

Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf

Interdisziplinäre Klinik und Poliklinik für Stammzelltransplantation

Abteilung für Hämatologie und Onkologie

der medizinischen Klinik des

Universitäts-Krankenhauses Eppendorf

Leitender Arzt Prof. Dr. med. Kröger

„Risikomerkmale, Prognosefaktoren und intensivmedizinischer Verlauf von kritisch  
kranken Patienten nach Stammzelltransplantation“

Retrospektive Studie zu Diagnostik, Therapie und Outcome,  
sowie historischem Vergleich am Beispiel der  
medizinischen Intensivstation des  
Universitäts-Krankenhauses Hamburg-Eppendorf

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin

dem Fachbereich der Medizin der Universität Hamburg vorgelegt von:

Christian Ulrich Luckert aus Stuttgart

Hamburg 2011

## Prüfungsausschuss

Angenommen von der

Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg am: *19. 10. 2011*

Veröffentlicht mit Genehmigung der

Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.

Prüfungsausschuss, der/die Vorsitzende:

*Prof. Dr. U. R. Zander*

Prüfungsausschuss, zweite/r Gutachter/in:

*PD Dr. J. Müller*

Prüfungsausschuss, dritte/r Gutachter/in:

*Prof. Dr. G. N. Schmidt*

# Inhaltsverzeichnis

I. Arbeitshypothese und Fragestellung .....	4
II. Einleitung .....	5
1. Erläuterung der Thematik .....	5
2. Stammzelltransplantation-Grundlagen.....	8
2.1 Indikation zur Stammzelltransplantation, europäische Trends	
2.2 Autologe und Allogene Stammzelltransplantation	
2.3 Stammzelle, Stammzellquelle und Stammzellmobilisierung	
2.4 HLA und HLA- Kompatibilität	
2.5 Konditionierungsregime	
3. Herausforderung und Komplikationen der Stammzelltransplantation.....	27
3.1 Konditionierungstoxizität	
3.2 Abstoßung des Transplantates (Graft Failure)	
3.3 Graft-versus-Host-Disease	
3.4 Infektionen nach allogener Stammzelltransplantation	
4. Sepsis .....	38
4.1 Definition	
4.2 Scoring-Systeme	
4.3 SOFA-Score	
III. Methoden, Material und limitierende Faktoren.....	44
1. Projektprofil und Patientenkollektiv .....	44
2. Datenerfassung und Datenverarbeitung .....	44
3. Limitierende Faktoren und potentielle Fehlerquellen .....	45
4. Definitionen .....	48

IV. Ergebnisse .....	50
1. Charakterisierung des Patientenkollektivs .....	50
1.1 Geschlechtsverteilung	
1.2 Alter	
1.3 Grunddiagnose	
1.4 Stammzellquelle, Spendertyp und HLA-Kompatibilität	
1.5 Matched Unrelated Donor (MUD) und Matched Related Donor (MRD)	
1.6 Intervall zwischen Transplantation und Intensivstation	
1.7 Dauer des Intensivaufenthalts	
1.8 GvHD- und Mukositis-Häufigkeiten	
1.9 Organdysfunktion und Organversagen am Aufnahmetag	
1.10 Absolute Leukozytenzahl und Immunstatus während des Intensivaufenthaltes	
1.11 Engraftment-Dauer und Graft-Failure	
1.12 SOFA-Score	
1.13 Pulmonales Versagen	
1.14 Renales Versagen	
1.15 Leberversagen	
1.16 Hämodynamisches Versagen	
2. Infektionsanalyse und Erregerstatistik von Bakterien, Viren und Pilzen.....	64
2.1 Identifikation des Sepsis-Kollektivs	
3. Outcome, Überleben und Langzeitüberleben .....	72
4. Ergebnisse Sepsis versus nicht Sepsis Gruppe.....	73
4.1 Infektionsanalyse	
4.2 Mittlere Verweildauer auf der Intensivstation	
4.3 SOFA-Score	
4.4 Outcome, Überleben und Langzeitüberleben	
5. Ergebnisse der statistischen Analyse und des Regressionsmodells.....	76
5.1 Logistisches Regressionsmodell	
5.2 Codierung kategorialer Einflussfaktoren	
5.3 Modellergebnis und limitierende Faktoren	

6. Ergebnisse des historischen Vergleichs.....	87
6.1 Skizzierung der Arbeit von van de Loo	
6.2 Einschränkung der Vergleichbarkeit	
6.3 Vergleich der Anzahl intensivpflichtiger Patienten	
6.4 Vergleich der Patientencharakteristika	
6.5 Vergleich Vorkommen Risikofaktoren	
6.6 Vergleich des Überlebens	
V. Diskussion .....	98
VI. Zusammenfassung .....	106
VII. Anhang .....	108
1. Abkürzungsverzeichnis .....	108
2. Literaturverzeichnis .....	111
3. Datennachweis .....	131
4. Danksagung.....	133
5. Curriculum vitae .....	134
6. Eidesstattliche Erklärung.....	135

## I. Arbeitshypothese und Fragestellung

In den Jahren 2003 bis 2008 wurden in der vorliegenden retrospektiven Studie die Behandlungsverläufe von 92 Patienten analysiert, bei denen nach einer allogener Stammzelltransplantation eine intensivmedizinische Betreuung nötig wurde.

Fragestellung und Ziel der Arbeit ist es, bereits zu Beginn der intensivmedizinischen Intervention objektive Parameter zu identifizieren, anhand derer die Überlebenswahrscheinlichkeit des Intensivaufenthaltes abgeleitet werden kann. Hierzu wurden aus den Patientenakten laborchemische und klinische Parameter unterschiedlicher Organsysteme erhoben. Anhand eines statistischen Modells sollen diese Parameter gewichtet werden, um ihre Aussagekraft zu validieren.

Besonderes Augenmerk wurde unter den 92 Patienten auf jene mit septischem Krankheitsverlauf gelegt, da diese neben der Stammzelltransplantation zusätzlich durch die Sepsis und ggf. (Multi-) Organversagen stark beeinträchtigt waren. Anhand der erhobenen Parametern wurde ein bereits etabliertes Scoringssystem, der SOFA-Score, auf das Patientenkollektiv angewandt, mit der Fragestellung, ob er ebenso Gültigkeit im Rahmen von stammzelltransplantierten Patienten besitzt und ob er prognostische Aussagekraft hat.

Neben der Identifizierung von Risikofaktoren und deren Auswirkung auf Überleben verfolgt die Arbeit zwei weitere Absichten. Zum einen wird durch die Analyse des Behandlungsverlaufs ein historischer Vergleich bezüglich der Entwicklung intensivmedizinisch behandelter stammzelltransplantierten Patienten durchgeführt. Dies geschieht durch Gegenüberstellung der deskriptiven Statistik dieser Arbeit mit einer von 1990 bis 1996 durchgeführten und ähnlich angelegten Datenanalyse („Pulmonale Komplikation bei intensivpflichtig gewordenen Patienten nach KMT, in Kombination mit weiteren Organmanifestationen. Retrospektive Studie zur Letalität“, RL van de Loo, 1999). Zum zweiten soll anhand mikrobiologischer Befunde eine Infektionsstatistik erfasst werden, die einen Schwerpunkt im Sepsismanagement darstellt und das Erregerspektrum widerspiegeln soll.

## II. Einleitung

### 1. Erläuterung der Thematik

Aus den hämatologisch-onkologischen Therapieverfahren stellt die Stammzelltransplantation nach wie vor den umfassendsten und belastendsten Eingriff überhaupt dar (Wrede et al., 2007). Eine allogene Stammzelltransplantation ist charakterisiert durch die Gewinnung zur Hämatopoese befähigter Zellen von einem gesunden Individuum und Transfusion dieser Zellen in ein erkranktes Individuum, mit dem Ziel der Ansiedlung der transfundierten Zellen im Knochenmark, deren Proliferation und Übernahme der blutbildenden Funktion. Die allogene Stammzelltransplantation wird durch eine Chemotherapie beziehungsweise eine Radiochemotherapie, die sogenannte Konditionierung, vorbereitet. Diese ist an das Krankheitsbild angepasst. Einerseits soll die Tumorlast gesenkt, andererseits muss das Immunsystem des Patienten supprimiert werden, um eine Abstoßung der Spenderstammzellen zu verhindern. Durchschnittlich zwei Wochen nach Stammzelltransplantation überschreiten die neuwachsenden Leukozyten die Grenze von 1000/ $\mu$ l, das Engraftment. Während der anschließenden Immunrekonstitution ist eine mehrmonatige immunsuppressive Behandlung zur Prophylaxe gegen eine Spender-gegen-Wirt-Reaktion notwendig. In den genannten Phasen der Therapie liegt ein erhöhtes Risiko für Infektionen und eine Sepsis vor. In Kombination mit unerwünschten Nebenwirkungen der medikamentösen Therapie können lebensbedrohliche Komplikationen auftreten, die intensivmedizinische Maßnahmen erfordern.

Aufgrund der vielfältig ansetzenden Therapiestrategien und Supportivmaßnahmen gestaltet sich die Behandlung als extrem komplex und aufwändig. Die Prognose ist im Vergleich zu Patienten, die aus anderen Gründen intensivpflichtig wurden, schlechter. Mit 40-60% tragen pulmonale Komplikationen wesentlich zur Verlegung von stammzelltransplantierten Patienten auf eine Intensivstation bei (Soubani et al. 1996). Vor ca. 14 Jahren betrug die Überlebensquote bei maschinell beatmeten und stammzelltransplantierten Patienten nach einem Intervall von 30 Tagen beispielsweise 6,1% (Rubenfeld et al. 1996). Auch wenn dieser prozentuale Anteil im Verlauf der letzten Dekade zugenommen hat, verdeutlicht er die hohe transplantationsassoziierte Mortalität (17%, CIBMTR data, [www.cibmtr.org](http://www.cibmtr.org)), speziell im

Rahmen eines Intensiv Aufenthaltes mit kontrollierter Beatmung.

Daher steht im Vordergrund, Risikomerkmale in Bezug auf Überleben zu identifizieren, aus denen sich Ansätze zur Verbesserung der Therapie ergeben. Im Falle von stammzelltransplantierten Patienten und ebenso im Falle eines septischen Geschehens sind viele mögliche Faktoren involviert, die Auswirkung auf den Krankheitsverlauf haben. Es bietet sich daher an, ein Scoringssystem anzuwenden, in welches messbare Größen einfließen und in ihrer Gesamtheit einen Punktwert ergeben, welcher eine prognostische Aussage erleichtern kann.

Verschiedene solcher Scoringssysteme wurden entwickelt, um eine Aussage über den Schweregrad von Organdysfunktionen und damit über das Outcome bei kritisch Kranken und insbesondere bei septischen Patienten zu ermöglichen. Die derzeit etablierten Scores sind der Sepsis related Organ Failure Score (SOFA) von Vincent, der Multiple Organ Dysfunction Score (MODS) von Marshall, das Logistic Organ Dysfunction System (LOD) der ICU Scoring Group und der Brussel Score von Bernard (Quintel et al., 2003). Alle vier Scoringssysteme benutzen klinische und laborchemische Parameter um die Organdysfunktion zu erfassen, und berücksichtigen dabei die Nierenfunktion, Leberfunktion, Gerinnungsstatus, das kardiovaskuläre System, das zentrale Nervensystem und die Lungenfunktion.

Es zeigte sich 1996 in einer retrospektiven und auch in einer darauf folgenden prospektiven Studie, dass der initial erhobene SOFA Score, zum Beispiel bei Aufnahme des Patienten, mit der Prognose des Patienten positiv korrelierte (Quintel et al., 2003). Außerdem erwies sich der SOFA Score als aussagekräftig nicht nur im Hinblick auf Organdysfunktion bei septischen Patienten, sondern auch bei postoperativen, traumatologischen und kardiologischen Patienten.

