Patienteninformation einverstanden.

Name des Patienten (in Druckbuchstaben)	Unterschrift des Patienten	Datum

Bei Minderjährigen (Studienteilnehmern unter 18 Jahren) ist zusätzlich die Unterschrift der Erziehungsberechtigten notwendig!

Unterschrift des Erziehungsberechtigten	Datum

- Einverständniserklärung Erhebung medizinische Daten Volljährige Teilnehmer



ID: _ _ _ _

SALTO Studie

Studie zur Entwicklung von de-novo Allergien nach Herztransplantation im Kindesalter

Einverständniserklärung zur Sammlung von Patientendaten

- ☐ Ich bin damit einverstanden, dass Daten aus meiner Krankenakte für die Studie verwendet werden
- ☐ Ich bin *nicht* mit der Verwendung meiner Krankendaten zu Studienzwecken einverstanden.

Im Rahmen der SALTO Studie zur Erforschung von der Entwicklung von Allergien infolge einer Herztransplantation werden krankheitsbezogene Daten der Studienteilnehmer gesammelt. Diese Daten sollen durch das Studienteam aus den Patientenakten erhoben werden.

Im Rahmen der Studie gehören folgende Informationen zu den Patientendaten, die aus den Krankenakten erhoben werden sollen:

- Demographische Daten (wie Geschlecht, Geburtsdatum)
- Informationen zur Grunderkrankung (Indikation HTx)
- Informationen zur Herztransplantation (wie Alter bei HTx, Verlauf, Komplikationen)
- Relevante Nebendiagnosen
- Allergiestatus
- Medikamentenanamnese

Datenschutzerklärung

Alle Ihre Angaben werden absolut vertraulich behandelt und ohne Personenbezug (pseudonymisiert) für wissenschaftliche Auswertungen verwendet. Die von Ihnen bereitgestellten Daten werden dafür mit einer zufälligen Nummer versehen. Der Code für die Zuordnung dieser Nummer zu ihren personenbezogenen Daten (Name, Vorname, Adresse) wird an der Klinik für Kinderkardiologie des Universitätsklinikums der LMU München sicher aufbewahrt. Nur Mitarbeiter der Studie haben Zugang zu diesen geschützten Informationen.

Die Teilnehmer können jederzeit Auskunft über die von Ihnen gespeicherten Daten erhalten oder die Löschung derselben anordnen.

(Eine ausführliche Aufklärung über den Datenschutz finden Sie im beiliegenden Anschreiben)

Behördlicher Datenschutzbeauftragter des Klinikums der Universität München
 Pettenkofferstr 8, 80336 München
 Tel.: 0894400-58454 | Fax: 089 4400-58452

Bei Fragen zur Studie wenden Sie sich jederzeit gerne an:
 Jenny Schlichtiger | Studienkoordination
 Klinik für Kinderkardiologie
 Universitätsklinikum der LMU München
 Marchioninistr 15, 81377 München
 Tel.: Tel. +49 (0)89 4400 -76941
 Jenny.Schlichtiger@med.uni-muenchen.de

Ich habe das Informationsmaterial und die Datenschutzerklärung gelesen.
 Hiermit erkläre ich mich damit einverstanden, dass meine Daten nur ohne Personenbezug (pseudonymisiert) und nur für wissenschaftliche Zwecke ausgewertet werden.
 Ich wurde darauf hingewiesen, dass die Teilnahme an dieser Studie freiwillig ist. Das hiermit erteilte Einverständnis kann ich jederzeit und ohne Angabe von Gründen widerrufen.

Ich bin mit der Erhebung und Verwendung persönlicher Daten und Befunddaten nach Maßgabe der Patienteninformation einverstanden.

Name des Patienten (in Druckbuchstaben)	Unterschrift des Patienten	Datum

- Erhebungsbogen medizinische Daten

ID: ____

Datenerhebung: Medizinische Daten aus Patientenakten

Patient verstorben: ☐ Ja ☐ Nein

Datenquellen: (falls vorhanden)
 - (Ursprungs-/Adress)- Datenbank
 - Brief Transplantationsprechstunde
 - Arztbrief Ambulanz
 - OP-Bericht
 - Arztbrief bei Entlassung nach Htx

I) HTx-bezogene Daten:

1) Datum der HTx: ____

2) Ort der Transplantation: ☐ LMU ☐ Anderes Transplantationszentrum

3) Handelt es sich bei 1) um einer Re-Transplantation

☐ Ja ☐ Nein

3a) Wenn ja, Datum der ersten HTx: ____

4) Hat der Patient ein weiteres transplantiertes Organ?

☐ Ja ☐ Nein

4a) wenn ja, welches?

☐ Niere ☐ Leber ☐ Anderes

4b) wenn Anderes, welches: _____

5) Wann wurde das Organ transplantiert? ____

6) Indikation HTx (meint kardiologische Vorerkrankung die zur HTx führte)

7) Wurde im Zuge der Htx eine Thymektomie durchgeführt? (OP Bericht)

☐ Ja ☐ Nein

8) Posttransplant lymphoproliferative Erkrankung?

☐ Ja ☐ Nein

8a) Wenn Ja, wann? ____

8b) Lokalisation: _____

8c) Art: _____

9) Andere Tumorerkrankungen?

☐ Ja ☐ Nein

9a) Wenn Ja, welche? _____

9b) Wann? ____

II) Anamnestische Daten

1) Datum letzter Sprechstunde: ____ . ____ . ____

2) Vorstellungsgrund:

☐ Routinekontrolle ☐ V.a Abstoßungsreaktion

3) Vorerkrankungen/Nebendiagnosen (nicht HTx assoziiert)

4) kardiale Folgeerkrankungen

☐ Rhythmusstörungen: ☐ bradykarde RS ☐ tachykarde RS

☐ art Hypertonus

☐ PHT

☐ Klappendefekt:

☐ AK:	☐ AS	☐ AI	Grad: _____
☐ MK:	☐ MS	☐ MI	Grad: _____
☐ PK:	☐ PS	☐ PI	Grad: _____
☐ TK:	☐ TS	☐ TI	Grad: _____

☐ KHK

☐ Transplantatvaskulopathie

5) Nicht- kardiale Folgeerkrankungen?

6) Sind in der Akte vorbekannte Allergien dokumentiert? ☐ Ja ☐ Nein

6a) Wenn ja, welche:

6b) Erstmanifestation: ☐ vor Htx ☐ nach Htx

6) Medikamente

6.1) Immunsuppressiva:

6.1.1) Induktion bei HTx

☐ Ja ☐ Nein

6.1.1.1) Wenn Ja, welche? ☐ ATG ☐ Basiliximab

☐ Tacrolimus	Zielspiegel: _____ ng/ml Zielspiegel in Kontrolle erreicht: Ja/nein
☐ Everolimus	Zielspiegel: _____ ng/ml Zielspiegel in Kontrolle erreicht: Ja/nein
☐ Mycophenolatmofetil	Zielspiegel: _____ ng/ml Zielspiegel in Kontrolle erreicht: Ja/nein
☐ Cyclosporin A	Zielspiegel: _____ ng/ml Zielspiegel in Kontrolle erreicht: Ja/nein
☐ Cortison	Zielspiegel: _____ ng/ml Zielspiegel in Kontrolle erreicht: Ja/nein
☐ Retuximab	Zielspiegel: _____ ng/ml Zielspiegel in Kontrolle erreicht: Ja/nein
☐ Andere	Zielspiegel: _____ ng/ml Zielspiegel in Kontrolle erreicht: Ja/nein

Wenn Andere, welche? _____

6.1.2) Plasmapherese

☐ Ja ☐ Nein

6.2) Gerinnungshemmer

☐ Antikoagulation
☐ Thrombozytenaggregationshemmer

6.3) Anti-Hypertensiva

☐ ACE-Hemmer
☐ AT1-Antagonisten
☐ Aldosteron-Antagonisten
☐ Renin-Antagonisten

6.4) Antiarrhythmika

☐ Na Kanal Blocker
☐ Beta Blocker
☐ K Kanal Blocker
☐ Ca Kanal Blocker

☐ Herzglykoside
☐ Elektrolyte (Mg^{2+})

6.5) Statine

☐ ja ☐ nein

6.6) Diuretika

☐ Thiaziddiuretika
☐ Schleifendiuretika
☐ K sparende Diuretika
☐ Aldosteronantagonisten
☐ Vasopressinantagonisten

6.5) Immunglobuline

☐ ja ☐ nein

III) Spezifische Untersuchungsbefunde

1) Körperliche Untersuchung:

- 1.1) Größe: _____ cm
1.2) Gewicht: _____ kg
1.3) RR: _____ / _____ (obere Extremität rechts)
1.4) HF: _____ /min
1.5) SpO₂: _____ %

2) Echo- Befunde:

- EF: ☐ gut/ausreichend (EF $\geq$ 45%)
☐ eingeschränkt (EF: 30-45 %)
☐ schlecht (EF < 30 %)

3) Labor:

- Eosinophile Granulozyten: ☐ absoluter Anteil erhöht ☐ normal
☐ prozentualer Anteil erhöht ☐ normal

IgE_Nachweis: ☐ pos ☐ neg ☐ nicht vorhanden

HLA-Screening: ☐ pos ☐ neg ☐ nicht vorhanden

3.3) Zu 3.1 Studiendesign: Codebuch

- Demographische Daten aus Rücklaufdatenbank

Variablenname	Kodierung
Alter	<i>Freitext</i>
Geschlecht	0 Männlich 1 Weiblich

- Neu Codierte Variablen

Ursprungsvariable	Neue Variable	Variablentransformation [SPSS Code]	Kodierung
Alter	Alter_Perzentile	IF (Alter<14) Alter_Perzentile=1. IF (Alter >13 AND Alter <27) Alter_Perzentile=2. IF (Alter >26) Alter_Perzentile=3.	1 25% P.: Unter 14 Jahren 2 25-75% P.: 14 bis 26 Jahre 3 75% P.: Über 26 Jahre
Alter	Age_cat_18	IF (Alter<18) Age_cat18=1. IF (Alter>=18) Age_cat18= 2.	1 Unter 18 Jahren 2 Über 18 Jahren