Ein Scoringssystem auf stammzelltransplantierte Patienten anzuwenden zählt nicht zum routinemäßigen Usus, denn keiner der Scores berücksichtigt die besonderen Bedingungen, die den stammzelltransplantierten Patienten charakterisieren. Dies spiegelt sich beispielsweise in der Erhebung eines Punktwertes in der Kategorie Gerinnungsstatus wider, bei welchem ein hoher Punktwert bei erniedrigter Thrombozytenzahl vergeben wird. Von Beginn der Konditionierung bis zum einsetzenden bzw. vollständigen Engraftment ist die Hämatopoese

verringert bzw. ausgeschaltet, so dass naturgemäß eine erniedrigte Thrombozytenzahl festgestellt werden kann.

Jedoch gelang es 2008 Neumann et al. den Nachweis zu erbringen, dass das SOFA Scoringssystem bei Patienten nach erfolgter allogener Stammzelltransplantation eine Korrelation zwischen erhobenem Punktwert am Aufnahmetag und der Prognose, d.h. die Wahrscheinlichkeit am Ende des Behandlungszeitraumes zu überleben, herzustellen vermag. Dies kann dadurch erklärt werden, dass diese beschriebene Tatsache austariert wird, wenn der Score innerhalb eines bestimmten Patientengutes, in diesem Fall innerhalb der Patienten nach allogener Stammzelltransplantation, angewendet wird und daher der Vergleich zwischen zwei unterschiedlichen Patientengruppen, nämlich transplantiert und nicht transplantiert, nicht zum Tragen kommt.

Um den Stellenwert des SOFA-Scores und die Güte seiner Aussagekraft in diesem speziellen Szenario zu untermauern, wurde ihm in der vorliegenden Arbeit eine besondere Aufmerksamkeit beigemessen.

Der SOFA Score wurde zum Zeitpunkt der Aufnahme des Patienten auf Intensivstation erhoben. Er ist ein Risikomerkmale in Bezug auf Prognose und seine Aussage fällt umso mehr ins Gewicht, je höher er ausfällt. Es sind Werte zwischen 0-16 Punkten möglich. Der Bezug des Scoringssystems zur Prognose wird damit hergestellt, dass er mit dem Überleben oder Versterben des Patienten auf der Intensivstation korreliert wird.

Neben dem SOFA Score werden darüber hinaus weitere mögliche beeinflussende Risikomerkmale analysiert, die nicht die Organdysfunktionen widerspiegeln, sondern Parameter der Konditionierung, der Transplantation, sowie patientenbezogene Werte sind. Es zählen hierzu das Alter, Geschlecht, Konditionierungsprotokoll, Spendertyp (Familien- vs. Fremdspender), Mismatch, CMV-Status und der Leukozytenverlauf nach Transplantation. In einem logistischen Regressionsmodell werden in mehreren Schritten diejenigen Risikomerkmale filtriert, welche den größten Einfluss auf das Outcome, d.h. das Überleben der Patienten, haben.

## 2. Stammzelltransplantation - Grundlagen

Unter dem Begriff Stammzelltransplantation versteht man die Übertragung von pluri- und monopotenten hämatopoetischen Zellen nach vorausgegangener Radiatio, Chemotherapie und/oder Immunsuppression. Dabei wird prinzipiell unterschieden, ob die gewonnenen Stammzellen dem gleichen Organismus entstammen (autolog), oder einem fremden Organismus (allogen). Die Stammzelltransplantation ist ein Therapieverfahren, welches zur Anwendung bei kongenitalen und erworbenen Erkrankungen des blutbildenden Systems kommt und dabei kurative Therapieaussichten bieten kann. Sie ist deshalb heute das Verfahren der Wahl bei verschiedenen malignen Erkrankungen der Hämatopoese.

Der aktuelle Wissensstand über die komplexen immunologischen Prozesse und beeinflussenden Parameter im Rahmen einer Stammzellübertragung ist das Resultat der zusammengeflochtenen Erkenntnisse, die im Verlauf des vergangenen Jahrhunderts und bis zum heutigen Tag aus einer Vielzahl von experimentellen Versuchsaufbauten und Studien gezogen wurden.

1951 zeigten Jacobsen et al., dass Mäuse durch Schutz des hämatopoetischen Milzgewebes nach potentiell letaler Ganzkörperbestrahlung überlebten.

Zwei Jahre später wurde der gleiche protektive Effekt nach parenteraler Verabreichung von Milzzellen oder Knochenmarkszellen von syngenen Mäusen und nach ebenso starker Strahlenexposition beobachtet (Lorenz et al., 1951).

Der Nachweis 1968 über die Bedeutsamkeit der HLA-Kompatibilität durch die Gewebstypisierung bei Hund und Mensch durch Epstein und Storb et al. bedeutete einen weiteren Meilenstein in der Entwicklung zur erfolversprechenden Transplantation. Auch wenn schon in den oben erwähnten ersten tierexperimentellen Untersuchungen in den fünfziger Jahren des zwanzigsten Jahrhunderts der Begriff der „secondary disease“ aufkam, bei der man eine immunologisch bedingte, zum Teil schwerwiegende Zweiterkrankung nach Infusion und Implantation von allogenen Transplantatzellen beobachtete, konnte erst mit dem standardisiertem Einsatz von Cyclosporin A zur Immunsuppression, meist in Verbindung mit Methotrexat, die Folgen einer „Graft-versus-Host-Disease“ abgewandt oder signifikant gemildert werden (Storb et al., 1986).

Damit sind drei wesentliche Bestandteile der Stammzelltransplantation angesprochen:

#### a. Konditionierung

Die irreguläre Funktion des roten Knochenmarkes beruht in vielen Fällen auf malignen Neoplasien innerhalb des hämatopoetischen Gewebes bzw. monoklonalen Expansionen eines malignen Zellklons, der die gesunde Zellproliferation und Zelldifferenzierung verdrängt. Um alle malignen Zellen zu eliminieren und damit die Grundvoraussetzung für eine kurative Therapieabsicht zu schaffen, wird das erkrankte Knochenmark teils oder vollständig ablatiert. Dies geschieht entweder durch Ganzkörperbestrahlung oder Chemotherapie oder einer Kombination aus beidem. Dieser Vorgang ist die Konditionierung, wobei unterschiedliche, bewährte Konditionierungsschemata zur Verfügung stehen (s.u.). Unter Berücksichtigung des Umfangs der Myeloablation wird die Konditionierung idealerweise in das Spektrum „mini“, „midi“, „reduced-intensity“ und „volle“ Konditionierung eingestuft (aus Allogene Stammzelltherapie- Grundlagen, Indikationen und Perspektiven, Kröger N, Zander A et al., 2004).

Neben der Eradikation maligner Zellen durch Chemotherapie und der Bestrahlung selbst, weist insbesondere der auf dem Boden immunologischer Prozesse beruhende, allogene Graft-versus-Tumor-Effekt eine antitumoröse Aktivität auf.

#### b. Knochenmarkrekonstitution

Unter Rekonstitution versteht man die nach Transplantation stattfindende Einnistung der teilungsfähigen Spenderstammzellen in das zuvor teils oder komplett ablatierte Empfänger Knochenmark, ihre Teilung und Differenzierung und Wiederaufnahme der blutbildenden Funktion und immunologischen Kompetenz. Chronologisch kann die Rekonstitution in sieben Phasen eingeteilt werden (aus Allogene Stammzelltherapie- Grundlagen, Indikationen und Perspektiven, Kröger N, Zander A et al., 2004).

1. Prä-Transplantationsphase oder Phase der Konditionierung
2. Tag der Transplantation, entspricht Tag 0
3. Prä-Engraftment-Phase oder aplastische Phase
4. Engraftment (Granulozyten > 1.000/µl)

- 5. Frühe Rekonstitutionsphase (Tag 30–90)
- 6. Mittlere Rekonstitutionsphase (Tag 90–360)
- 7. Späte Rekonstitutionsphase (>1 Jahr nach Transplantation)

Die aplastische und die frühe Rekonstitutionsphase stellen die vulnerable Periode eines transplantierten Patienten für bakterielle Infektionen dar, da für diese eine Granulozytopenie prägend ist. Hingegen ist im weiteren Verlauf die unzureichende T- und B-zellvermittelte Immunität verantwortlich für virale Komplikationen (CMV, EBV, HSV, VZV, Adenoviren).

Maßgebend für die möglichst rasche und vollständige Rekonstitution sind eine Reihe von sich darauf positiv und negativ auswirkende Faktoren (aus Allogene Stammzelltherapie-Grundlagen, Indikationen und Perspektiven, Kröger N, Zander A et al., 2004):

Tabelle 2.1: Beeinflussende Faktoren

Art der Transplantation	<ul style="list-style-type: none"> <li>›autolog oder syngen</li> <li>›allogen</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>↑</li> <li>↓</li> </ul>
Art des Transplantates	<ul style="list-style-type: none"> <li>›PBSC (peripheral blood stem cells)</li> <li>›Knochenmark</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>↑</li> <li>↓</li> </ul>
Qualität des Transplantates	<ul style="list-style-type: none"> <li>›Zellzahl der MNC, CD34+ Zellen, T-Zellen</li> <li>›T-Zell Depletion bzw. CD34-Anreicherung</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>↑</li> <li>↓</li> </ul>
HLA-Kompabilität	<ul style="list-style-type: none"> <li>›identisch</li> <li>›1-2 mismatches</li> <li>›haplo-identisch</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>↑</li> <li>↓</li> <li>↓</li> </ul>
GvHD Prophylaxe und Behandlung	<ul style="list-style-type: none"> <li>›T-Zelldepletion in vitro</li> <li>›T-Zelldepletion in vivo (ATG)</li> <li>›MTX, CSA, Cortison etc.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>↓</li> <li>↓</li> <li>↓</li> </ul>
Klinische Charakteristika	<ul style="list-style-type: none"> <li>›Infektionen (CMV, HHV6)</li> <li>›GvHD</li> <li>›Alter bzw. Thymusfunktion</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>↓</li> <li>↓</li> <li>↓</li> </ul>

Quelle: Allogene Stammzelltherapie-Grundlagen, Indikationen und Perpektiven, Kröger/Zander et al., 2004

c. Graft-versus-Host-Disease-Prophylaxe

Die Reaktion von immunkompetenten Spenderlymphozyten auf meist epitheliale Empfängerantigene und die daraus resultierende Spender-gegen-Wirt-Reaktion stellt seit jeher ein herausforderndes Problem im Therapiekonzept allogener Stammzelltransplantationen dar. Zur Vermeidung der GvHD stehen drei grundlegende Strategien zur Verfügung:

- › Anpassung spender- beziehungsweise empfängerbezogener Faktoren
- › pharmakologische Immunsuppression
- › T-Zelldepletion

Eine Übersicht, welche Faktoren auf die Entstehung einer GvHD einwirken, gibt Tabelle 2.2.

Tabelle 2.2: Beeinflussende Faktoren zur Entstehung einer GvHD

Spender/Empfänger	pharm. Immunsuppression	T-Zelldepletion
›HLA-Kompatibilität	›unspezifische Immunsuppression	›physikalisch
›Alter	›Reduktion der T-Zell-Funktion	›immunologisch (AK)
›Geschlechterverteilung	›Reduktion der Zytokinausschüttung	›in vivo
›Stammzellprodukt	›antizelluläre Antikörper	›ex vivo
›Keimmilieu		

Quelle: Allogene Stammzelltherapie-Grundlagen, Indikationen und Perspektiven, Kröger/Zander et al., 2004

Für das Ausmaß einer GvHD nimmt unter diesen Faktoren die HLA-Kompatibilität zwischen Spender und Empfänger, d.h. die Übereinstimmung ihres Histokompatibilitätskomplexes, eine Schlüsselrolle ein. Das geringste Risiko für das Auftreten einer GvHD ist deshalb bei HLA-identischen Transplantationen zu erwarten. Dabei ist der Verwandtschaftsgrad zwischen Spender und Empfänger nicht das entscheidende Kriterium. Das höchste Risikoprofil, an einer GvHD zu erkranken, haben dagegen HLA-inkompatible und nicht-verwandte Spender und Empfänger.

Auf die Entstehung einer GvHD wirken sich außerdem ungünstig aus:

- › zunehmendes Empfängeralter
- › zunehmendes Spenderalter
- › inkongruentes Geschlecht: weiblicher Spender, männlicher Empfänger

Auch die Stammzellquelle spielt eine beeinflussende Rolle. Stammzellen aus Nabelschnurblut verursachen weniger, Zellen aus Knochenmark häufiger GvHD-Komplikationen (aus Allogene Stammzelltherapie- Grundlagen, Indikationen und Perspektiven, Kröger N, Zander A et al., 2004). Nach der Transfusion peripherer Stammzellen lassen sich im Vergleich zu Stammzellen, die aus Knochenmark gewonnen werden, chronische GvHD-Verläufe vermehrt beobachten (Powles et al., 2000, Blaise et al., 2000, Bensinger et al., 2001, Schmitz et al., 2002, Vigorito et al., 1998).

Schließlich scheint ebenso das Keimmilieu, insbesondere des Darmes des Empfängers ein weiterer Faktor bei der Entstehung einer GvHD zu sein. Daher wird zur Reduktion anaerober Keime, denen ein Triggereffekt zukommt, vor und während der Transplantationsphase mitunter Metronidazol eingesetzt (aus Allogene Stammzelltherapie- Grundlagen, Indikationen und Perspektiven, Kröger N, Zander A et al., 2004).

Durch die pharmakologische Immunsuppression wird außerdem modulierend auf das Immunsystem eingewirkt. Dabei sind vier Kategorien zu unterscheiden:

#### › Unspezifische Suppression

Zu den unspezifischen Pharmaka der Immunsuppression zählen der Folsäureantagonist Methotrexat und Kortikosteroide. Letztere wirken über ihre Bindung an intraplasmatische Rezeptoren immunmodulativ, indem der Steroid-Rezeptorkomplex in die nukleäre Transkription und damit die resultierende Proteinsynthese eingreift. Der Effekt, so vermutet man, rührt einerseits von der lymphotoxischen Wirkung der Kortikoide, andererseits von der Unterdrückung proinflammatorischer Zytokinen.

#### ›Hemmung der T-Zellfunktion

Das komplexe Kaskadensystem zur Aktivierung einer T-Zell-vermittelten Immunreaktion kann durch Inhibition unterschiedlicher und an diesem Regelkreis teilnehmenden Proteinen unterbrochen werden. 1962 wurde Ciclosporin A durch Borrell entdeckt, in den 80-er Jahren setzte es sich, in Kombination mit Methotrexat, als Standardsuppressivum durch (Storb et al., 1986), wobei MTX und CSA heute noch die am meist verwendete GvHD-Prophylaxe darstellt (aus Allogene Stammzelltherapie- Grundlagen, Indikationen und Perspektiven, Kröger N, Zander A et al.,2004).

Neben CSA verfügt FK506 (Tacrolimus) über eine ähnliche Wirkungsweise, jedoch wurde die Wirksamkeit erst in wenigen Studien demonstriert. Da CSA (Nephrotoxizität)und FK506 (Neurotoxizität) ein nicht unerhebliches Nebenwirkungsprofil aufweisen, ist bei beiden eine Spiegelbestimmung indiziert.

Über eine hemmende Wirkung der Purin-de-novo-Synthese verfügt Mycophenolat mofetil (MMF), wobei proliferierende Lymphozyten ganz besonders auf die Purinbiosynthese angewiesen sind und dadurch empfindlich auf MMF reagieren. Das Medikament weist v.a. immunsuppressive, aber auch antimikrobielle, antimykotische, antivirale und antineoplastische Eigenschaften auf.

#### ›Hemmung der Zytokinproduktion

Im Gegensatz zu ihrer therapeutischen Wirkung, zeigten Zytokin-Antikörper keine Relevanz in der Prophylaxe der GvHD-Entstehung (aus Allogene Stammzelltherapie- Grundlagen, Indikationen und Perspektiven, Kröger N, Zander A et al.,2004).

Aufgrund der Annahme, dass die primäre Wirkung von Kortikoiden auf die Inhibition und/oder Synthesehemmung von Zytokinen beruht, ließe sich des Weiteren diese Medikamentenklasse zur Gruppe der Zytokinproduktionsinhibitoren zählen.

#### ›Antizelluläre Antikörper

Das erste Antikörperreagenz, welches zur Prophylaxe der GvHD eingesetzt wurde, war das Anti-Thymozyten-Globulin (ATG), ein polyklonales Immunglobulin, welches gegen unterschiedliche T-Zell- und z.T. auch NK-Zellen-Epitope gerichtet ist und im Zusammenhang

mit einer Komplementsystem vermittelten Lympholyse lymphotoxische Wirkung aufweist (Eiermann et al., 1999, Hale, 2002). Davon sind sowohl Empfänger-, als auch Spenderlymphozyten betroffen.

Tabelle 2.3: Zielmoleküle und Effekt immunmodulatorischer Medikamente

Medikament	Zielmolekül(e)	molekularer Effekt
Kortikoide	›Zytosolrezeptor ›Hitzeschockproteine	›Inhibition Transkription ›von Zytokin-Genen
CSA	›Bindung an Cyclophillin ›Inhibition von Calcineurin	›Inhibition Interl2-Produktion ›Stimulation TGF-β-Produktion
FK506	›Bindung an FKBP-12 ›Inhibition Calcineurin	›Inhibition Interleuk2-Produktion ›Antagonist TGF-β-Produktion
MMF	›Inhibition Inosinmonophosphat ›Inhibition Phosphatdehydrogenase	›Block. denovo-Purinsynthese ›Block. p70-S6-Kinase
ATG	›Bindung an verschiedene Antigene lymphoider Zellen	›komplementvermittelte Lympholyse

Quelle: Allogene Stammzelltherapie-Grundlagen, Indikationen und Perpektiven, Kröger/Zander et al., 2004

Bei autologen und syngenen Stammzelltransplantation ist eine Immunsuppression nicht unbedingt erforderlich.

Die dritte Entität im Prophylaxekonzept einer GvHD stellt die T-Zelldepletion dar. Da die T-Lymphozyten nicht nur Effektoren der GvHD, sondern auch des erwünschten Graft-versus-Leukemia-Effects sind, und es trotz intensiver immunologischer Forschung bislang nicht gelungen ist, die beiden Effekte steuernd zu stimulieren beziehungsweise zu inhibieren, ist die Elimination von T-Zellen ein doppelschneidiges Unterfangen. Vorteilhaft ist die verringerte Inzidenz akuter und chronischer GvHD, der geringere Einsatz von Immunsuppressiva, die dadurch verminderte hepatische und pulmonale Toxizität und eine niedrigere frühe transplantationsassoziierte Mortalität. Auf der Kehrseite der Medaille steht diesen Qualitäten

jedoch das Fehlen des Graft-versus-Leukemia-Effekt gegenüber und somit die erhöhte Wahrscheinlichkeit eines Rezidivs der Grunderkrankung, eine höhere Rate an Transplantatabstoßungen bzw. Transplantatversagen, gehäuftes Auftreten von CMV-Reaktivierungen und EBV-assoziierten lymphoproliferativen Erkrankungen, so dass das Gesamtüberleben gegenüber einer nicht-T-Zelldepletierten Transplantation unverändert ist (aus Allogene Stammzelltherapie- Grundlagen, Indikationen und Perspektiven, Kröger N, Zander A et al.,2004). Wünschenswert wäre das Inkaufnehmen einer moderaten, kontrollierbaren GvH-Reaktion und damit einhergehendem GvL-Effekt (aus Fragen und Antworten zur hämatopoetischen Stammzelle. Grundlagen, Indikationen und therapeutischer Nutzen, Haas R, Kronenwett R et al., 2005).

Zur Anwendung kommt das Verfahren heute dennoch in Form einer immunologischen in vivo T-Zelldepletion bei Fremdspendertransplantationen. Das hierbei verwendete Agens ist das bereits oben erwähnte ATG, welches aufgrund seiner langen Halbwertszeit sowohl Empfängerlymphozyten bindet und somit das Transplantatanwachsen begünstigt, als auch Spenderlymphozyten und damit die Entstehung einer GvHD blockiert.

## 2.1 Indikation zur Stammzelltransplantation, europäische Trends

Von 1990 bis 2000 sammelte die European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) von insgesamt 619 Zentren in 35 europäischen Ländern Informationen zu durchgeführten Stammzelltransplantationen. Wurden zu Beginn (1990) 4.234 Stammzelltransplantationen gemeldet, waren es im Jahr 2000 bereits 19.1036 Stammzelltransplantationen (Gratwohl et al., 2002). 95% aller in Europa durchgeführten Stammzelltransplantationen wurden durch die oben genannte Datenerhebung erfasst.

Es zeigte sich ein stetiger Zuwachs in allen Ländern und bei nahezu allen Indikationen, mit Ausnahme der Chronisch Myeloischen Leukämie, bei der seit Einführung des Tyrosin-Kinase-Inhibitors Imatinib 1999 ein Rückgang der Transplantationshäufigkeit zu verzeichnen war (aus Allogene Stammzelltherapie- Grundlagen, Indikationen und Perspektiven, Kröger N, Zander A et al.,2004). Der kräftige Zuwachs zeigt, dass in der Behandlung hämatologischer Erkrankungen der Stammzelltransplantation als Therapieformat mit kurativer Intention ein

immer stärker gewichteter Stellenwert zukommt. Die wissenschaftlich relativ schnell hinzuwachsenden Neuerkenntnisse und Behandlungsoptimierungen, insbesondere auf dem Feld der supportiven Maßnahmen, tragen im Wesentlichen dazu bei, dass die Indikation zur Stammzelltransplantation im dynamischen Wandel befindlich ist und tendenziell ausgeweitet wird.

Eine Übersicht der indikativen hämatopoetischen Erkrankungen gibt Tabelle 2.4

Tabelle 2.4: Indikationen zur Stammzelltherapie

Leukämien, 36,5%
CML
AML
ALL
CLL

Lymphoproliferative Erkrankungen, 39,7%
Multiples Myelom
Morbus Hodgkin
Non-Hodgkin-Lymphome

Nicht-maligne Erkrankungen, 0,5%
Aplastische Anämie/Fanconi-Anämie
Kombinierte Immundefizienz
Angeborene Fehler

Die restlichen 18,3% entfielen auf solide Tumoren.

Beistehend der jeweilige prozentuale Anteil im Patientenkollektiv der EBMT im Zeitraum 1990-2000, allogene und autologe Transplantationen, wobei  $n = 132.963 = 100\%$  (Gratwohl et al., 2002).

Durch die Anwendung autologer Verfahren seit den achtziger Jahren hat sich das Indikationsfeld der Stammzelltransplantation um einige solide Tumoren erweitert. Limitierender Faktor in der Hochdosischemotherapie war die Knochenmarktoxizität und die Gefahr der irreversiblen Knochenmarkaplasie. Durch die Mobilisierung, Entnahme und Kryokonservierung patienteneigener hämatopoetischer Stammzellen wurde es erst möglich, eine ausreichend hochdosierte Chemotherapie oder Radiatio durchzuführen um eine maximale Tumorregredienz zu erreichen. Im Anschluss können die entnommenen Stammzellen reinfundiert werden, um eine vollständige Restitution der Knochenmarkfunktion herzustellen (aus Knochenmarktransplantation, Schaefer UW, Beelen DW et al.,1996).

## 2.2 Autologe und Allogene Stammzelltransplantation

Von einer autologen Transplantation zu sprechen ist irreführend, da die Entnahme und spätere Reinfusion körpereigener Zellen einer Autoplantation entspricht, in der kein Fremdkörpermaterial zum Einsatz kommt.