- Codebuch Fragebogen

Frage	Variablenname	Kodierung
Elternfragebogen		
Schwangerschaft und Stillzeit		
1) Wurde Ihr Kind zum errechneten Termin geboren?	TerminGeb	1 Ja 2 Nein, nach dem errechneten Termin 3 Nein, mehr als 3 Monate vor dem errechneten Termin 4 Nein, weniger als 3 Monate vor errechnetem Termin
2) Wie groß war Ihr Kind bei der Geburt?	GebGr	<i>Freitext</i>
3) Wie schwer war Ihr Kind bei der Geburt?	GebGew	<i>Freitext</i>
4) Wie wurde Ihr Kind geboren	GebMech	1 Spontangeburt 2 Kaiserschnitt
5) Wurde Ihr Kind jemals gestillt	Stillen	0 Nein 1 Ja
6) Wenn ja, wie lange wurde Ihr Kind gestillt?	Stillzeit	<i>Freitext</i>
7) Hat die Mutter während der Schwangerschaft geraucht?	SSrauchen	0 Nein 1 Ja
8) Wenn ja, wie viele Zigaretten hat die Mutter in der Schwangerschaft täglich geraucht?	AnzZigSS	<i>Freitext</i>
9) Hat die Mutter während der Schwangerschaft Medikamente eingenommen	SSmedis	0 Nein 1 Ja
10) Wenn ja, welche	welche	<i>Freitext</i>
Familiäres Umfeld		
11) Wie viele Geschwister hat Ihr Kind	AnzGeschw	<i>Freitext</i>
12) Wie viele Personen wohnen aktuell in Ihrem Haushalt	aktPersHH	<i>Freitext</i>
13) Wie viele Personen lebten während dem ersten Lebensjahr zusammen mit dem Kind in einem Haushalt?	@1LjPersHH	<i>Freitext</i>
14) Ist Ihr Kind auf einem Bauernhof aufgewachsen/wächst aktuell auf einem Bauernhof aus?	Bauernhof	0 Nein 1 Ja, aktuell 2 Ja, hat regelm

15) Hat Ihr Kind im Alter von 0-6 Jahren regelmäßig Zeit auf einem Bauernhof verbracht/verbringt aktuell regelmäßig Zeit auf einem Bauernhof?	<i>regelmBhbis6</i>	0 Nein 1 Ja, aktuell 2 Ja, hat regelm
16) Wird in der Wohnung, in der Ihr Kind aktuell lebt geraucht?	<i>aktWhgRauchen</i>	0 Nein 1 Ja
17) Wurde in der Wohnung, in der Ihr Kind in der Vergangenheit lebte geraucht?	<i>vghWhgRauchen</i>	0 Nein 1 Ja
18) Wenn ja, wie lange?	<i>wielange</i>	<i>Freitext</i>
19) Hat Ihr Kind eine Betreuungseinrichtung besucht/ besucht es aktuell?	<i>Betreuung</i>	0 Nein 1 Ja
20) Welche Schule besucht Ihr Kind aktuell?	<i>aktSchule</i>	0 Geht noch nicht zur Schule 1 Grundschule 2 Hauptschule 3 Realschule 4 Gymnasium 5 Förderschule 6 Andere
Familienanamnese		
21) Leidet ein Familienangehöriger an Allergien?	<i>FamAllergien</i>	0 Nein 1 Ja, Vater 2 Ja, Mutter 3 Ja, Beide 4 Weiß nicht 5 Andere
22) Wenn ja, welche Allergie?	<i>welcheAllerg_Fam</i>	<i>Freitext</i>
23) Leidet jemand in der Familie unter Asthma?	<i>FamAsthma</i>	0 Nein 1 Ja, Vater 2 Ja, Mutter 3 Ja, Beide 4 Weiß nicht 5 Andere
24) Was ist der höchste Schulabschluss der Mutter?	<i>AbschlMut</i>	0 Kein Abschluss 1 Grundschule 2 Hauptschule 3 Realschule 4 Gymnasium 5 Universität 6 Andere
25) Was ist der höchste Schulabschluss des Vaters?	<i>AbschlVat</i>	0 Kein Abschluss 1 Grundschule 2 Hauptschule 3 Realschule 4 Gymnasium 5 Universität 6 Andere
26) Durch wen wurde der Fragebogen ausgefüllt?	<i>PerFB</i>	1 Patient 2 Mutter des Patienten 3 Vater des Patienten 4 Andere
Allergiefragebogen		
1) Wurde bei Ihrem Kind jemals eine Allergie durch einen Arzt diagnostiziert?	<i>AllergDiag</i>	0 Nein 1 Ja
Wenn ja, welche?	<i>WelcheAllerg</i>	<i>Freitext</i>
Lag die Allergie bereits vor der Herztransplantation vor?	<i>AllergHTx</i>	0 Nein 1 Ja
Wenn nein, wann sind die ersten allergischen Symptome aufgetaucht?	<i>AllergSympHTx</i>	<i>Freitext</i>
2) Wurde bei Ihrem Kind jemals allergisches Asthma durch einen Arzt diagnostiziert?	<i>AsthDiag</i>	0 Nein 1 Ja
Wenn ja, lag das allergische Asthma bereits vor der Herztransplantation vor?	<i>AsthHTx</i>	0 Nein 1 Ja
Wenn nein, wann sind die ersten allergischen Symptome aufgetaucht?	<i>AsthSympHTx</i>	<i>Freitext</i>
3) Wurde bei Ihrem Kind jemals allergischer Heuschnupfen durch den Arzt diagnostiziert?	<i>RhinDiag</i>	0 Nein 1 Ja
Wenn ja, welche?	<i>WelcheRhin</i>	<i>Freitext</i>

Lag die Allergie bereits vor der Herztransplantation vor?	<i>RhinHTx</i>	<i>0 Nein 1 Ja</i>
Wenn nein, wann sind die ersten allergischen Symptome aufgetaucht?	<i>RhinSymptHTx</i>	<i>Freitext</i>
4) Wurde bei Ihrem Kind jemals eine allergische Hautkrankheit diagnostiziert?	<i>DermatDiag</i>	<i>0 Nein 1 Ja</i>
Wenn ja, welche?	<i>WelcheDermat</i>	<i>Freitext</i>
Lag die Allergie bereits vor der Herztransplantation vor?	<i>DermatHTx</i>	<i>0 Nein 1 Ja</i>
Wenn nein, wann sind die ersten allergischen Symptome aufgetaucht?	<i>DermatSymptHTx</i>	<i>Freitext</i>
5) Wurde bei Ihrem Kind jemals eine Nahrungsmittelunverträglichkeit/-allergie durch einen Arzt diagnostiziert?	<i>NahrDiag</i>	<i>0 Nein 1 Ja</i>
Wenn ja, welche?	<i>WelcheNahr</i>	<i>Freitext</i>
Lag die Allergie bereits vor der Herztransplantation vor?	<i>NahrHTx</i>	<i>0 Nein 1 Ja</i>
Wenn nein, wann sind die ersten allergischen Symptome aufgetaucht?	<i>NahrSymptHTx</i>	<i>Freitext</i>
6) Wurde bei Ihrem Kind jemals eine Medikamentenallergie durch einen Arzt diagnostiziert?	<i>MedikDiag</i>	<i>0 Nein 1 Ja</i>
Wenn ja, welche?	<i>WelcheMedik</i>	<i>Freitext</i>
Lag die Allergie bereits vor der Herztransplantation vor?	<i>MedikHTx</i>	<i>0 Nein 1 Ja</i>
Wenn nein, wann sind die ersten allergischen Symptome aufgetaucht?	<i>MedikSymptHTx</i>	<i>Freitext</i>

- Neu Codierte Variablen

Ursprungsvariable	Neue Variable	Variablentransformation [SPSS Code]	Kodierung
TerminGeb	GebTerm_Rec	IF (TerminGeb=1) GebTerm_Rec=1. IF (TerminGeb=2) GebTerm_Rec=2. IF (TerminGeb>2) GebTerm_Rec=3.	1 Termingerecht 2 zu spät 3 Termingerech
AnzGeschw	AnzGeschw_kat	IF (AnzGeschw=0) AnzGeschw_kat=1. IF (AnzGeschw=1) AnzGeschw_kat=2. IF (AnzGeschw>1) AnzGeschw_kat=3.	1 keine Geschwister 2 Geschwisterkind 3 Mehr als 1 Geschwisterkind
aktPersHH	AnzPersHH_kat	IF (aktPersHH<4) AnzPersHH_kat=1. IF (aktPersHH>3) AnzPersHH_kat=2.	1 kleiner gleich 3 2 mehr als 3
@1LjPersHH	LjPersHH_kat	IF (@1LjPersHH<4) LjPersHH_kat=1. IF (@1LjPersHH>3) LjPersHH_kat=2.	1 kleiner gleich 3 2 mehr als 3
Bauernhof	Bauernhof_rec	IF (Bauernhof=0) Bauernhof_rec=0. IF (Bauernhof>0) Bauernhof_rec=1.	0 Nein 1 Ja
Betreuung	Betreuung_rec	IF (Betreuung=0) Betreuung_rec=0. IF (Betreuung>0) Betreuung_rec=1.	0 Nein 1 Ja
FamAllergien	FamAllergien_rec	IF (FamAllergien=0) FamAllergien_rec=0. IF (FamAllergien>0) FamAllergien_rec=1.	0 Nein 1 Ja
FamAsthma	FamAsthma_rec	IF (FamAsthma=0) FamAsthma_rec=0. IF (FamAsthma>0) FamAsthma_rec=1.	0 Nein 1 Ja
FamAllergien_rec FamAsthma_rec	FamAnamnAllerg	IF (FamAllergien_rec=1 OR FamAsthma_rec=1) FamAnamnAllerg=1. IF (FamAllergien_rec=0 AND FamAsthma_rec=0) FamAnamnAllerg=0.	0 negative Familienanamnese 1 positive Familienanamnese
AbschlVat AbschlMut	MergeAbschl	IF (AbschlMut_rec > AbschlVat_rec) mergeAbschl=AbschlMut_rec. IF (AbschlMut_rec < AbschlVat_rec) mergeAbschl=AbschlVat_rec. IF (AbschlMut_rec = AbschlVat_rec) mergeAbschl=AbschlVat_rec.	0 Kein Abschluss 1 Grundschule 2 Hauptschule 3 Realschule 4 Gymnasium 5 Universität
MergeAbschl	Sozio-ökonomischer Status (SES)	IF (mergeAbschl<3) SES=1. IF (mergeAbschl=3) SES=2. IF (mergeAbschl>3) SES=3.	1 niedriger SES 2 mittlerer SES 3 hoher SES
AsthDiag RhinDiag DermatDiag NahrDiag MedikDiag	Allerg_cont	IF (AsthDiag=1 OR RhinDiag=1 OR DematDiag=1 OR NahrDiag=1 OR MedikDiag=1) Allerg_cont=1. IF (AsthDiag=0 AND RhinDiag=0 AND DematDiag=0 AND NahrDiag=0 AND MedikDiag=0) Allerg_cont=0.	0 Nein 1 Ja
AllergDiag Allerg_cont	Allergie_Cases	IF (AllergDiag=1 OR Allerg_cont=1) Allergie_Cases=1. IF (AllergDiag=0 AND Allerg_cont=0) Allergie_Cases=0.	0 Keine Allergien 1 Allergien

<i>Allerg_Cases_Htx</i> <i>Allergie_Cases</i>	<i>AllergHtx_vs_NonAllerg</i>	If (Allerg_Cases_Htx=1) AllergHtx_vs_NonAllerg=1. If (Allergie_Cases=0) AllergHtx_vs_NonAllerg=0. IF (Allerg_Cases_Htx=0) AllergHtx_vs_NonAllerg=99.	1 Allergien nach Htx 0 Keine Allergien 99 Allergien vor Htx
<i>Asth_HTx</i> <i>RhinHTx</i> <i>DermatHTx</i> <i>NahrHTx</i> <i>MedikHTx</i>	<i>Allerg_Htx_cont</i>	IF (AsthHTx=1 OR RhinHTx=1 OR DermatHTx=1 OR NahrHTx=1 OR MedikHTx=1) Allerg_Htx_cont=1. IF (AsthHTx=0 AND RhinHTx=0 AND DermatHTx=0 AND NahrHTx=0 AND MedikHTx=0) OR ((AsthHTx=0 AND RhinHTx=99 AND DermatHTx=99 AND NahrHTx=99 AND MedikHTx=99) OR (AsthHTx=0 AND RhinHTx=0 AND DermatHTx=99 AND NahrHTx=99 AND MedikHTx=99) OR (AsthHTx=0 AND RhinHTx=99 AND DermatHTx=0 AND NahrHTx=99 AND MedikHTx=99) OR (AsthHTx=0 AND RhinHTx=99 AND DermatHTx=99 AND NahrHTx=0 AND MedikHTx=99) OR (AsthHTx=0 AND RhinHTx=99 AND DermatHTx=99 AND NahrHTx=99 AND MedikHTx=0) OR (AsthHTx=0 AND RhinHTx=0 AND DermatHTx=0 AND NahrHTx=99 AND MedikHTx=99) OR (AsthHTx=0 AND RhinHTx=0 AND DermatHTx=99 AND NahrHTx=0 AND MedikHTx=99) OR (AsthHTx=0 AND RhinHTx=0 AND DermatHTx=99 AND NahrHTx=99 AND MedikHTx=0) OR (AsthHTx=0 AND RhinHTx=99 AND DermatHTx=0 AND NahrHTx=0 AND MedikHTx=99) OR (AsthHTx=0 AND RhinHTx=99 AND DermatHTx=0 AND NahrHTx=99 AND MedikHTx=0) OR (AsthHTx=0 AND RhinHTx=0 AND DermatHTx=99 AND NahrHTx=0 AND MedikHTx=0) OR (AsthHTx=0 AND RhinHTx=99 AND DermatHTx=0 AND NahrHTx=0 AND MedikHTx=0) OR (AsthHTx=99 AND RhinHTx=0 AND DermatHTx=99 AND NahrHTx=99 AND MedikHTx=99) OR (AsthHTx=99 AND RhinHTx=0 AND DermatHTx=0 AND NahrHTx=99 AND MedikHTx=99) OR (AsthHTx=99 AND RhinHTx=0 AND DermatHTx=99 AND NahrHTx=0 AND MedikHTx=99) OR (AsthHTx=99 AND RhinHTx=0 AND DermatHTx=99 AND NahrHTx=99 AND MedikHTx=0) OR (AsthHTx=99 AND RhinHTx=0 AND DermatHTx=0 AND NahrHTx=0 AND MedikHTx=99) OR (AsthHTx=99 AND RhinHTx=0 AND DermatHTx=0 AND NahrHTx=99 AND MedikHTx=0)	0 Nein 1 Ja

		OR (AsthHTx=99 AND RhinHTx=0 AND DermatHTx=0 AND NahrHTx=0 AND MedikHTx=0) OR (AsthHTx=99 AND RhinHTx=99 AND DermatHTx=0 AND NahrHTx=99 AND MedikHTx=99) OR (AsthHTx=99 AND RhinHTx=99 AND DermatHTx=0 AND NahrHTx=0 AND MedikHTx=99) OR (AsthHTx=99 AND RhinHTx=99 AND DermatHTx=0 AND NahrHTx=99 AND MedikHTx=0) OR (AsthHTx=99 AND RhinHTx=99 AND DermatHTx=0 AND NahrHTx=0 AND MedikHTx=0) OR (AsthHTx=99 AND RhinHTx=99 AND DermatHTx=99 AND NahrHTx=0 AND MedikHTx=99) OR (AsthHTx=99 AND RhinHTx=99 AND DermatHTx=99 AND NahrHTx=0 AND MedikHTx=0) OR (AsthHTx=99 AND RhinHTx=99 AND DermatHTx=99 AND NahrHTx=99 AND MedikHTx=0)) Allerg_Htx_cont=0.	
AllergHTx Allerg_Htx_cont	Allerg_Cases_Htx	IF (AllergHTx=1 OR Allerg_Htx_cont=1) Allerg_Cases_Htx=1. IF (AllergHTx=0 AND Allerg_Htx_cont=0) OR ((AllergHTx=0 AND Allerg_Htx_cont=99) OR (AllergHTx=99 AND Allerg_Htx_cont=0)) Allerg_Cases_Htx=0.	0 Nein 1 Ja
Allergie_Cases AsthDiag RhinDiag DermatDiag NahrDiag MedikDiag	Allerg_rec	IF (Allergie_Cases=0 AND AsthDiag=0 AND RhinDiag=0 AND DematDiag=0 AND NahrDiag=0 AND MedikDiag=0) Allerg_rec=0. IF (AsthDiag=1) Allerg_rec=1. IF (RhinDiag=1) Allerg_rec=2. IF (DermatDiag=1) Allerg_rec=3. IF (NahrDiag=1) Allerg_rec=4. IF (MedikDiag=1) Allerg_rec=5. IF (AsthDiag=1 AND RhinDiag=1 AND DematDiag=0 AND NahrDiag=0 AND MedikDiag=0) Allerg_rec=6. IF (AsthDiag=1 AND RhinDiag=0 AND DematDiag=1 AND NahrDiag=0 AND MedikDiag=0) Allerg_rec=7. IF (AsthDiag=1 AND RhinDiag=0 AND DematDiag=0 AND NahrDiag=1 AND MedikDiag=0) Allerg_rec=8. IF (AsthDiag=1 AND RhinDiag=0 AND DematDiag=0 AND NahrDiag=0 AND MedikDiag=1) Allerg_rec=9. IF (AsthDiag=0 AND RhinDiag=1 AND DematDiag=1 AND NahrDiag=0 AND MedikDiag=0) Allerg_rec=10. IF (AsthDiag=0 AND RhinDiag=1 AND DematDiag=0 AND NahrDiag=1 AND MedikDiag=0) Allerg_rec=11. IF (AsthDiag=0 AND RhinDiag=1 AND DematDiag=0 AND NahrDiag=0 AND MedikDiag=1) Allerg_rec=12. IF (AsthDiag=0 AND RhinDiag=0 AND DematDiag=1 AND NahrDiag=1 AND MedikDiag=0) Allerg_rec=13. IF (AsthDiag=0 AND RhinDiag=0 AND DematDiag=1 AND NahrDiag=0	0 keine 1 nur Asthma 2 nur Rhinitis 3 nur Dermatitis 4 nur Nahrung 5 nur Medikamente 6 Asthma&Rhinitis 7 Asthma&Dermatitis 8 Asthma&Nahrung 9 Asthma&Medikamente 10 Rhinitis&Dermatitis 11 Rhinitis&Nahrung 12 Rhinitis&Medikamente 13 Dermatitis&Nahrung 14 Dermatitis&Medikamente 15 Nahrung&Medikamente 16 Allergie ohne Angabe welche Art

		AND MedikDiag=1) Allerg_rec=14. IF (AsthDiag=0 AND RhinDiag=0 AND DematDiag=0 AND NahrDiag=1 AND MedikDiag=1) Allerg_rec=15. IF (Allergie_Cases=1 AND AsthDiag=0 AND RhinDiag=0 AND DematDiag=0 AND NahrDiag=0 AND MedikDiag=0) Allerg_rec=16.	
--	--	---	--