Das autologe Stammzellverfahren macht im Jahre 2007 über die Hälfte aller der EBMT gemeldeten Transplantationsverfahren in Europa aus (14,524 von ca. 23,536, Hołowieckiet al., 2008). Der große Vorteil des autologen Stammzellverfahrens ist die Verfügbarkeit und das Fehlen der immunologischen Komplikationen einer allogenen Transplantation, nämlich der Abstoßung und der GvHD. Andererseits geht jedoch der Graft-versus-Leukemia Effect verloren und es besteht die potentielle Gefahr einer unbemerkten Reinfusion tumoröser Zellen, die zum Rezidiv führen können. Der ausschlaggebende Faktor ist aber die Bedingung, dass zum Zeitpunkt der Zellentnahme ein unauffälliges Knochenmark aspiriert werden kann. Diese Anforderung schließt viele Patienten, u.a. mit chronisch lymphatischen Leukämien, die ansonsten Kandidaten für eine myeloablative Therapie wären, vom Verfahren aus (Deeg et al., 1992).

Können aus einem autologen Knochenmark oder körpereigenem Blut keine tumorfreien hämatopoetischen Stammzellen isoliert und entnommen werden, ist ein Therapieerfolg nur mittels allogener Transplantation erfolgsversprechend. Hierbei werden die hämatopoetischen

Stammzellen eines gesunden Spenders einem Patienten übertragen, nachdem durch eine Myeloablation sämtliche blutbildenden Zellen des Betroffenen irreversibel funktionsunfähig gemacht wurden. Erstrebenswert ist eine Stammzellübertragung zwischen HLA-identischen Individuen. Kann innerhalb des Familienkreises aber kein Spender gefunden werden, wird ein HLA-kompatibler Stammzellspender aus internationalen Fremdspenderregistern ausfindig gemacht. Dabei zeigen Fremdspendertransplantationen (unrelated) im Vergleich zu Geschwisterspendern (related) ein höheres Risiko, eine GvHD, eine Transplantatabstoßung und Infektionen zu erleiden (Gajewski und Champlin, 1996).

### 2.3 Stammzelle, Stammzellquelle und Stammzellmobilisierung

Das Charakteristikum einer Stammzelle ist zum einen ihre Fähigkeit, durch Teilung sich selbst mit all ihren Möglichkeiten zu erhalten, zum anderen, durch Differenzierung in eine funktionsfähige, reife Blutzelle auszureifen (aus Fragen und Antworten zur hämatopoetischen Stammzelle. Grundlagen, Indikationen und therapeutischer Nutzen, Haas R, Kronenwett R et al., 2005). Teilt sich eine Stammzelle und bildet Tochterzellen, die beide im Sinne der Selbsterneuerung ihren Stammzellcharakter bewahrt haben, so spricht man von symmetrischer Teilung, während bei der Entstehung einer Tochterzelle und einer bereits liniendeterminierten Vorläufer- oder Progenitorzelle von asymmetrischer Teilung gesprochen wird. Des Weiteren lässt sich die totipotente und damit in alle menschlichen Gewebearten und Organe ausreifbare embryonale Stammzelle von der adulten Stammzelle unterscheiden, welche in ihrer Entwicklungsmöglichkeit bereits eingeschränkt ist. Typischer Vertreter der adulten Gruppe ist die hämatopoetische multipotente Stammzelle, die auf die Entwicklung innerhalb einer bestimmten Gewebeart determiniert ist.

Molekularbiologisch lassen sich eine Vielzahl von Zellen anhand des Vorhandenseins eines Oberflächenantigens charakterisieren. Diese Oberflächenantigene sind Kohlehydratketten, die mit der Bezeichnung Cluster of Differentiation (CD) und einer Zahl kategorisiert werden. Curt Cevin gelang es 1984, mit Hilfe eines Antikörpers Stammzellen zu isolieren, indem er einen Antikörper verwendete, der mit einer nur auf Stammzellen vorkommenden Kohlenhydratkette agglutinierte (Calvin et al., 1984). Dies war das Antigen CD34, welches es erstmals

ermöglichte, hämatopoetische Stammzellen zu identifizieren, zu isolieren und sie zu selektionieren. Mit Hilfe unterschiedlicher CD-Antigene können Zellen verschiedenen Zellreihen zugeordnet werden.

Tabelle 2.5: Ausgewählte Cluster of Differentiation

CD-Antigen	Ausrichtung
CD71	erythropoetische Vorläuferzelle
CD41	megakaryopoetische Vorläuferzelle
CD19	B-Zell-Ontogenese

Quelle: Haas R, Kronenwett R: Fragen und Antworten zur hämatopoetischen Stammzelle. Grundlagen, Indikationen, therapeutischer Nutzen. Deutscher Ärzte Verlag, 2005

Eine kleine Population des Knochenmarks von nur ca. 1-2% weisen zwar das CD34-Antigen auf ihrer Zelloberfläche auf, nicht jedoch das ansonsten in weitem Umfang nachweisbare CD38 und auch keine weiteren CD-Antigene, anhand derer sich eine myeloische oder lymphatische Tendenz erkennen ließe (aus Allogene Stammzelltherapie- Grundlagen, Indikationen und Perspektiven, Kröger N, Zander A et al.,2004). Diese Antigenkonstellation, nämlich CD34+/CD38- und „lineage-negativ“, markiert denjenigen Zelltypus, der für die Stammzelltransplantation die zentrale Bedeutung besitzt. Zum Zweck der Stammzelltransplantation können diese CD34+/CD38-Stammzellen prinzipiell aus drei Quellen gewonnen werden:

- a) Knochenmark
- b) peripheres Blut nach Stimulation und Mobilisierung aus dem Knochenmark
- c) Nabelschnurblut, welches während der Geburt entnommen wird und kryokonserviert in Nabelschnurbanken gelagert wird

Alle Quellen bieten sowohl Vor- als auch Nachteile, s. Tabelle 2.6.

Tabelle 2.6: Vor- und Nachteile unterschiedlicher Stammzellquellen

	Vorteil	Nachteil
a) Knochenmark/ BM	›niedrigeres Risiko einer chronischen GvHD	›multiple Entnahmen, sterile Kautelen, Anästhesie, stationär
b) peripheres Blut/PBSCT	›EntnahmeprocEDURE mittels Leukapherese, ambulant ›rasches Neutrophilen- und Thrombozytenengraftment *1	›rasches Leukozytenengraftment, dadurch vermehrtes Auftreten chronischer GvHD *2
c) Nabelschnurblut	›T-Zellen mit niedrigem Proliferationseffekt, dadurch möglicherweise geringere Ausprägung der GvHD *3	›niedrige Stammzellzahl, dadurch verzögertes Engraftment

\*1 (Ottinger, Beelen, Scheulen, et al. 1996)

\*2 (Champlin, Schmitz, Horowitz, et al. 2000)

\*3 (Kröger und Zander et al 2004)

Zwar zirkulieren CD34+ Stammzellen in der Blutstrombahn, das Verhältnis zwischen Knochenmark und peripherem Blut beträgt jedoch 100:1 bis 50:1 (aus Fragen und Antworten zur hämatopoetischen Stammzelle. Grundlagen, Indikationen und therapeutischer Nutzen, Haas R, Kronenwett R et al., 2005). Unter gewissen pathologischen Veränderungen, etwa einer generalisierten Entzündungsreaktion oder Gewebsschäden mit Nekrose, z. Bsp. Myokardinfarkt (Massa et al., 2005), erhöht sich deren Anteil in der Peripherie. Eine Stammzellmobilisierung aus dem Knochenmark kann auch durch Gabe von hämatopoetischen Wachstumsfaktoren getriggert werden. Diese Tatsache macht man sich bei der Stammzellgewinnung durch Leukapherese zu Nutze, indem einem gesunden Stammzellspender über einen Zeitraum von vier bis fünf Tagen täglich G-CSF (Granulocyte-Colony-Stimulating Factor) subcutan verabreicht wird. Unter kontinuierlicher Messung der Blutstammzellkonzentration kann mit einer ausreichend hohen Ausbeute ab einer Konzentration der CD34+-Zellen von 20/µl gerechnet werden. Das Leukaphereseverfahren ähnelt in groben Zügen einer Dialyse. Über großvolumige Katheter, über eine venöse Punktionsstelle eingebracht, wird dem Spender fortlaufend Blut entnommen, welches durch einen extrakorporalen Separator fließt. Kernstück

des Geräts ist eine Zentrifuge, mit Hilfe derer Zellen mit hoher Dichte, zu denen die Stammzellen zählen, separiert werden können. Das restliche Volumen wird dem Körper rückgeführt. Um genügend Zellen zu ernten, bedarf es bei gesunden Spendern in der Regel ein bis zwei Leukapheresesitzungen à 2 bis 4 Stunden Dauer.

## 2.4 HLA und HLA-Kompatibilität

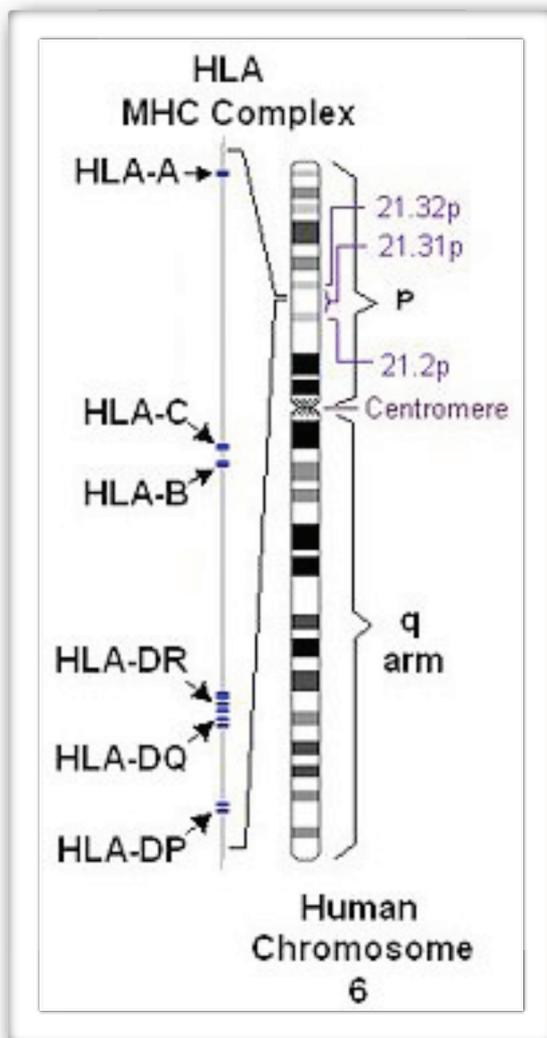
HLA ist die Abkürzung für Humanes Leukozyten Antigen. Gleichzusetzen ist der Begriff mit dem Haupt-Histokompatibilitäts-Komplex. Das HLA-Molekül ist an die Zelloberfläche gebunden und an der Präsentation von endogenen und exogenen Peptidantigenen maßgeblich beteiligt. Es fungiert als Haftungsstelle für Antigene und Interaktionsmolekül zwischen antigenpräsentierender Zelle und verschiedenen Zellen des Immunsystems. Zwei HLA Klassen werden unterschieden.

### HLA-Klasse I :

- › ubiquitär anzutreffendes Oberflächenantigen
- › vermittelt bevorzugt die Präsentation endogener Peptide
- › aufgebaut aus einer  $\alpha$ -Kette und dem  $\beta_2$ -Mikroglobulin
- › HLA-Klasse I-Moleküle interagieren mit CD8<sup>+</sup>-zytotoxischen T-Zellen

### HLA-Klasse II :

- › finden sich an der Zelloberfläche spezialisierter, zur Phagozytose befähigter Zellen, u. a. Monozyten, Makrophagen, dendritische Zellen
- › vermittelt die Präsentation exogener Peptide nach lysosomaler Aufspaltung
- › aufgebaut aus einer  $\alpha$ - und einer  $\beta$ -Kette
- › HLA-Klasse II-Moleküle interagieren mit CD4<sup>+</sup>-T-Helferzellen



Alle Gene, die für HLA-Proteine kodieren, sind, mit Ausnahme des  $\beta$ -Mikroglobulins (Chromosom 15), zentromernah auf Chromosom 6 lokalisiert. Um den Genort zu spezifizieren, ist ein Buchstabenschlüssel gebräuchlich. Die HLA-Klasse I beinhaltet HLA-Isotypen, deren Genort in den Bereichen A, B und Cw auf Chromosom 6 zu finden ist. Die Gene der HLA-Klasse II-Moleküle können dagegen den Regionen DR, DP und DQ entstammen. Aufgrund der dadurch vielfältigen Kombinationsmöglichkeiten ist ein herausragendes Merkmal des HLA-Systems sein Polymorphismus. Anhand der theoretisch möglichen HLA-A-, B-, DR- und DQ-Antigen-Kombinationen könnte man 672.348.600 Individuen unterscheiden (Schreuder et al., 2001).