- Codebuch medizinischer Erhebungsbogen

Frage	Variablenname	Kodierung
HTx bezogene Daten		
1) Datum der Htx	<i>Date_Htx</i>	<i>Freitext</i>
2) Ort der Transplantation	<i>Loc_Htx</i>	1 LMU 2 Andere
3) Handelt es sich bei 1) um eine Re-Transplantation?	<i>Re_Htx</i>	0 Nein 1 Ja
3a) Wenn ja, Datum der ersten Htx	<i>Re_Htx_date</i>	<i>Freitext</i>
4) Hat der Patient ein weiteres transplantiertes Organ?	<i>Other_tx</i>	0 Nein 1 Ja
4a) Wenn ja, welches?	<i>Other_tx_Organ</i>	1 Niere 2 Leber 3 Other
4b) Wenn „Anderes“, welches?	<i>Other_tx_txt</i>	<i>Freitext</i>
5) Wann wurde das Organ transplantiert?	<i>Other_tx_date</i>	<i>Freitext</i>
6) Indikation Htx	<i>Ind_Htx</i>	<i>Freitext</i>
7) Wurde im Zuge der HTx eine Thymektomie durchgeführt?	<i>Htx_Thym</i>	0 Nein 1 Ja
8) Posttransplantat lymphoproliferative Erkrankung	<i>PTLD</i>	0 Nein 1 Ja
8a) Wenn ja, wann?	<i>PTLD_date</i>	<i>Freitext</i>
8b) Lokalisation	<i>PTLD_loc</i>	<i>Freitext</i>
8c) Art	<i>PTLD_Art</i>	<i>Freitext</i>
9) Andere Tumorerkrankungen	<i>Malig</i>	0 Nein 1 Ja
9a) Wenn ja, welche?	<i>Malig_Art</i>	<i>Freitext</i>
9b) Wann?	<i>Malig_time</i>	<i>Freitext</i>
Anamnestiche Daten		
1) Datum der letzten Sprechstunde	<i>Last_Sprechstd</i>	<i>Freitext</i>
2) Vorstellungsgrund	<i>Vorstellungsgrund</i>	1 Routine 2 Notfall
3) Vorerkrankungen /Nebendiagnosen (nicht Htx assoziiert)	<i>VE_nonHTx</i>	<i>Freitext</i>
4) Kardiale Vorerkrankungen Rhythmusstörung Bradykarde RS Tachykarde RS Arterieller Hypertonus Pulmonaler Hypertonus Klappendefekte Aortenklappe: Stenose / Insuffizienz Grad Mitralklappe: Stenose / Insuffizienz Grad Pulmonalklappe: Stenose / Insuffizienz Grad Trikuspidalklappe: Stenose / Insuffizienz Grad	<i>RS</i> <i>bradyRS</i> <i>tachyRS</i> <i>aHT</i> <i>PHT</i> <i>Klappendef</i> <i>AK: AS / AI</i> <i>AK_Grad</i> <i>MK: MS / MI</i> <i>MK_Grad</i> <i>PK: PS / PI</i> <i>PK_Grad</i> <i>TK: TS / TI</i> <i>TK_Grad</i>	0 Nein 1 Ja

KHK	KHK	
Vaskulopathie Grad	Vasc Vasc_Grad	
5) Nicht-kardiale Folgeerkrankungen	VE_nonKard	Freitext
6) Sind in der Akte vorbekannte Allergien dokumentiert?	VE_Allergie	0 Nein 1 Ja
6a) Wenn ja, welche?	VE_Allergie_Art	Freitext
6b) Erstmanifestation	VE_Allergie_date	Freitext
7) Medikamente 7.1) Immunsuppressiva Tacrolimus Everolimus Mycophenolatmophetil Cyclosporin A Cortison Retuximab Andere	Tacrolimus Everolimus MPM CycA Cortison Retuximab Andere	0 Nein 1 Ja
Wenn Andere, welche?	Others_Art	Freitext
7.2) Gerinnungshemmer Antikoagulation Thrombozytenaggregationshemmer	Antikoag Thrombagreham	0 Nein 1 Ja
7.3) Anti-Hypertensiva ACE Hemmer AT1 Antagonisten Aldosteron Antagonisten Renin Antagonisten	ACEHEmmer AT1Antag AldosteronAntag ReninAntag	0 Nein 1 Ja
7.4) Antiarrhythmika Natriumkanal-Anatagnosten Beta Blocker Kaliumkanal Antagonisten Calciumkanal Antagonisten Herzglycoside Elektrolyte (Mg2+)	Na Beta K Ca Herzglycoside Elektrolyt	0 Nein 1 Ja
7.5) Statine	Statine	0 Nein 1 Ja
7.6) Diuretika Thiaziddiuretika Schleifendiuretika Kalium sparende Diuretika Aldosteron Antagonisten Vasopressin Antagonisten	Thiaziddiur Scheifendiur Kspr Aldosteronantag_ Vasopressinanata	0 Nein 1 Ja
7.7.) Immunglobuline	Immunglob	0 Nein 1 Ja
Spezifische Untersuchungsbefunde		
1) Körperliche Untersuchung Größe Gewicht RR HF SpO2	Größe Gewicht RR_sys/RR_dias HF SpO2	Freitext
2) Echo Befunde (Ejektionsfraktion)	EF	1 EF: >=45% 2 EF: 30-45% 3 EF: <30%
3) Laborbefunde Eosinophile Granulozyten Absoluter Anteil Prozentualer Anteil IgE Nachweis HLA Screening	EosinophGran_abs Eosinoph_Granproz IgE HLA	0 normal 1 erhöht 0 negativ 1 positiv

- Neu Codierte Variablen

Ursprungsvariable	Neue Variable	Variablentransformation [SPSS Code]	Kodierung
	<i>BMI_per_U18</i>	Berechnung Perzentile aus Größe Gewicht und Alter entsprechend (69)	<i>Freitext</i>
	<i>BMI_kat_U18</i> <i>=BMI</i> <i>Kinder/Jugendliche</i>	Kategorisierung entsprechend der Perzentile nach (69)	1 Untergewicht 2 Normalgewicht 3 Übergewicht 4 Adipositas 5 Extreme Adipositas
<i>Gewicht</i> <i>Größe</i>	<i>BMI</i>	COMPUTE BMI=Gewicht / ((Größe/100)*(Größe/100)). EXECUTE.	<i>Freitext</i>
<i>BMI</i>	<i>BMI_rec</i> <i>= BMI</i> <i>Erwachsene</i>	IF (BMI < 18.5) BMI_rec=1. IF (BMI>=18.5 AND BMI<25) BMI_rec=2. IF (BMI>=25 AND BMI<30) BMI_rec=3. IF (BMI>=30 AND BMI<35) BMI_rec=4. IF (BMI>=35 AND BMI<40) BMI_rec=5. IF (BMI>=40) BMI_rec=6. EXECUTE. Kategorisierung nach WHO (70)	1 Untergewicht 2 Normalgewicht 3 Übergewicht/Präadipositas 4 Adipositas Grad 1 5 Adipositas Grad 2 6 Adipositas Grad 3
<i>Age_cat</i> <i>BMI Gesamt</i>	<i>BMI_Gesamt</i>	IF (Age_cat18=1) BMI_Gesamt=BMI_kat_U18. IF (Age_cat18=2) BMI_Gesamt=BMI_rec.	1 Untergewicht 2 Normalgewicht 3 Übergewicht/Präadipositas 4 Adipositas Grad 1 5 Adipositas Grad 2 6 Adipositas Grad 3
<i>Ind_Htx</i>	<i>Ind_Htx_rec</i>	IF (Ind_Htx= "DCM" OR Ind_Htx="NonCompCardiomyopathie" OR Ind_Htx="NonCompCardiomyopathie (Barth Syndrom)" OR Ind_Htx="RCM" OR Ind_Htx="RHCM" OR Ind_Htx="arhythmogene familiäre Kardiomyopathie" OR Ind_Htx= "DCM mit sek PHT") Ind_Htx_rec=1. IF (Ind_Htx= "Shone-Komplex" OR Ind_Htx="1) HLHS, 2) HOCM, MI" OR Ind_Htx="HLHS – PHT, kritische Aortenstenose, MI, TI" OR Ind_Htx="HLHS bei Heterotaxiesyndrom" OR Ind_Htx="DORV" OR Ind_Htx="TGA mit großem VSD unf Ebstein Anomalie") Ind_Htx_rec= 2. IF (Ind_Htx= "prim PHT" OR Ind_Htx= "Lungenhypoplasie, persist PHT" OR Ind_Htx= "Kawasaki Syndrom" OR Ind_Htx= "Kawasaki – Koronaraneurysma mit MI") Ind_Htx_rec=3.	1 Kardiomyopathie 2 Angeborener Herzfehler 3 Sonstiges
<i>bradyRS</i> <i>tachyRS</i>	<i>RS_Art</i>	IF (badyRX=1) RS_Art=1. IF (tachyRS=1) RS_Art=2.	1 Bradykarde RS 2 Tachykarde RS
	<i>Med_Immunsup</i>	IF (Tacrolimus=1 AND Everolimus=0 AND Mycophenolatmofetil=0 AND CycA=0 AND Cortison=0 AND Retuximab=0 AND Others=0) Med_Immunsup=1. IF (Tacrolimus=0 AND Everolimus=1 AND Mycophenolatmofetil=0 AND CycA=0 AND Cortison=0 AND Retuximab=0 AND Others=0) Med_Immunsup=2. IF (Tacrolimus=0 AND Everolimus=0 AND Mycophenolatmofetil=1 AND CycA=0 AND Cortison=0 AND Retuximab=0 AND Others=0) Med_Immunsup=3. IF (Tacrolimus=0 AND Everolimus=0 AND Mycophenolatmofetil=0 AND CycA=1 AND Cortison=0 AND Others=0) Med_Immunsup=4.	1 nur Tacrolimus 2 nur Everolimus 3 nur MPM 4 nur CycA 5 nur Cortison 6 nur Retuximab 7 nur Other 8 Tacrolimus & Everolimus 9 Tacrolimus & MPM 10 Tacrolimus & CycA 11 Tacrolimus & Cortison 12 Tacrolimus & Retuximab 13 Tacrolimus & Other 14 Everolimus & MPM 15 Everolimus & CycA 16 Everolimus & Cortison 17 Everolimus & Retuximab 18 Everolimus & Others