Abbildung 2.1: Lokalisation HLA Komplex

Quelle: Human Leukocyte Antigen: Reference

(Online im Internet: [www.thefullwiki.org/Human\\_leukocyte\\_antigen](http://www.thefullwiki.org/Human_leukocyte_antigen))

Das HLA-Merkmal und seine Übereinstimmung zwischen Spender und Empfänger bestimmt in entscheidendem Maße über Angehen und Abstoßung des Transplantates und über das Auftreten und den Ablauf von Graft-versus-Host und Graft-versus-Leukämie Reaktion. Der Idealfall ist ein verwandter und HLA-identischer Spender, jedoch zeigten Ottinger et al, dass das Gesamtüberleben zwischen HLA-identischen Geschwistertransplantationen, partiell HLA-identischer Verwandtentransplantation und HLA-kompatibler Fremdspendertransplantation keinen Unterschied aufwies. Es waren aber die GvHD-Rate und die Graft failure-Rate bei den

partiell HLA-kompatiblen verwandten und nicht verwandten Spendern höher als bei den Familienspendern (Ottinger et al., 2003).

Die Fortschritte in der Beschreibung und Bestimmung (HLA-Typisierung) der HLA-Merkmale haben wesentlichen Anteil am zunehmenden Erfolg der Stammzelltransplantation.

Die Typisierung erfolgt durch serologische (HLA-Antigene) Techniken (Komplement-vermittelte Zelllyse) und molekularbiologische (HLA-Allele) Verfahren (Sequence-Specific Primers=SSP, Sequence-Specific Oligonucleotides=SSO, Sequencing-Based Typing=SBT).

Dadurch, dass je zwei Allele, ein väterliches und ein mütterliches, pro HLA-Merkmal vorliegen, setzt sich der HLA-Genotyp eines Menschen aus zwei Haplotypen zusammen. Hat ein Vater den Genotyp A1,2;B8,40;DR3,6 kann er entweder den Haplotyp a(A1;B8;DR3) oder den Haplotyp b(A2;B40;DR6) an ein Kind weitergeben. Genauso die Mutter (Haplotyp c und d). Somit wird das gemeinsame Kind einen von vier möglichen Genotypen aufweisen.

Daher sollte im Rahmen der Patiententypisierung stets auch die Kernfamilie auf ihre HLA-Identität untersucht werden, da die Deduktion der Haplotypen aus den Daten der Eltern- und Kinduntersuchungen wesentlich zur Sicherheit der Typisierungsergebnisse beitragen und eine evtl. Suche nach einem nicht-verwandten Spender erleichtert (La Nassa et al., 2002).

Bone Marrow Donors Worldwide ist eine 1988 gegründete Vereinigung, in deren ständig wachsender Datenbank aktuell ca. 13,1 Mio. HLA-typisierte Stammzellspender registriert sind (www.bmdw.org, Stand April 2009) und heute erste Anlaufstelle in der Suche nach einem HLA-kompatiblen, nicht verwandten Spender ist.

## 2.5 Konditionierungsregime

Die der Transplantation vorgeschaltete Konditionierung aus Chemotherapie oder Chemo-Radiotherapie erfüllt drei Ziele:

- › Myeloablation: Durch Zerstörung des hämatopoetischen Gewebes im Knochenmark wird Raum zur Einnistung der dann folgenden Transfusion von Spenderstammzellen geschaffen.

- › Immunsuppression: Das Empfängerimmunsystem wird komplett supprimiert, um ein Anwachsen der infundierten Spenderzellen zu gewährleisten.
- › Antileukämische Aktivität: Durch zytotoxischen Effekt des Konditionierungsregimes werden auch tumoröse Zellen der Grunderkrankung beseitigt.

Prinzipiell kann zwischen einem Ganzkörperbestrahlungsregime und einem reinen chemotherapie-basierten Konditionierungsprotokoll unterschieden werden. Grundsätzlich muss bei der Wahl des angewandten Regimes die Art der Grunderkrankung berücksichtigt werden und damit die Abwägung, welcher der drei Eigenschaften aus Immunsuppression, antileukämischem Effekt und Myeloablation besonderes Gewicht zukommen sollte.

Die Ganzkörperbestrahlung zeigt gute Wirkung in allen drei Qualitäten. Dem gegenüber steht die Gewebestrahlentoxizität unter Erhöhung der Gesamtdosis, wie zum Beispiel der strahleninduzierten interstitiellen Pneumonie mit letalen Verlaufsformen. Um die Gesamtdosis aber möglichst hoch zu halten und die Toxizität zu begrenzen, wurde das Prinzip der fraktionierten Bestrahlung bevorzugt, d.h. die mehrfache Applikation kleinerer Dosen. Es konnte gezeigt werden, dass hierdurch, im Gegensatz zur einmaligen Applikation der Gesamtdosis, die Inzidenz der Strahlentoxizität auf normales Gewebe reduziert wurde (Storb, 1994, Vriesendorp, 1991). Zwar konnte durch die fraktionierte Applikation eine Gesamtdosis von über 15 Gy erzielt werden, jedoch zeigten die Arbeiten mit einer Patientengruppe mit AML und ein Jahr später bei Patienten mit CML von Clift et al. 1990 und 1991, dass eine höhere Gesamtdosis (15,75 Gy im Vergleich zu 12 Gy) die Rezidivwahrscheinlichkeit senkte, im Gegenzug dazu aber ebenso die Überlebenswahrscheinlichkeit aufgrund der gesteigerten Toxizität abnahm.

Daher wird heute im allgemeinen eine Dosis von 12 Gy (in Kombination mit 120mg Cyclophosphamid pro Kilogramm Körpergewicht) verwendet (aus Allogene Stammzelltherapie-Grundlagen, Indikationen und Perspektiven, Kröger N, Zander A et al., 2004).

In der jüngeren Vergangenheit haben sich auch Konditionierungsprotokolle etabliert, die vollständig aus Chemotherapeutika bestehen. In der Arbeit von Socié et al. 2001 wurden insgesamt vier randomisierte Studien durchgeführt, um die Wirksamkeit bezüglich

krankheitsfreiem Überleben zwischen Ganzkörperbestrahlung-(TBI+Cyclophosphamid) und chemotheapiebasiertem (Busulfan+Cyclophosphamid) Konditionierungsregime zu untersuchen. Bei Patienten mit CML zeigte sich kein signifikanter Unterschied im krankheitsfreien Überleben zwischen beiden Regimen, während bei Patienten mit AML das Zehn-Jahres-Überleben (projiziert) bei Ganzkörperbestrahlungsbasiertem Regime um 12% besser ausfiel. In anderen Arbeiten mit ALL-Patienten erwies sich ebenso ein Ganzkörperbestrahlungsbasiertes Regime als wesentlich überlegen in Bezug auf krankheitsfreies Überleben (Granados et al., 2000). Die Tabelle 2.7 gibt Auskunft über die heute gebräuchlichsten Konditionierungsregime vor allogener Stammzelltransplantation.

Tabelle 2.7: Konditionierungsregime

Ganzkörperbestrahlung plus Chemotherapie
Ganzkörperbestrahlung mit 8-14 Gy plus Cyclophosphamid, 120-200 mg pro Kilogramm Körpergewicht
alleinige Chemotherapie
Busulfan, 14-16 mg pro Kilogramm Körpergewicht plus Cyclophosphamid, 120-200 mg pro Kilogramm Körpergewicht
zusätzliche Chemotherapie
Melphalan, 140-200mg/m <sup>2</sup> Körperoberfläche Thiotepa, 500-800 mg pro Kilogramm Körpergewicht Etoposid, 30-60 mg pro Kilogramm Körpergewicht

Quelle: Allogene Stammzelltherapie-Grundlagen, Indikationen und Perpektiven, Kröger/Zander et al., 2004

Unter Hinzufügen der oben genannten zusätzlichen Chemotherapeutika versteht man ein intensiviertes Regime. Es wird bei Patienten mit besonders hohem Rezidivrisiko eingesetzt, um den antileukämischen Effekt zu verstärken.

Bereits 1979 zeigten Weiden et al., dass Patienten, die nach Stammzelltransplantation eine GvHD entwickelten weniger Rückfälle hinsichtlich ihrer Leukämie erlitten als diejenige

Patienten, bei denen keine Spender-gegen-Wirt-Reaktion zu beobachten waren. Dies legte den Verdacht nahe, dass der antileukämische Effekt nicht so sehr durch die voraus gegangene myeloablative Konditionierungstherapie bedingt, sondern durch einen allogenen Graft-versus-Leukemia Effekt begründet war. Untermuert wurde diese Vorstellung, indem bei Patienten, die nach Transplantation rückfällig wurden, eine komplette Remission durch die Gabe von Spenderlymphozeten erwirkt werden konnte (Kolb et al., 1995).

Mit dieser Erkenntnis war man bestrebt, die starken Nebenwirkungen einer konventionellen Hochdosiskonditionierungstherapie zu verringern, indem man dosisreduzierte, nicht-myeloablative Konditionierungsregime erprobte. Die Ergebnisse bewiesen, dass durch Abnahme der Konditionierungstoxizität Morbidität und Mortalität sanken, dabei gleichzeitig aber ein suffizientes Engraftment stattfand. Dadurch erweiterte sich der Indikationsraum einer allogenen Transplantation, insbesondere auf ältere Patienten, die zuvor aufgrund der nicht zumutbaren Therapietoxizität von einer Stammzelltransplantation ausgeschlossen waren (Carella et al., 2000).

Tabelle 2.8: Mögliche dosisreduzierte Konditionierungsregimes

Autor	Regime
McSweeney/Storb *1	Ganzkörperbestrahlung mit 2 Gy
Slavin *2	Busulfan, 8 mg/kg/KG plus Fludarabin, 180 mg/m <sup>2</sup> Körperoberfläche plus ATG (Anti-Thymozyten-Antigen)
Giralt *3	Melphalan, 140-180 mg/m <sup>2</sup> plus Fludarabin, 125 mg/m <sup>2</sup> Körperoberfläche plus Cladribin, 60 mg/m <sup>2</sup> Körperoberfläche

Quelle: Allogene Stammzelltherapie-Grundlagen, Indikationen und Perspektiven, Kröger/Zander et al., 2004

\*1: McSweeney, Niederwieser, Shizuru, et al. 2001

\*2: Slavin, Nagler, Naparstek, et al. 1998

\*3: Giralt, Thall, Khouri, et al. 2001

### 3. Herausforderung und Komplikationen der Stammzelltransplantation

Als invasivstes Verfahren aus dem Therapiespektrum hämatologischer Erkrankungen birgt die allogene Stammzelltransplantation unter der Intention kurativer Genesung eine ganze Reihe von z.T. schwerwiegenden Komplikationen, die das therapeutische Team vor große Herausforderungen stellen. Diese können unmittelbar in Zusammenhang mit der Konditionierung, zum Beispiel als akuttoxische Komplikation, als akute oder chronische GvHD, oder möglicherweise gar nach vielen Jahren als Spätkomplikation einer eventuellen myeloablativen Therapie in Form von sekundären Malignomen auftreten. Unter der Vielzahl an Komplikationen im Zusammenhang mit einer allogenen Stammzelltransplantation wird hier auf die im Rahmen einer Transplantation kennzeichnenden Behandlungsschwierigkeiten Bezug genommen.

#### 3.1 Konditionierungstoxizität

Das Ausmaß und die Organmanifestation der Konditionierungstoxizität ist abhängig von den verwendeten Pharmaka und deren Dosis, aber auch vom Gesundheitszustand des Patienten, dem Stadium der zu Grunde liegenden Erkrankung, der Funktionsfähigkeit exkretorischer Organe und der Komedikation. Tabelle 2.9 zeigt eine Übersicht der involvierten akuten hämatologisch und nicht-hämatologischen Komplikationen.

Tabelle 2.9: Mögliche akute Komplikationen durch Konditionierungsregime

Akute Komplikationen durch Konditionierungsregimes
Panzytopenie
Mukositis
Nausea und Emesis
Gastroenteritis und Diarrhö
Urotoxizität
Nierentoxizität

Akute Komplikationen durch Konditionierungsregimes
Lebertoxizität
Hauttoxizität
Neurotoxizität
Kardiotoxizität
Interstitielle Pneumonitis
Flüssigkeits- und Elektrolytimbalance

Quelle: A guide to bone marrow transplantation, Deeg, Klingemann, Phillips, 1992

### 3.1.1 Mukositis

Die Mukositis ist eine Folge der Strahlen- und/oder Chemotherapie und eine häufig beobachtete und stark beeinträchtigende Komplikation. Klinisch imponiert sie als Erythem, Ödem, Atrophie, Ulzeration und Hämorrhagie, u.U. muss eine Schutzintubation bei drohendem Verschluss der Atemwege vorgenommen werden. Sie tritt in der Regel um den Zeitpunkt der Transplantation (+/- 2 Tage) auf (Schubert et al. 1999), erreicht 7-11 Tage danach ihren Höhepunkt und klingt im weiteren Verlauf ab. Insbesondere ab Erreichen der neutrophilen Granulozyten von 500 Zellen/ml, ist das Auftreten einer Mukositis unwahrscheinlich (Schubert et al., 1999). Diese Tatsache zeigt, dass neben der durch Chemo- und Strahlentherapie bedingte Zytotoxizität schnell proliferierender Gewebe, wie den Epithelien, die Neutropenie eine bakterielle und mykotische Schleimhautbesiedlung begünstigen und sich negativ auf die Entstehung einer Mukositis auswirken. Des Weiteren ist das zur GvHD-Prophylaxe eingesetzte Methotrexat ein nennenswertes mukositisprovozierendes Agens. Die Mukositis betrifft Schleimhäute von Mund, Respirationstrakt, aber auch des gesamten Gastrointestinaltrakts. Ab dem Grad 3 (Ulzerationen) nach der Einteilung nach Glucksberg von 1974 sollte eine parenterale Ernährung und eine opioide Schmerzmedikation zum Einsatz kommen, um die essentielle regelmäßige Schleimhautpflege mit Entfernung von Debridements und Krusten zu ermöglichen (aus Allogene Stammzelltherapie- Grundlagen, Indikationen und Perspektiven, Kröger N, Zander A et al.,2004).

### 3.1.2 Venö-Occlusive-Disease (VOD)

Die Schädigung und die daraus resultierende partielle bis annähernd vollständige Thrombosierung der kleinen Lebervenen, von sinusoidal-endothelialen Zellen, sowie Leberzellen nach Hochdosischemotherapie mit alkylierenden Substanzen (Cyclophosphamid, Busulfan) scheint das primäre, wenn auch nicht das alleinige Ereignis in der Pathogenese der VOD zu sein (Ho et al., 2008, de Jonge et al., 2006, Hassan et al., 2000, DeLeve et al., 1996, DeLeve, 1991). Mit einer Häufigkeit von ca. 10% (5–15% Cutler et al., 2008; 10% Ho et al., 2008) unter Patienten nach myeloablativer Konditionierungstherapie und allogener Stammzelltransplantation ist sie eine der typischen Transplantationskomplikationen. Die schwere Form der VOD (Inzidenz ca. 3–5%) ist meist letal verlaufend (Jones et al., 1987, McDonald et al., 1985) und deshalb gefürchtet, wobei mildere Form spontan abklingen. Die klinische Diagnose basiert auf den drei Punkten:

- › schmerzhafte, neu aufgetretene Hepatomegalie
- › Hyperbilirubinämie (Bilirubin  $\geq$  2mg/dl)
- › unerklärliche Flüssigkeitsretention / Ascites

Sonographische Untersuchungen erwiesen sich weniger sensitiv als die Bestimmung von Plasminogen-Activator-Inhibitor als Indikator einer Endothelzellschädigung, welcher diagnostischen als auch prognostischen Wert aufweist (Salat et al., 1997, Lee et al., 2002). Zu den Risikofaktoren einer VOD zählt in erster Linie die Art und Intensität des Konditionierungsregimes, aber auch die GvHD-Prophylaxe, die Stammzellquelle (allogen vs. autolog) und präexistierende Patientencharakteristika. Zu diesen gehören das Alter des Empfängers, das weibliche Geschlecht des Empfängers, HLA-Disparität, fortgeschrittene maligne Erkrankung, erfolgte abdominelle Bestrahlung, präexistente Leberschädigung mit AST-Erhöhung oder Leberzirrhose, reduzierte pulmonale Diffusionskapazität u.a. (Carreras et al., 1998, Rozman et al., 1996). Als sichere und effektivste therapeutische Substanz der VOD kommt heute das profibrinolytisch wirkende Defibrotide zum Einsatz. Auch bei schwerer VOD kann mit einer Ansprechrate von 45% (Kröger und Zander et al. 2004) gerechnet werden. Unterschiedliche Studien zeigten eine komplette Remission der VOD unter Defibrotide-Therapie in 30–60% (Ho et al., 2008), schwere Fälle und Multiorganversagen mit eingeschlossen.

### 3.1.3 Spättoxizität und Langzeitschäden

Erfreulicherweise ist die Anzahl derjenigen zunehmend größer geworden, die nach Stammzelltransplantation ein Langzeitüberleben aufweisen. Damit verbunden ist das Bedürfnis und die Notwendigkeit, Langzeitnebenwirkungen frühzeitig zu erkennen und unter Kontrolle zu halten. Obwohl die nicht-malignen Langzeitnebenwirkungen selten lebensbedrohlich sind, beeinträchtigen sie Langzeitüberlebende teils erheblich in ihrer Lebensqualität (Duell et al., 1997). Wie die Übersicht in Tabelle 2.10 darstellt, sind Langzeiteffekte an nahezu allen Organsystemen möglich. Regelmäßige und langfristige Nachuntersuchungen sind daher indiziert.

Tabelle 2.10: Mögliche Langzeiteffekte

Organ	Erkrankung	Untersuchung	Nachsorgeintervall
Auge	Keratokonjunktivitis sicca Katarakt	Fundoskopie Spaltlampenuntersuchung	vor SZT, 6 Monate später, dann jährlich
ZNS	Neuropsychologische Defekte	Neurologischer Status	vor SZT, dann jährlich
Zähne	Karies, Mikrodentie	Zahnärztliche Kontrolle	vor SZT, dann alle 6 Monate
Lunge	IPS, BO, BOOP*	Lungenfunktion	vor SZT, 3/6/12 m, dann jährlich
Herz	Kardiomyopathie	EKG, Echokardiographie	jährlich
Leber	Hepatitis, Eisenüberladung	Leberwerte, Hepatitisserologie	jährlich
Niere	Niereninsuffizienz	Elektrolyte, Kreatinin, Urinstatus, Ultraschall	vor SZT, 3/6/12 m, dann jährlich

Organ	Erkrankung	Untersuchung	Nachsorgeintervall
Hormonstatus	Hypothyreose, Wachstumsverzögerung, Infertilität, verzögerte Pubertät, vorzeitige Menopause	TSH, T3, T4, GH, IGF-1, Tanner Status, Hodenvolumen, Sexualhormone, Samenanalyse	vor SZT, 6 und 12 Monate später, dann jährlich
Knochen-system	Osteoporose, Osteonekrosen	Densitometrie, NMR	vor SZT, jährlich oder bei Symptomen
>Schilddrüse >Haut >gyn. Organe >Mundhöhle	sekundäre Malignome	Klinik, Ultraschall, Hautarzt, gyn. Ultraschall, Abstrich, Inspektion	vor SZT, jährlich oder bei Bedarf

Quelle: Allogene Stammzelltherapie-Grundlagen, Indikationen und Perspektiven, Kröger/Zander et al., 2004

\*IPS=Idiopathische Pneumonie-Syndrom

\*BO=Bronchiolitis obliterans

\*BOOP=Bronchiolitis obliterans mit organisierender Pneumonie

Für die Entwicklung von sekundären Malignomen haben eine Reihe von Risikofaktoren eine Bedeutung, die sich im Rahmen der Stammzelltransplantation addieren können: Vorliegende Diagnose einer Immundefizienz oder eines genetischen Defekts, eine Hochdosisbestrahlung im Konditionierungsregime, eine T-Zell-Depletion, ein HLA-Mismatch und eine chronische GvHD (Deeg und Socié, 1998). Mögliche maligne Zweiterkrankungen sind in drei Gruppen einteilbar (Ghelani et al., 2005):

- > EBV-assoziierte B-Zell-Lymphoproliferative Erkrankungen (B-PTLD)
- > Myelodysplasien und Leukämien
- > solide Tumoren

Die Inzidenz der onkologischen Zweiterkrankungen ist zwar niedrig, um das Gesamtrisiko jedoch einschätzen zu können, ist ein langfristiges Follow-up von mindestens 15-20 Jahren unerlässlich (Ortega et al., 2005).

### 3.2 Abstoßung des Transplantates (Graft Failure)

Das Transplantatversagen (Graft Failure) ist eine insgesamt selten beobachtete Komplikation (deutlich < 5%) nach Transplantation (Anasetti et al., 1989, Champlin et al., 1989). Definitionsgemäß spricht man vom primären Graft Failure, wenn die absolute Neutrophilenzahl bis Tag 21-42 unter  $0,2$  oder  $0,5 \times 10^9/l$  liegt und bei gleichzeitig vorhandenem hypozellulärem Knochenmark. Ist die Anzahl größer als diese Richtmarke, hat ein erfolgreiches Engraftment stattgefunden. Das sekundäre Graft-Versagen ist dagegen ein Absinken der Neutrophilen unter  $0,5 \times 10^9/l$  für mindestens drei aufeinanderfolgende Tage, nachdem ein Engraftment bereits nachgewiesen wurde. Verschiedene Risikofaktoren des Graft Failures lassen sich identifizieren:

- › HLA-Inkompatibilität
- › T-Zell-depletiertes Transplantat
- › Aplastische Anämie als Grunderkrankung mit vorheriger Transfusion
- › Unzureichende immunsuppressive Konditionierungsbehandlung
- › Niedrige transfundierte Stammzellzahl
- › Therapierefraktäre Erkrankung zum Zeitpunkt der Transplantation
- › Myelofibrose

Quelle: Allogene Stammzelltherapie-Grundlagen, Indikationen und Perspektiven, Kröger/Zander et al., 2004

### 3.3 Graft-versus-Host-Disease

Das Thema Spender-gegen-Wirt-Reaktion wurde in den vorangegangenen Abschnitten schon vielfach erwähnt und darauf Bezug genommen. Hier sollen die zwei Subgruppen, akute und chronische GvHD, nochmals genauer erläutert werden. Beiden Typen liegt eine Reaktion immunkompetenter Zellen des Spenders gegen Zielantigene des Empfängers zugrunde. Bereits 1966 formulierte Billingham drei wesentliche Kriterien, die seiner Meinung nach ursächlich für die Entstehung der GvHD waren:

- › Präsenz immunologisch kompetenter Zellen im Transplantat
- › Präsenz von Oberflächenantigenen des Empfängers, die den immunkompetenten

Spenderzellen fremd sind

- › Unfähigkeit des Empfängers, durch eine eigene Immunantwort die Spenderzellen zu eliminieren

Da eine GvHD aber auch nach syngenen und autologen Transplantationen auftraten, mussten die Kriterien erweitert werden. Heute geht man vom Konzept des Zytokinsturms aus, d.h. neben den oben genannten Faktoren müssen außerdem Gewebsschädigung, Antigenexpression, Zytokinproduktion und T-Zellaktivierung ursächlich mit in Betracht gezogen werden. Die HLA-Inkompatibilität stellt den wichtigsten einzelnen Risikofaktor in der Entstehung einer GvHD. Dabei sind HLA-major, aber auch HLA-minor Disparitäten von Belang (Goulmy et al., 1996).