		Retuximab=0 AND Others=0) Med_Immunusup=4. IF (Tacrolimus=0 AND Everolimus=0 AND Mycophenolatmofetil=0 AND CycA=0 AND Cortison=1 AND Retuximab=0 AND Others=0) Med_Immunusup=5. IF (Tacrolimus=0 AND Everolimus=0 AND Mycophenolatmofetil=0 AND CycA=0 AND Cortison=0 AND Retuximab=1 AND Others=0) Med_Immunusup=6. IF (Tacrolimus=0 AND Everolimus=0 AND Mycophenolatmofetil=0 AND CycA=0 AND Cortison=0 AND Retuximab=0 AND Others=1) Med_Immunusup=7. IF (Tacrolimus=1 AND Everolimus=1 AND Mycophenolatmofetil=0 AND CycA=0 AND Cortison=0 AND Retuximab=0 AND Others=0) Med_Immunusup=8. IF (Tacrolimus=1 AND Everolimus=0 AND Mycophenolatmofetil=1 AND CycA=0 AND Cortison=0 AND Retuximab=0 AND Others=0) Med_Immunusup=9. IF (Tacrolimus=1 AND Everolimus=0 AND Mycophenolatmofetil=0 AND CycA=1 AND Cortison=0 AND Retuximab=0 AND Others=0) Med_Immunusup=10. IF (Tacrolimus=1 AND Everolimus=0 AND Mycophenolatmofetil=0 AND CycA=0 AND Cortison=1 AND Retuximab=0 AND Others=0) Med_Immunusup=11. IF (Tacrolimus=1 AND Everolimus=0 AND Mycophenolatmofetil=0 AND CycA=0 AND Cortison=0 AND Retuximab=1 AND Others=0) Med_Immunusup=12. IF (Tacrolimus=1 AND Everolimus=0 AND Mycophenolatmofetil=0 AND CycA=0 AND Cortison=0 AND Retuximab=0 AND Others=1) Med_Immunusup=13. IF (Tacrolimus=0 AND Everolimus=1 AND Mycophenolatmofetil=1 AND CycA=0 AND Cortison=0 AND Retuximab=0 AND Others=0) Med_Immunusup=14. IF (Tacrolimus=0 AND Everolimus=1 AND Mycophenolatmofetil=0 AND CycA=1 AND Cortison=0 AND Retuximab=0 AND Others=0) Med_Immunusup=15. IF (Tacrolimus=0 AND Everolimus=1 AND Mycophenolatmofetil=0 AND CycA=0 AND Cortison=1 AND Retuximab=0 AND Others=0) Med_Immunusup=16. IF (Tacrolimus=0 AND Everolimus=1 AND Mycophenolatmofetil=0 AND CycA=0 AND Cortison=0 AND Retuximab=1 AND Others=0) Med_Immunusup=17. IF (Tacrolimus=0 AND Everolimus=1 AND Mycophenolatmofetil=0 AND CycA=0 AND Cortison=0 AND Retuximab=0 AND Others=1) Med_Immunusup=18.	19 MPM & CycA 20 MPM & Cortison 21 MPM & Retuximab 22 MPM & Others 23 CycA & Cortison 24 CycA & Retuximab 25 CycA & Others 26 Cortison & Retuximab 27 Cortison & Others 28 Retuximab & Others 29 Tacrolimus & Cortison & Others 30 Tacrolimus & Everolimus & Cortison 31 Tacrolimus & Everolimus & MPM 32 Tacrolimus & MPM & Cortison 33 Everolimus & MPM & Cortison
--	--	---	--

		IF (Tacrolimus=0 AND Everolimus=0 AND Mycophenolatmofetil=1 AND CycA=1 AND Cortison=0 AND Retuximab=0 AND Others=0) Med_Immunsup=19. IF (Tacrolimus=0 AND Everolimus=0 AND Mycophenolatmofetil=1 AND CycA=0 AND Cortison=1 AND Retuximab=0 AND Others=0) Med_Immunsup=20. IF (Tacrolimus=0 AND Everolimus=0 AND Mycophenolatmofetil=1 AND CycA=0 AND Cortison=0 AND Retuximab=1 AND Others=0) Med_Immunsup=21. IF (Tacrolimus=0 AND Everolimus=0 AND Mycophenolatmofetil=1 AND CycA=0 AND Cortison=0 AND Retuximab=0 AND Others=1) Med_Immunsup=22. IF (Tacrolimus=0 AND Everolimus=0 AND Mycophenolatmofetil=0 AND CycA=1 AND Cortison=1 AND Retuximab=0 AND Others=0) Med_Immunsup=23. IF (Tacrolimus=0 AND Everolimus=0 AND Mycophenolatmofetil=0 AND CycA=1 AND Cortison=0 AND Retuximab=1 AND Others=0) Med_Immunsup=24. IF (Tacrolimus=0 AND Everolimus=0 AND Mycophenolatmofetil=0 AND CycA=1 AND Cortison=0 AND Retuximab=0 AND Others=1) Med_Immunsup=25. IF (Tacrolimus=0 AND Everolimus=0 AND Mycophenolatmofetil=0 AND CycA=0 AND Cortison=1 AND Retuximab=1 AND Others=0) Med_Immunsup=26. IF (Tacrolimus=0 AND Everolimus=0 AND Mycophenolatmofetil=0 AND CycA=0 AND Cortison=1 AND Retuximab=0 AND Others=1) Med_Immunsup=27. IF (Tacrolimus=0 AND Everolimus=0 AND Mycophenolatmofetil=0 AND CycA=0 AND Cortison=0 AND Retuximab=1 AND Others=1) Med_Immunsup=28. IF (Tacrolimus=1 AND Everolimus=0 AND Mycophenolatmofetil=0 AND CycA=0 AND Cortison=1 AND Retuximab=0 AND Others=1) Med_Immunsup=29. IF (Tacrolimus=1 AND Everolimus=1 AND Mycophenolatmofetil=0 AND CycA=0 AND Cortison=1 AND Retuximab=0 AND Others=0) Med_Immunsup=30. IF (Tacrolimus=1 AND Everolimus=1 AND Mycophenolatmofetil=1 AND CycA=0 AND Cortison=0 AND Retuximab=0 AND Others=0) Med_Immunsup=31. IF (Tacrolimus=1 AND Everolimus=0 AND Mycophenolatmofetil=1 AND CycA=0 AND Cortison=1 AND Retuximab=0 AND Others=0) Med_Immunsup=32.	
--	--	---	--

		IF (Tacrolimus=0 AND Everolimus=1 AND Mycophenolatmofetil=1 AND CycA=0 AND Cortison=1 AND Retuximab=0 AND Others=0) Med_Immunsup=33.	
Med_Immunsup	Immunsup_corr	IF (Med_Immunsup=8) Immunsup_corr=1. IF (Med_Immunsup=9) Immunsup_corr=2. IF (Med_Immunsup=11) Immunsup_corr=3. IF (Med_Immunsup=13) Immunsup_corr=4. IF (Med_Immunsup=14) Immunsup_corr=5. IF (Med_Immunsup=15) Immunsup_corr=6. IF (Med_Immunsup=19) Immunsup_corr=7. IF (Med_Immunsup=29) Immunsup_corr=8. IF (Med_Immunsup=30) Immunsup_corr=9. IF (Med_Immunsup=31) Immunsup_corr=10. IF (Med_Immunsup=32) Immunsup_corr=11. IF (Med_Immunsup=33) Immunsup_corr=12.	1 'Tacrolimus & Everolimus' 2 'Tacrolimus & MPM' 3 'Tacrolimus & Cortison' 4 'Tacrolimus & Other' 5 'Everolimus & MPM' 6 'Everolimus & CycA' 7 'MPM & CycA' 8 'Tacrolimus & Cortison & Others' 9 'Tacrolimus & Everolimus & Cortison' 10 'Tacrolimus & Everolimus & MPM' 11 'Tacrolimus & MPM & Cortison' 12 'Everolimus & MPM & Cortison'.
Antikoag Thromaghem	Gerinnungshem	IF (Antikoag=1 OR Thrombagrhem=1) Gerinnungshem=1. IF (Antikoag=0 AND Thrombagrhem=0) Gerinnungshem=0.	0 Nein 1 Ja
ACEHemmer AT1Antag AldosteronAntag Reninanatag Ca	Antihyp	IF (ACEHemmer=1 OR AT1Antag=1 OR AldosteronAntag=1 OR Reninantag=1 OR Ca=1) Antihyp=1. IF (ACEHemmer=0 AND AT1Antag=0 AND AldosteronAntag=0 AND Reninantag=0 AND Ca=0) Antihyp=0.	0 Nein 1 Ja
Na Beta K Herzglycoside Elektrolyt	Antiarrhyt	IF (Na=1 OR Beta=1 OR K=1 OR Herzglycoside=1 OR Elektrolyt=1) Antiarrhyt=1. IF (Na=0 AND Beta=0 AND K=0 AND Herzglycoside=0 AND Elektrolyt=0) Antiarrhyt=0.	0 Nein 1 Ja
Thiaziddiur Schleifendiur Kspr Vasopressinantag	Diur	IF (Thiaziddiur=1 OR Schleidendiur=1 OR Kspr=1 OR Aldosteronantag_A=1 OR Vasopressinantag=1) Diur=1. IF (Thiaziddiur=0 AND Schleidendiur=0 AND Kspr=0 AND Aldosteronantag_A=0 AND Vasopressinantag=0) Diur=0.	0 Nein 1 Ja
PTLD NI Vasc	Kompli-kationen	IF (PTLD=1 OR FE_NI=1 OR Vasc=1) Komplikation=1. IF (PTLD=0 AND FE_NI=0 AND Vasc=0) Komplikation=0.	0 Nein 1 Ja
RS Arthyp PHT	Folge- erkrankungen	IF (RS=1 OR arthyp=1 OR PHT=1) Folgeerkrankung=1. IF (RS=0 AND arthyp=0 AND PHT=0) Folgeerkrankung=0.	0 Nein 1 Ja
Alter Hty_time	Age_Htx	COMPUTE Age_Htx=Alter - Htx_time. EXECUTE.	
Age_Htx	Age_Htx_kat	IF (Age_Htx<=1) Age_Htx_kat=1. IF (Age_Htx>1 AND Age_Htx<=6) Age_Htx_kat=2. IF (Age_Htx>6 AND Age_Htx<=12) Age_Htx_kat=3. IF (Age_Htx>12 AND Age_Htx<=17) Age_Htx_kat=4. IF (Age_Htx>=18) Age_Htx_kat=5.	1 Im 1. Lj 2 2 bis 6 Jahre 3 7 bis 12 Jahre 4 13 bis 17 Jahre 5 Über 18 Jahre

4) Ergänzungen zu 4. Resultate: Tabellenband der statistischen Ergebnisse

A) Ergebnisse Medizinische Daten:

Auswertungen für med Data:
Grundgesamtheit n=59

I) Demographische Daten

Tab. 12 (Anhang): Medizinische Daten - Geschlecht

Geschlecht	
	% (n)
Männlich	50,8 (30)
Weiblich	49,2 (29)
<i>Missing values</i>	-

Tab. 13 (Anhang): Medizinische Daten Alter (metrisch und kategorisiert)

Alter	
Mittelwert	19,20
Median	19
Min	2
Max	41
SD	8,84
<i>Missing values</i>	0
Alter kategorisiert % (n)	
Unter 18 Jahre	39,0 (23)
Über 18 Jahre	61,0 (36)

II) Körpermaße

Tab. 14 (Anhang): Körpermaße stratifiziert nach Alters-Perzentilen

Körpermaße (stratifiziert nach Alters-Perzentilen)		
Unter 13 Jahr (n=15)	Größe	Gewicht
Mittelwert	118	22,2
Median	118	19,15
Min	89	13
Max	155	45
SD	19,41	9,93
<i>Missing values</i>	1	1
14- 26 (n= 32)	Größe	Gewicht
Mittelwert	162,96	57,42
Median	164	57
Min	79	30
Max	193	84
SD	21,27	12,51
<i>Missing values</i>	5	5
Über 27 (n= 12)	Größe	Gewicht
Mittelwert	174,30	67,68
Median	175	68
Min	150	45
Max	202	103
SD	14,40	15,98
<i>Missing values</i>	2	1

Tab. 15 (Anhang): BMI stratifiziert nach Alter

BMI	
Unter 18 (n=23)	% (n)
Untergewicht	47,6 (10)
Normalgewicht	47,6 (10)
Übergewicht/Präadipositas	4,8 (1)
Adipositas	-
Extreme Adipositas	-
<i>Missing values</i>	2
Über 18 (n=36)	% (n)
Untergewicht	20,0 (6)
Normalgewicht	70,0 (21)
Übergewicht/Präadipositas	6,7 (2)
Adipositas Grad I	-
Adipositas Grad II	-
Adipositas Grad III	3,3 (1)
<i>Missing values</i>	6

III) Daten zur Herztransplantation

Tab. 16 (Anhang): Medizinische Daten - Daten zur Htx

Daten zur Herztransplantation	
	% (n)
Re-Transplantation	1,6 (1)
Weitere, andere Tx	6,8 (4)
Niere: n=1; Herz-Lunge: n=3	
Missing values	4
Indikation Htx	
Kardiomyopathie	82,4 (42)
angeborener Herzfehler	9,8 (5)
Sonstiges	7,8 (4)
Missing values	8
Alter bei Htx (metrisch)	
Mittelwert	6,44
Median	5,00
Min	0
Max	17
SD	5,4
Missing values	7
Alter bei Htx (kategorisiert)	
Unter 6 Jahren	51,9 (27)
7 bis 12 Jahre	28,8 (15)
13 bis 17 Jahre	19,2 (10)
Missing values	7

Tab. 17 (Anhang): Medizinische Daten - Komplikationen

Komplikationen Htx	
	% (n)
Gesamt	67,3 (35)
Missing values	7
PTLD	5,8 (3)
Missing values	7
Niereninsuffizienz	28,8 (15)
Missing values	7
Vaskulopathien	46,2 (24)
Grad I	12,5 (3)
Grad II	33,3 (8)
Grad III	33,3 (8)
keine Angabe	20,8 (5)
Missing values	0

Tab. 18 (Anhang): Medizinische Daten - Folgeerkrankungen

Folgeerkrankungen	
	% (n)
Gesamt	63,5 (33)
Missing values	7
art Hypertonus	57,7 (30)
Missing values	7
Rhythmusstörung	25,0 (13)
Missing values	7
Bradykardie	33,3 (4)
Tachykardie	66,7 (8)
Missing values	1
PHT	-
Missing values	7
Klappendefekt	1,9 (1)
Missing values	7

IV) Medikamentöse Therapie

Tab. 19 (Anhang): Medizinische Daten - Immunsuppression

Immunsuppression	
	% (n)
Tacrolimus	76,9 (40)
Everolimus	73,1 (38)
MPM	30,8 (16)
CycA	9,6 (5)
Cortison	13,5 (7)
Azathioprin	6,8 (4)
<i>Missing values</i>	7
Vorkommende Kombinationsschemata	
Tacrolimus & Everolimus	46,2 (24)
Tacrolimus & MPM	11,5 (6)
Tacrolimus & Cortison	3,8 (2)
Tacrolimus & Azathioprin	5,8 (3)
Everolimus & MPM	11,5 (6)
Everolimus & CycA	7,7 (4)
MPM & CycA	1,9 (1)
Tacrolimus & Cortison & Azathioprin	1,9 (1)
Tacrolimus & Everolimus & Cortison	3,8 (2)
Tacrolimus & Ecerolimus & MPM	1,9 (1)
Tacrolimus & MPM & Cortison	1,9 (1)
Everolimus & MPM & Cortison	1,9 (1)
<i>Missing values</i>	7

Tab. 20 (Anhang): Medizinische Daten - Medikamente

Gerinnungshemmer	
	% (n)
Gesamt	9,6 (5)
<i>Missing values</i>	4
Antikoagulation	20,0 (1)
Thrombozytenaggregationshemmer	80,0 (4)
Antihypertensive Therapie	
Gesamt	82,7 (44)
ACE Hemmer	27,9 (12)
Ca	53,5 (23)
AT1Antag	55,8 (24)
Aldosteron Antagonisten	-
Renin Antagonisten	-
<i>Missing values</i>	7
Diuretika	
Gesamt	9,6 (5)
Thiaziddiuretika	80,0 (4)
Schleifendiuretika	20,0 (1)
Ksparend	-
Vasopressinanatag	-
<i>Missing values</i>	4
Antiarrhythmika	
Gesamt	63,6 (35)
Na	-
Beta	12,7 (7)
K	-
Herzglycoside	-
Elektrolyte (Mg ²⁺)	52,7 (29)
<i>Missing values</i>	4
Statine	
Gesamt	57,7 (30)
<i>Missing values</i>	7

B) Ergebnisse Patienten-Fragebogen

Auswertungen für Fragebögen:
Grundgesamtheit n= 59; Missing values = 0

I) Demographie

Tab. 21 (Anhang): Fragebogen Daten - Demographische Daten

Sozioökonomischer Status	
	% (n)
niedrig	13,6 (8)
mittel	28,8 (17)
hoch	57,6 (34)
<i>Missing values</i>	<i>0</i>

II) Geburt

Tab. 22 (Anhang): Fragebogen Daten - Geburt

Geburtstermin	
	% (n)
Termingerecht	51,7 (30)
Frühgeburt	27,6 (16)
zu spät	20,7 (12)
Missing values	1
Geburtsgröße	
Mittelwert	51,1
Median	51
Min	36
Max	60
SD	3,57
Missing values	3
Geburtsgewicht	
Mittelwert	3275,8
Median	3305
Min	2130
Max	4750
SD	545
Missing values	3
Geburtsmechanismus	
Spontan	82,1 (46)
Kaiserschnitt	17,9 (10)
Missing values	3

III) Schwangerschaft und Stillzeit

Tab. 23 (Anhang): Fragebogen Daten - Schwangerschaft und Stillzeit

Stillen	
	% (n)
Gesamt	69,5 (41)
Missing values	0
Rauchen (SS)	
Gesamt	5,1 (3)
Missing values	0
Medikamente SS	
Gesamt	20,3 (12)
Missing values	0
Art der Medikamente	
ASS 100	8,3 (1)
Beloc	8,3 (1)
Blutdrucksenker	8,3 (1)
Eisen	8,3 (1)
Femibion	8,3 (1)
Folsäure	16,7 (2)
Granocyte	8,3 (1)
Insulin	16,7 (2)
L-Thyroxin	8,3 (1)
Wehenhemmer	8,3 (1)
Missing values	0

IV) Haushalt

Tab. 24 (Anhang): Fragebogen Daten - Haushalt

Anzahl Geschwister	
	% (n)
Mittelwert	1,52
Median	1
Min	0
Max	4
SD	0,96
<i>Missing values</i>	1
Personen im Haushalt aktuell	
Mittelwert	3,77
Median	4
Min	1
Max	6
SD	1,25
<i>Missing values</i>	3
Personen im Haushalt im 1.Lj	
Mittelwert	3,62
Median	4
Min	0
Max	7
SD	1,27
<i>Missing values</i>	1
Rauchen in der Wohnung	
Gesamt	3,4 (2)
<i>Missing values</i>	0
<i>aktuell</i>	0

V) Kindheit

Tab. 25 (Anhang): Fragebogen Daten - Kindheit

Bauernhof	
	% (n)
Gesamt	8,5 (5)
<i>Missing values</i>	0
Betreuung	
Gesamt	94,9 (56)
<i>Missing values</i>	0
aktuelle Schule	
geht noch nicht zur Schule	12,5 (7)
Grundschule	10,7 (6)
Hauptschule	10,7 (6)
Realschule	16,1 (9)
Gymnasium	12,5 (7)
Förderschule	26,8 (15)
Ausbildung	3,6 (2)
Studium	7,1 (4)
<i>Missing values</i>	3

VI) Familienanamnese

Tab. 26 (Anhang): Fragebogen Daten - Familienanamnese

Allergien Familie	
	% (n)
Gesamt	49,1 (28)
<i>Missing values</i>	2
Asthma Familie	
Gesamt	24,1 (14)
<i>Missing values</i>	1
Positive Familienanamnese	
Gesamt	52,6 (30)
<i>Missing values</i>	2

VII) Allergien Patient

Tab. 27 (Anhang): Fragebogen Daten - Allergien Patient

Allergien	
	% (n)
Gesamt	52,5 (31)
<i>(Allergie-Status)</i>	
<i>Missing values</i>	0
Rhinokonjunktivitis	16,1 (5)
Dermatitis	45,2 (14)
Nahrungsmittel	25,8 (8)
Medikamente	45,2 (14)
Auftreten nach Htx	
Gesamt	35,5 (11)
<i>(Allergie-Htx Status)</i>	
<i>Missing values</i>	0
Rhinokonjunktivitis	18,2 (2)
Dermatitis	27,3 (3)
Nahrungsmittel	27,3 (3)
Medikamente	27,3 (3)