### 3.3.1 akute GvHD

Per Definitionem stellt sich die aGvHD binnen 100 Tage nach Transplantation ein. Die drei vornehmlich beteiligten Organsysteme sind neben der Hämatopoese die Haut, die Leber und der Gastrointestinaltrakt. Histologisch liegt in allen Fällen eine charakteristische apoptotische Epithelzellschädigung vor.

Auch heute noch wird die aGvHD anhand der Organstadien der GvHD nach Glucksberg (Glucksberg et al., 1974) eingeteilt. Aus dem Ausmaß der Schädigung einzelner Organe wird ein Gesamtschweregrad der GvHD festgelegt.

### 3.3.2 chronische GvHD

Die cGvHD bleibt eine der maßgebenden Komplikationen, die die Morbidität und damit Lebensqualität Langzeitüberlebender wesentlich beeinflusst (Joseph et al., 2008). Sie tritt ab dem Tag 100 nach Transplantation auf und ist gekennzeichnet durch einen fibrotisierend-sklerosierenden Verlauf von Dermis und inneren Organen, ähnlich den Autoimmunerkrankungen Sklerodermie, Löfgren-Syndrom oder Lupus erythematoses disseminatus.

Wie eingangs erwähnt, ist der wichtigste prädisponierende Faktor in der Genese der cGvHD das

Ausmaß der HLA-Inkompatibilität. Dazu zählen eine vorherig aufgetretene aGvHD, der Gebrauch von peripher gewonnenen Stammzellen (PBSC) und ein erhöhtes Alter von Spender und Empfänger (Joseph et al., 2008, Schmitz et al., 2006).

### 3.4 Infektionen nach allogener Stammzelltransplantation

Infektionen wurden schon sehr früh als signifikanter Kontributor zu Morbidität und Mortalität nach Stammzelltransplantation während der Phase der Panzytopenie identifiziert (Gratwohl et al., 2005). Das Risiko letal verlaufender Komplikationen durch Infektionen konnte in den vergangenen zwei Dekaden durch den wesentlichen Fortschritt in supportiver Therapie, Immunsuppression und dem Management infektiöser Erkrankungen gesenkt werden (Baron et al., 2003, Antoine et al., 2003). Hierzu zählen die zum Standard gewordene Durchführung der Transplantation in klimatisierten, luftgefilterten Räumlichkeiten („laminar air flow“), aber auch die Verbesserung in der Diagnostik von Infektionen, die zur Verfügung stehenden besseren Breitspektrumantibiotika, neue antifungale und antivirale Medikamente und der Einsatz von intravenösen Immunglobulinen und Impfstrategien (Gratwohl et al., 2005). Des Weiteren muss ebenso die steigende Anzahl der „reduced-intensity-Konditionierungsverfahren“ berücksichtigt werden, die durch ihre Betonung der Immun- und nicht Myelosuppression zu einer kürzeren Panzytopeniedauer und einem geringeren Grad der Mukositis führt.

Liiert mit dem Risikoprofil einer Infektion sind folgende Faktoren: Grunderkrankung, Art des Transplantations- und Konditionierungsverfahrens, Grad der Übereinstimmung von Spender und Empfänger, d.h. Vorliegen einer GvHD, T-Zelldepletion, erhöhtes Alter, Ausprägung und Dauer der Zytopenie (v.a. Neutropenie) und der Beeinträchtigung von Integrität physiologischer Barrieren, in erster Linie Schleimhaut, d.h. Vorhandensein einer Mukositis, und Haut (zentralvenöse Katheter). Dem gegenüber stehen pharmakologische (antibiotische, antimykotische und antivirale Agens, Gabe von IgG-Immunglobulinen) und nicht-pharmakologische („laminar air flow“, s.o., Ernährungsrestriktionen, CMV-Kompatibilität zwischen Spender und Empfänger) Maßnahmen zur Infektionsprophylaxe.

### 3.4.1 Frühe Post-Transplantationsphase (Prä-Engraftment)

Diese sich innerhalb der ersten 30 Tage nach Transplantation vollziehende Phase wird durch die therapiebedingte Neutropenie bestimmt. Vorrangig anzutreffen sind bakterielle, gram-positive Mikroorganismen. Durch die in den neunziger Jahren eingeführte Chinolonprophylaxe dominieren heute gram-positive über die damals häufiger nachweisbaren gram-negativen Bakterienspezies (aus Allogene Stammzelltherapie- Grundlagen, Indikationen und Perspektiven, Çelebi et al., 2000). Eine Infektion präsentiert sich in dieser Phase meist als neutropenisches Fieber, definiert als eine Temperatur von einmalig  $\geq 38,3^{\circ}\text{C}$  oder  $\geq 38,0^{\circ}\text{C}$  über mindestens eine Stunde oder zweimal innerhalb von 24 Stunden bei einer Granulozytenzahl von  $< 500/\mu\text{l}$ , im Rahmen dessen eine Basisdiagnostik, s. Tabelle 2.11, unternommen werden muss und im Anschluss unverzüglich eine Breitspektrum-Antibiose eingeleitet werden sollte.

Tabelle 2.11: Obligate Basisdiagnostik

Untersuchung	Nachweis/Besonderheiten
körperliche Untersuchung	ZVK-Eintrittsstelle, Lunge, Körperöffnungen
Blutkultur, CRP-Bestimmung	alle Katheterschenkel, Bakterien und Pilze anfordern
Urin-/Stuhlkultur, Rachenabstrich	Bakterien und Pilze
Röntgen des Thorax*	Infiltrate

Quelle: Allogene Stammzelltherapie-Grundlagen, Indikationen und Perspektiven, Kröger/Zander et al., 2004

In der Arbeit von Heussel et al. 1999 zeigte sich die hochauflösende Computertomographie (HRCT) dem konventionellen Röntgen hinsichtlich der Sensitivität und Spezifität deutlich überlegen, weshalb spätestens am dritten Tag persistierenden Fiebers diese Untersuchung angestrebt werden sollte.

Hinzu kommt eine erweiterte Diagnostik, die je nach klinischem Befund eingeleitet werden sollte, wie zum Beispiel die mikrobiologische Untersuchung der bronchoalveolären Lavage, von Stuhl, Rachenspülwasser, Liquor oder Wundabstrich.

Die antibiotische Mono- oder Kombinationstherapie kann beendet werden, wenn alle der folgenden Bedingungen erfüllt sind (aus Allogene Stammzelltherapie- Grundlagen, Indikationen und Perspektiven, Kröger N, Zander A et al., 2004):

- › Fieberfreiheit für mindestens 48 Stunden
- › Neutrophilenzahl  $> 1.000/\mu\text{l}$  nach Transplantation
- › negative mikrobiologische Befunde
- › klinische Kreislaufstabilität
- › infektiologisch unauffällige Bildgebung der Thorax bzw. vorher betroffene Lokalisation

Eine Abwägung zwischen therapeutischem Nutzen und Organtoxizität ist stets indiziert und entscheidet letztendlich über den individuellen Zeitpunkt der Deeskalation.

Bei antibiotikarefraktärem Fieber muss das Vorliegen einer Systemmykose in Betracht gezogen werden, insbesondere dann, wenn eine Neutropeniedauer  $> 10$  Tage vorliegt. Weiterhin begünstigend ist, wie bei der bakteriellen Infektion, eine geschädigte Mukosa, wodurch der Übertritt dort residenter Keimflora in die Blutstrombahn erleichtert ist. Aber auch die Antibiotikatherapie ermöglicht eine überdimensionale Proliferation funguider Schleimhautresidenten und damit Mucosainvasion. Der schwierig zu erbringende kulturelle Nachweis invasiver Pilzinfektionen, sowie deren frühzeitige Diagnose überhaupt, stellt den Kliniker vor eine anhaltende Herausforderung (Cornely et al., 2009). Damit verlagert sich das Gewicht im Handling von Pilzinfektionen umso mehr in Richtung Infektionsprophylaxe und prophylaktischer und präemptiver Therapiestrategien. In Bezug auf immunkompromittierte Patienten sind hierbei drei Medikamentenklassen von Bedeutung (Cornely et al., 2009):

- a) Azole (Fluconazol, Itraconazol, Posaconazol, Voriconazol)
- b) Polyene (Amphotericin B und liposomales Amphotericin B)
- c) Echinocandine (Caspofungin, Micafungin).

### 3.4.2 Post-Engraftment-Phase

Neben bakteriellen und Pilzinfektionen spielt in dieser Phase, die ca. nach dem 30. Tag nach Transplantation beginnt und bis zum Tag 100 andauert, die Infektion mit Cytomegalie-Viren (CMV) eine Rolle. Da es sich in den wenigsten Fällen um eine Erstinfektion handelt, sondern um einen entfalteten Schub einer vorbestehenden, latenten Infektion, spricht man besser von einer CMV-Reaktivierung. Eine Erstinfektion ist selten, da die Transfusion von Blutprodukten eines CMV-positiven Individuums auf einen CMV-negativen Patienten durch vorherige Testung vermieden wird und nur aufgrund eines Versehens stattfindet. In diesem Fall liegt das Risiko einer CMV-(Re)aktivierung des Empfängers bei 61% und ist damit hoch. Der CMV-Status muss deshalb abgeklärt sein und ein CMV-positives Transfusionsprodukt kann nur einem CMV-positiven Empfänger übertragen werden. Bei einem CMV-negativem Produkt ist das Reaktivierungsrisiko gering und erreicht bei einem ebenso CMV-negativem Empfänger annähernd 0% (Kröger et al., 2001). Kommt es trotz allem dennoch zu einer Reaktivierung stehen Ganciclovir oder Foscarnet mit guter therapeutischer Wirksamkeit zur Verfügung. Dahingegen hat die *Pneumocystis carinii* Infektion eine deutlich ernstere Prognose. Dank effizienter Prophylaxemaßnahmen sind diese aber selten geworden. Ebenso selten auftretend ist eine Toxoplasmeninfektion, die gleichsam in dieser Phase aufzutreten vermag.

### 3.4.3 Spätphase

Ab Tag 100 nach Transplantation bis zur vollständigen Immunrekonstitution spricht man von der Spätphase. Sie ist gekennzeichnet durch das Auftreten von Infektionen des Respirationstraktes durch v.a. bekapselte Bakterien wie *Streptococcus pneumoniae* oder *Haemophilus influenzae*. Außerdem kommen Infektionen mit Listerien, Mykobakterien, sowie *Candida* und *Aspergillus* vor.

## 4. Sepsis

### 4.1 Definition

Der Terminus Sepsis wurde in der Vergangenheit durch Berücksichtigung ganz unterschiedlicher Aspekte und deren Gewichtung uneinheitlich angewendet. Die Ursache hierfür ist das vielschichtige Spektrum der sich abspielenden pathophysiologischen Veränderungen und der klinischen Manifestation, sowie das Fehlen eines spezifischen Merkmals in klinischer oder laborchemischer Hinsicht dieses schwerwiegenden Erkrankungsbildes (aus Diagnostik und Intensivtherapie bei Sepsis und Multiorganversagen, Engelmann und Schuster, 2006). Obwohl die Sepsis, die mit sehr hohen Kosten und umfangreichen diagnostischen sowie therapeutischen Bemühungen einhergeht, eines der wichtigsten Krankheitsbilder der Intensivstation darstellt (Quintel et al., 2003), fehlte es lange Zeit an einer verbindlichen Definition. Dies wiederum erschwerte die klinische Forschung zur Verbesserung des Sepsismanagement (Bone, 1991). Erst 1991 gelang durch eine Konsensuskonferenz der ACCP/SCCM eine Einigung der Begriffsdefinition von Sepsis, schwere Sepsis und septischer Schock. Die zur jeweiligen Diagnosestellung geforderten Kriterien sind in Tabelle 2.12 wiedergegeben.