C) Bivariate Analysen

Tab. 28 (Anhang): Bivariate Analyse - Sozioökonomische Daten

Allergie- Status				Allergie-Htx Status			
Gesamt: n= 59	Keine Allergien (N=28)	Allergien (N=31)		Keine Allergien (n=28)	Allergien nach Htx (n=11)	Allergien vor Htx (n= 20)	
% (n)		p-value		% (n)		p-value	
Sozioökonomische Daten							
Geschlecht <i>[Missing values 0]</i>							
weiblich	39,3 (11)	58,1 (18)	0,119	39,3 (11)	63,6 (7)	55,0 (11)	0,319
männlich	60,7 (17)	41,9 (13)		60,7 (17)	36,4 (4)	45,0 (9)	
Alter <i>[Missing values 0]</i>							
25% Perzentile: Unter 14 Jahren	28,6 (8)	22,6 (7)	0,830	28,6 (8)	9,1 (1)	30,0 (6)	0,732
25-75% Perzentile: 14 bis 26 Jahre	53,6 (15)	54,8 (17)		53,6 (15)	63,6 (7)	50,0 (10)	
75% Perzentile: Über 26 Jahre	17,9 (5)	22,6 (7)		17,9 (5)	27,3 (3)	20,0 (4)	
SES <i>[Missing values 1]</i>							
niedrig	17,9 (5)	9,7 (3)	0,644	17,9 (5)	9,1 (1)	10,0 (2)	0,522
mittel	28,6 (8)	29,0 (9)		28,6 (8)	45,5 (5)	20,0 (4)	
hoch	53,6 (15)	61,3 (19)		53,6(15)	45,5 (5)	70,0 (14)	

Tab. 29 (Anhang): Bivariate Analyse - Disposition Allergie

Allergie- Status				Allergie-Htx Status			
Gesamt: n= 59	Keine Allergien (N=28)	Allergien (N=31)		Keine Allergien (n=28)	Allergien nach Htx (n=11)	Allergien vor Htx (n= 20)	
% (n)		p-value		% (n)		p-value	
Disposition Allergien							
BMI <i>[Missing values 8]</i>							
Untergewicht	34,8 (8)	28,6 (8)	0,162	34,8 (8)	27,3 (3)	29,4 (5)	0,380
Normalgewicht	52,2 (12)	67,9 (19)		52,2(12)	72,7 (8)	64,7 (11)	
Übergewicht	13,0 (3)	0		13,0 (3)	0	0	
Adipositas	0	3,6 (1)		0	0	5,9 (1)	
Geburtstermin <i>[Missing values 1]</i>							
Frühgeburt	21,4 (6)	33,3 (10)	0,587	21,4 (6)	36,4 (4)	31,6 (6)	0,885
termingerecht	57,1 (16)	46,7 (14)		57,1 (16)	45,5 (5)	47,4 (9)	
zu spät	21,4 (6)	20,0 (6)		21,4 (6)	18,2 (2)	21,1 (4)	
Geburtsmechanismus <i>[Missing values 3]</i>							
Spontangeburt	84,6 (22)	80,0 (24)	0,737	84,6 (22)	100 (11)	68,4 (13)	0,085
Kaiserschnitt	15,4 (4)	20,0 (6)		15,4 (4)	0	31,6 (6)	
Stillen <i>[Missing values 0]</i>							
	67,9 (19)	71,0 (22)	0,796	67,9 (19)	81,8 (9)	65,0 (13)	0,602
Betreuungseinrichtung <i>[Missing values 0]</i>							
	89,3 (25)	100 (31)	0,101	89,3 (25)	100 (11)	100 (20)	0,174

Fortsetzung Tab. 30 (Anhang): Bivariate Analyse - Disposition Allergie

Allergie- Status				Allergie-Htx Status			
Gesamt: n= 59		Keine Allergien (N=28)	Allergien (N=31)	Keine Allergien (n=28)	Allergien nach Htx (n=11)	Allergien vor Htx (n= 20)	
Anzahl Geschwister <i>[Missing values 1]</i>							
0	7,4 (2)	16,1 (5)	0,589	7,4 (2)	9,1 (1)	20,0 (4)	0,744
1	40,7 (11)	38,7 (12)		40,7 (11)	45,5 (5)	35,0 (7)	
2 oder mehr	51,9 (14)	45,2 (14)		51,9 (14)	45,5 (5)	45,0 (9)	
Anzahl Personen im Haushalt aktuell <i>[Missing values 3]</i>							
<= 3	40,7 (11)	37,9 (11)	0,830	40,7 (11)	20,0 (2)	47,4 (9)	0,349
>3	59,3 (16)	62,1 (18)		59,3 (16)	80,0 (8)	52,6 (10)	
Anzahl Personen im Haushalt erstes Lebensjahr <i>[Missing values 1]</i>							
<= 3	46,4 (13)	50,0 (15)	0,786	46,4 (13)	36,4 (4)	57,9 (11)	0,505
>3	53,6 (15)	50,0 (15)		53,6 (15)	63,6 (7)	42,1 (8)	
Bauernhof <i>[Missing values 0]</i>							
	10,7 (3)	6,5 (2)	0,661	10,7 (3)	9,1 (1)	5,0 (1)	0,780
positive Familienanamnese <i>[Missing values 2]</i>							
	46,4 (13)	58,6 (17)	0,357	46,4 (13)	54,5 (6)	61,1 (11)	0,616

Tab. 31 (Anhang): Bivariate Analyse - Transplantations-assoziierte Risikofaktoren

Allergie- Status				Allergie-Htx Status		
Gesamt: n= 59	Keine Allergien (N=28)	Allergien (N=31)		Keine Allergien (n=28)	Allergien nach Htx (n=11)	Allergien vor Htx (n= 20)
% (n)			p-value	% (n)		p-value
Transplantation-assoziierte Risikofaktoren						
Alter bei Htx <i>[Missing values 7]</i>						
Unter 6. Jahre	52,2 (12)	51,7 (15)	0,885	52,2 (12)	9,1 (1)	77,8 (14)
7 bis 12 Jahre	26,1 (6)	31,0 (9)		26,1 (6)	54,5 (6)	16,7 (3)
13 bis 17 Jahre	21,7 (5)	17,2 (5)		21,7 (5)	36,4 (4)	5,6 (1)
Immunsuppression <i>[Missing values 7]</i>						
Tacrolimus& Everolimus	43,5 (10)	48,3 (14)	0,820	43,5 (10)	81,8 (9)	27,8 (5)
Tacrolimus&MPM	8,7 (2)	13,8 (4)		8,7 (2)	9,1 (1)	16,7 (3)
Tacrolimus&Cortison	4,3 (1)	3,4 (1)		4,3 (1)	0	5,6 (1)
Tacrolimus&Azathioprin	4,3 (1)	6,9 (2)		4,3 (1)	0	11,1 (2)
Everolimus&MPM	17,4 (4)	6,9 (2)		17,4 (4)	0	11,1 (2)
Everolimus&CycA	8,7 (2)	6,9 (2)		8,7 (2)	9,1 (1)	5,6 (1)
MPM&CycA	0	3,4 (1)		0	0	5,6 (1)
Tacrolimus&Cortison&Azathioprin	4,3 (1)	0		4,3 (1)	0	0
Tacrolimus&Everolimus&Cortison	4,3 (1)	3,4 (1)		4,3 (1)	0	5,6 (1)
Tacrolimus&Everolimus&MPM	4,3 (1)	0		4,3 (1)	0	0
Tacrolimus&MPM&Cortison	0	3,4 (1)		0	0	5,6 (1)
Everolimus&MPM&Cortison	0	3,4 (1)		0	0	5,6 (1)
						0,701

Fortsetzung Tab. 32 (Anhang): Bivariate Analyse - Transplantations-assoziierte Risikofaktoren

Gesamt: n= 59	Allergie- Status			Allergie-Htx Status			
	Keine Allergien (N=28)	Allergien (N=31)		Keine Allergien (n=28)	Allergien nach Htx (n=11)	Allergien vor Htx (n= 20)	
Komplikationen <i>[Missing values 7]</i>	60,9 (14)	72,4 (21)	0,378	60,9 (14)	72,7 (8)	72,2 (13)	0,678
Folgeerkrankungen <i>[Missing values 7]</i>	69,6 (16)	58,6 (17)	0,416	69,6 (16)	81,8 (9)	44,4 (8)	0,092

D) Multivariate Modelle

I) Binäre logistische Regression

Tab. 33 (Anhang): Binär logistische Regression zum Allergie-Status

Abhängige Variable: Allergie Status		
[Referenzkategorie: keine Allergie]		
Unabhängige Variablen	Adjustiertes Modell	Crudes Modell
Exp (B) [95% Konfidenzintervall]		
Geschlecht [Ref: weiblich]		
Männlich	0,368 [0,108 – 1,248]	0,467 [0,165-1,324]
SES [Ref: Niedriger SES]		
Mittel	1,780 [0,242 – 13,100]	1,875 [0,336-10,463]
Hoch	1,542 [0,269 – 8,854]	2,111 [0,433-10,284]
Familienanamnese [Ref: negative Familienanamnese]		
Positiv	1,839 [0,531 - 6,360]	1,635 [0,573-4,660]
Alter bei Htx [Ref: nach dem 12. Lebensjahr]		
Unter 6 Jahre	1,391 [0,280 – 6,917]	1,250 [0,292-5,348]
7- 12 Jahre	1,981 [0,358 – 10,956]	1,500 [0,299-7,531]

II) Multinominale Regression

Tab. 34 (Anhang): Multinominale Regression zum Allergie-Htx Status

	Abhängige Variable: Allergien nach Htx <i>[Referenzkategorie: keine Allergie]</i>		Abhängige Variable: Allergien vor Htx <i>[Referenzkategorie: keine Allergie]</i>	
	Adjustiertes Modell	Crudes Modell	Adjustiertes Modell	Crudes Modell
Unabhängige Variablen	Exp (B) [95% Konfidenzintervall]			
Geschlecht <i>[Ref: weiblich]</i>				
Männlich	0,250 [0,040 – 1,549]	0,370 [0,087- 1,566]	0,449 [0,121 – 2,048]	0,529 [0,087-1,566]
SES <i>[Ref: Niedriger SES]</i>				
Mittel	1,462 [0,066 – 32,441]	3,125 [0,278-35,157]	1,702 [0,164 – 17,629]	1,250 [0,164-9,538]
Hoch	0,940 [0,056 – 15,718]	1,667 [0,155-17,894]	2,007 [0,278 – 14,478]	2,333 [0,388-14,036]
Familienanamnese <i>[Ref: negative Familienanamnese]</i>				
Positiv	1,755 [0,251 – 12,249]	1,385 [0,341-5,615]	1,985 [0,489 – 8,064]	1,813 [0,544-6,044]
Alter bei Htx <i>[Ref: nach dem 12 Lj.]</i>				
Unter 6 Jahren	0,126 [0,009 – 1,719]	0,104 [0,009-1,180]	6,092 [0,557 – 66,699]	5,833 [0,596-57,104]
7 bis 12 Jahre	1,631 [0,244 – 10,885]	1,250 [0,221-7,084]	3,192 [0,236 – 43,181]	2,500 [0,194-32,194]

Danksagung

Zuerst bedanke ich mich herzlichst bei meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. med. Nikolaus Haas für die ausgezeichnete Betreuung und Unterstützung meiner Promotion, für die Förderung meiner wissenschaftlichen Arbeit und die schöne Zeit in der Abteilung für Kinderkardiologie und Pädiatrischer Intensivmedizin.

Ich möchte mich außerdem bei den Mitgliedern der Betreuungskommission, Prof. Dr. med. Robert Dalla-Pozza und Prof. Dr. med. Sebastian Michel bedanken. Mein besonderer Dank gilt auch Herrn Dr. med. Marcus Fischer, welcher mich im Prozess dieser Doktorarbeit zu jedem Zeitpunkt unterstützt hat, und Frau Leonie Arnold, die mir immer mit Rat zur Seite stand.

Mein besonderer Dank gilt meinem Ehemann Dr. med. Jan Bruder für seine uneingeschränkte Unterstützung, seinen Beistand und seine Geduld.

Und nicht zuletzt danke ich meinen Eltern, sie sind mir Vorbild und Inspiration.

Eidesstattliche Versicherung



Eidesstattliche Versicherung

Schlichtiger, Jenny

Name, Vorname

Ich erkläre hiermit an Eides statt, dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Titel:

Die Entwicklung von de-novo Allergien nach Herztransplantation im Kindesalter

Ergebnisse der SALTO Studie

selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

München, 02.01.2025

Jenny Schlichtiger

Ort, Datum

Unterschrift Doktorandin bzw. Doktorand

Curriculum Vitae

Name: Jenny Schlichtiger

Anschrift:

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Geburtsdatum und -ort:

20.04.1988 in München

Staatsangehörigkeit:

deutsch

Familienstand:

verheiratet

Ausbildung

1998 - 2008

Gymnasium Ottobrunn

Abschluss: Abitur

Okt. 2008/09– Feb. 2011

Soziologie (HF), Politikwissenschaft (NF),
an der Ludwig-Maximilians-Universität München
Abschluss: Bachelor of Arts

Okt. 2011/12– Feb. 2015

Epidemiology/ Public Health
an der Ludwig-Maximilians-Universität München
Abschluss: Master of Science

Okt. 2015/16- Juni 2022

Humanmedizin
an der Ludwig-Maximilians-Universität München
Abschluss: Staatsexamen

01.06.2022

Approbation als Ärztin

Beruflicher Werdegang

Seit 01.Okt. 2022	Assistenzärztin in der Medizinischen Klinik I LMU Klinikum der Universität München
Seit Mai 2020	Promotion in der Abteilung für Kinderkardiologie und Pädiatrische Intensivmedizin des LMU Klinikums zum Thema <i>„De-novo Allergien nach Herztransplantation im Kindesalter“;</i> <i>Doktorvater: Prof. Dr. med. Nikolaus Haas)</i>
Mai 2019- Sept. 2021	Wissenschaftliche Hilfskraft in der Abteilung für Kinderkardiologie und pädiatrische Intensivmedizin am LMU Klinikum
Mai 2015- Sept. 2015	Wissenschaftliche Mitarbeiterin am Institut für Notfallmedizin und Medizinmanagement am LMU Klinikum
Aug. 2012- April 2015	Wissenschaftliche Hilfskraft am Institut und Poliklinik für Sozial-, Arbeits- und Umweltmedizin am LMU Klinikum

Publikationsliste

2024

Weis G, **Schlichtiger J**, Lackermair K, Hamm W, Schüttler D, Brunner S, Strüven A. Effect of Acute Altitude Exposure on Anaerobic Threshold Assessed by a Novel Electrocardiogram-Based Method. *High Alt Med Biol.* 2024 Mar;25(1):94-99. doi: 10.1089/ham.2023.0073. Epub 2024 Jan 31. PMID: 38294882.

2023

Flatz W, Hinzmann D, Kampmann P, Poehlmann L, Reidler P, **Schlichtiger J**, Kanz KG, Ricke J, Bazarian J, Bogner-Flatz V. Mobile Computed Tomography at Munich Oktoberfest. *N Engl J Med.* 2023 Sep 14;389(11):1051-1052. doi: 10.1056/NEJMc2306490. PMID: 37703560.

Flatz W, Hinzmann D, Kampmann P, Poehlmann L, Reidler P, **Schlichtiger J**, Kanz KG, Ricke J, Bazarian J, Bogner-Flatz V. Mobile Computed Tomography at Munich Oktoberfest. *N Engl J Med.* 2023 Sep 14;389(11):1051-1052.

Strüven A, Brunner S, Weis G, Stremmel C, Teupser D, **Schlichtiger J**, Lackermair K. Impact of Preparticipating Hypohydration on Cardiopulmonary Exercise Capacity in Ambitious Recreational Athletes. *Nutrients.* 2023 Jul 27;15(15):3333.

Walser M, **Schlichtiger J**, Dalla-Pozza R, Mandilaras G, Tengler A, Ulrich S, Oberhoffer FS, Oberhoffer-Fritz R, Böhm B, Haas NA, Jakob A. Oscillometric pulse wave velocity estimated via the Mobil-O-Graph shows excellent accuracy in children, adolescents and young adults: an invasive validation study. *J Hypertens.* 2023 Apr 1;41(4):597-607.

2022

Huber BC, **Schlichtiger J**, Drey M, Steffen J, Brunner S. Change of the Physical Activity Scale for the Elderly (PASE) Score after COVID-19 outbreak. *J Sports Med Phys Fitness.* 2022 Apr;62(4):593-594.

2021

Steffen J, **Schlichtiger J**, Brunner S, Huber BC. Health promoting behaviour of medical versus non-medical students during COVID-19 pandemic: results from the COLA cross-sectional study. *J Transl Med.* 2021 Jun 4;19(1):242.

Steffen J, **Schlichtiger J**, Huber BC, Brunner S. Altered alcohol consumption during COVID-19 pandemic lockdown. *Nutr J.* 2021 May 11;20(1):44.

Schlichtiger J, Steffen J, Huber BC, Brunner S. Physical activity during COVID-19 lockdown in older adults. *J Sports Med Phys Fitness.* 2021 Jan;61(1):164-166.

2020

Schlichtiger J, Brunner S, Steffen J, Huber BC. Mental health impairment triggered by the COVID-19 pandemic in a sample population of German students. *J Investig Med*. 2020 Dec;68(8):1394-1396.

Huber BC, Steffen J, **Schlichtiger J**, Brunner S. Altered nutrition behavior during COVID-19 pandemic lockdown in young adults. *Eur J Nutr*. 2020 Dec 1:1–10.

Huber BC, Steffen J, **Schlichtiger J**, Brunner S. Type of sport activities during COVID-19 crisis among Bavarian students. *J Sports Med Phys Fitness*. 2020 Nov;60(11):1508-1510.

Huber BC, Brunner S, **Schlichtiger J**, Kanz KG, Bogner-Flatz V. Out-of-hospital cardiac arrest incidence during COVID-19 pandemic in Southern Germany. *Resuscitation*. 2020 Dec;157:121-122.

Huber BC, Steffen J, **Schlichtiger J**, Graupe T, Deuster E, Strouvelle VP, Fischer MR, Massberg S, Brunner S. Alteration of physical activity during COVID-19 pandemic lockdown in young adults. *J Transl Med*. 2020 Nov 2;18(1):410.

2017

Schlichtiger J, Haas JP, Barth S, Bisdorff B, Hager L, Michels H, Hügler B, Radon K. Education and employment in patients with juvenile idiopathic arthritis - a standardized comparison to the German general population. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2017 May 22;15(1):45

Barth S, **Schlichtiger J**, Hartmann B, Bisdorff B, Michels H, Radon K, Hügler B, Walsh L, Haas JP. Incidence of malignancies in patients with juvenile idiopathic arthritis: A retrospective single-center cohort study in Germany. *Mod Rheumatol*. 2017 Jan;27(1):60-65.

2016

Barth S, **Schlichtiger J**, Bisdorff B, Hügler B, Michels H, Radon K, Haas JP. Association between drug intake and incidence of malignancies in patients with Juvenile Idiopathic Arthritis: a nested case-control study. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2016 Feb 3;14(1):6.

Barth S, Haas JP, **Schlichtiger J**, Molz J, Bisdorff B, Michels H, Hügler B, Radon K. Long-Term Health-Related Quality of Life in German Patients with Juvenile Idiopathic Arthritis in Comparison to German General Population. *PLoS One*. 2016 Apr 26;11(4):e0153267.

2015

Weinmann T., Gerlich J., Heinrich S., Nowak D., **Schlichtiger J.**, von Mutius E., Vogelberg C., Roller D., Radon K. Establishing a birth cohort to investigate the course and aetiology of asthma and allergies across three generations. Rationale, design and methods of the ACROSOLAR study. (submitted)

2014

Bisdorff B., Kenn K., Nowak D., **Schlichtiger J.**, Bäuml J., Orban E., Radon K. Asthma and Vocal Cord Dysfunction related symptoms in the general population – a pilot study. [Ann Allergy Asthma Immunol](#).2014 Nov;113(5):576-7.