Tabelle 2.12: Kriterien zur Diagnose Sepsis

#### I. Nachweis der Infektion

- › Diagnose einer Infektion über den mikrobiologischen Nachweis oder durch klinische Kriterien

II. Systemisches inflammatorisches Response-Syndrom (SIRS) (min. zwei Kriterien):

> Körpertemperatur > 38 °C oder < 36 °C

> Tachykardie: Herzfrequenz > 90/min

> Tachypnoe: Atemfrequenz > 20/min oder Hyperventilation ( $\text{PaCO}_2 < 4,3$   
kPa bzw. 33 mmHg)

> Leukozytose (> 12.000 weiße Blutkörperchen/ $\text{mm}^3$ ) oder Leukopenie  
(< 4.000/ $\text{mm}^3$ ) oder > 10% unreife neutrophile Granulozyten im  
Differentialblutbild

III – Akute Organdysfunktion / Schwere Sepsis (min. ein Kriterium erfüllt):

- › Hirnschädigung (Enzephalopathie): eingeschränkte Vigilanz, Desorientiertheit, Unruhe, Delirium
- › Abfall der Blutplättchen (Thrombozytopenie): innerhalb von 24 Stunden Abfall der Thrombozyten um mehr als 30% oder Thrombozytenzahl  $< 100.000/\text{mm}^3$  bei Ausschluss einer Erkrankung des Immunsystems oder einer akuten Blutung.
- › Arterielle Hypotension (systolischer arterieller Blutdruck  $< 90$  mmHg oder mittlerer arterieller Blutdruck  $< 70$  mmHg über mind. 1 Stunde trotz adäquater Volumenzufuhr bei Abwesenheit anderer Schockursachen) → Septischer Schock
- › Sauerstoffmangel (Hypoxie):  $\text{PaO}_2 < 10$  kPa (75 mmHg) oder ein  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  Verhältnis  $< 33$  kPa (250 mmHg) unter Sauerstoffverabreichung bei Ausschluss einer kardialen oder pulmonalen Vorerkrankung.
- › Akutes Nierenversagen: Harnproduktion (Diurese)  $< 0,5$  ml/kg Körpergewicht/h für mindestens zwei Stunden, trotz ausreichender Volumensubstitution, und/oder Anstieg des Serumkreatinins um das Doppelte des lokal üblichen oberen Referenzbereichs.
- › Metabolische Azidose: BE  $< -5$  mmol/l oder Laktat  $> 1,5$  facher Wert als der lokal übliche Referenzwert.

Sepsis = Kriterien I und II

Schwere Sepsis = Kriterien I, II und III

Septischer Schock = Kriterien I und II sowie für wenigstens eine Stunde ein systolischer arterieller Blutdruck  $\leq 90$  mmHg bzw. ein mittlerer arterieller Blutdruck  $\leq 65$  mmHg oder notwendiger Vasopressor-Einsatz, um den systolischen arteriellen Blutdruck  $\geq 90$  mmHg oder den mittleren arteriellen Blutdruck  $\geq 65$  mmHg zu halten. Die Hypotonie besteht trotz Volumengabe und ist nicht durch andere Ursachen zu erklären.

Quelle: ACCP/SCCM Consensus Conference Committee: Definition of sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. Crit. Care Med., 1992; 20:864-874

#### 4.2 Scoring-Systeme

Seit ca. zwei Jahrzehnten kommen verschiedenste Scoring-Systeme zur Charakterisierung und Stratifizierung kritisch kranker Patienten zum Einsatz (aus Diagnostik und Intensivtherapie bei Sepsis und Multiorganversagen, Engelmann, 2006). Neben einer der wichtigsten Informationen, die anhand von Scoring-Systemen erhoben werden können, nämlich der Prognoseabschätzung des Patienten, sind weitere allgemeine Ziele intensivmedizinischer Scoring-Systeme zu nennen (mod. nach Engelmann aus Diagnostik und Intensivtherapie bei Sepsis und Multiorganversagen, Engelmann, 2006):

- › standardisierte Klassifizierung des Krankheitsschweregrades
- › Prognose der Erkrankung
- › Verlaufsbeobachtung von Organversagen/Multiorganversagen
- › Verlaufsbeobachtung therapeutischer Maßnahmen
- › Qualitätskontrolle
- › Vergleichbarkeit von Patientenkollektiven unterschiedlicher Intensivstationen
- › Evaluierung neuer Therapieverfahren durch standardisierte Charakterisierung von Patienten

- › Erfassung des Behandlungsaufwandes
- › Objektive Personalbedarfsermittlung
- › Ressourcen-Kontrolle
- › Kosten-Nutzen-Analyse

Als Scoring-Systeme für septische Intensivpatienten werden gegenwärtig insbesondere deskriptive Verfahren (SOFA, MODS, LOD) verwendet, bei denen anhand der Bestimmung klinischer Parameter das Ausmaß von Organdysfunktionen oder die Anzahl der Organversagen objektiviert werden (Quintel et al., 2003).

#### 4.3 SOFA-Score

1996 führten Vincent und die Arbeitsgruppe Sepsis der European Society of Intensive Care Medicine den SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment)-Score ein (Vincent et al., 1996). Dieser Score zeigt den Schweregrad der bereits existierenden Organdysfunktion bei Aufnahme an, kann aber zu jedem beliebigen Zeitpunkt im Verlauf wiederholt bestimmt werden. Dabei werden Punkte zu insgesamt sechs Organsystemen vergeben, siehe Tabelle 2.13. Die Punktvergabe orientiert sich an speziellen klinisch-laborchemischen Parametern. Ein bis zwei Punkte sprechen definitionsgemäß für eine Organdysfunktion, während drei oder vier Punkte ein Organversagen anzeigen.

Tabelle 2.13: Scoring-System des SOFA

SOFA-Score	1 Punkt	2 Punkte	3 Punkte	4 Punkte
Oxygenierung PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> (mmHg)	<400	<300	<200 mit Beatmung	<100 mit Beatmung
Thrombozyten (10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup> )	<150	<100	<50	<20
Bilirubin (mg/dl)	1,2-1,9	2,0-5,9	6,0-11,9	>12,0

SOFA-Score	1 Punkt	2 Punkte	3 Punkte	4 Punkte
Hypotension* <sup>1</sup>	MAP <70 mmHg	Dopamin ≤ 5 oder Dobutamin	Dopamin > 5 oder Adrenalin ≤ 0,1 oder Noradrenalin ≤ 0,1	Dopamin > 15 oder Adrenalin > 0,1 oder Noradrenalin > 0,1
GCS* <sup>2</sup>	14-13	12-10	9-6	<6
Kreatinin (mg/dl)	1,2-1,9	2,0-3,4	3,5-4,9	>5,0

\*<sup>1</sup> Gabe einer adrenergen Substanz für min. 1 Stunde in µg/kg/min.

\*<sup>2</sup> Glasgow Coma Scale

### III. Methoden, Material und limitierende Faktoren

#### 1. Projektprofil und Patientenkollektiv

In der hier vorliegenden Arbeit wurden aus den Jahren 2003 bis 2008 Patientenakten von Patienten retrospektiv analysiert, die nach Knochenmarkstransplantation kritisch erkrankten und einer intensivmedizinischen Behandlung bedurften. Spezielle Aufmerksamkeit kam hierunter denjenigen Patienten zu, die eine septische Komplikation erlitten. Dabei fand sowohl die Transplantation als auch der intensivmedizinische Aufenthalt im Hamburger Universitätsklinikum Eppendorf statt. Orientiert an den Aufnahmebüchern der Intensivstation, wurden die betroffenen Akten im Zentralarchiv angefordert. Eine Genehmigung zur Akteneinsicht wurde eingeholt.

Insgesamt waren 92 Akten hinsichtlich ihrer Vollständigkeit geeignet, eine Datenerhebung durchzuführen. Dennoch sind einzelne Parameter aufgrund der retrospektiven Fragestellung nicht verfügbar gewesen und in den folgenden Auswertungen als „X“ markiert.

Die Untersuchung von fünf sich aneinander reihende Jahre erlaubt in einzelnen Aspekten zudem die Abschätzung von Trends in Bezug auf Behandlungskonzepte oder Patientencharakteristika.

#### 2. Datenerfassung und Datenverarbeitung

Die zuvor als erhebungswürdig eingestuft Parameter wurden den Akten entnommen und in einer Exceltabelle erfasst. Nach Vollendung der Datenerhebung wurde die deskriptive Datenanalyse mittels Excelauswertung verarbeitet, die Daten zur statistischen Analyse hingegen dem SPSS-Programm eingespeist und hiermit das logistische Regressionsmodell entworfen.

### 3. Limitierende Faktoren und potentielle Fehlerquellen

Einige Anmerkungen sind bezüglich potentieller Fehlerquellen und Datenverzerrung zu berücksichtigen. Solche werden unten stehend erläutert und ihre mögliche verfälschende Auswirkung dargelegt.

#### › Glasgow-Coma-Scale

Zur Erhebung des SOFA-Scores werden fünf klinische Parameter untersucht und für diese werden Punkten zwischen 0 und 4 vergeben. Aus der Summe ergibt sich der individuelle SOFA-Score des jeweiligen Patienten. Einer dieser Parameter ist die Glasgow-Coma-Scale (GCS), welche bei den hier untersuchten Patienten nicht routinemäßig erfasst wurde, so dass hier retrospektiv eine Einschätzung anhand des Verlegungsberichtes nötig war und eine Punktvergabe erfolgte. Auch die GCS ist eine Summe aus drei verschiedenen Untersuchungskategorien, namentlich die beste verbale Antwort, die beste motorische Antwort und das Öffnen der Augen als Reaktion auf externe Stimuli, welche zusammen als Ausdruck neurologischer Beeinträchtigung dienen. Es ergab sich also die Schwierigkeit, dass der neurologische Status im Sinne der GCS anhand der Beschreibung des verlegenden Arztes und des Aufnahmebefundes auf die Intensivstation erfolgte und sich daraus lediglich eine orientierende Einstufung ergeben konnte. Der antizipierte GCS-Wert wurde in einen SOFA-Score transferiert. Die oben beschriebene Punktäquivalenz wurde angewandt.

Der neurologische Status eines intubierten Patienten beim Aufnahmezeitpunkt auf die Intensivstation wurde willkürlich auf 8 GCS festgelegt, um so mehr Gleichgewicht bei der Punktvergabe zu erzielen. Die Überlegung hierzu war, dass das Gros der Patienten entweder neurologisch weitgehend unbeeinträchtigt ist und vorsorglich auf die Intensivstation verlegt wird, oder aber bei akut verschlechtertem Allgemeinzustand, beispielsweise durch eine GvHD mit Mukositis und daher bestehender Dyspnoe, bereits eine Schutzintubation vor Verlegung erfolgte. Der Range betrug 3 bis 15 GCS Punkte, der Mittelwert 12,9. Von 92 Patienten erhielten 50 einen GCS von 15 und 14 Patienten einen GCS von 8 Punkten.

Schutzintubationen stellen eine Besonderheit innerhalb des stammzelltransplantierten Patientengutes dar. Intubationspflichtige Patienten weisen in der Regel einen GCS von <6

Punkten auf. Hier wurde ein intubierter Patient mit 8 Punkten versehen, um der Tatsache Rechnung zu tragen, dass ein Großteil der intubiert beatmeten Patienten eine Schutzintubation erhielten, das heißt, dass die Vitalfunktionen auch ohne Intubation für einen gewissen Zeitraum hätten selbstständig aufrecht erhalten werden können.

#### › Laborparameter

Zur Erfassung des SOFA-Score wurden ebenso Laborwerte berücksichtigt, insbesondere die Thrombozytenzahl, der Bilirubinwert und der Kreatininwert. Da alle drei Werte bei intensivpflichtigen Patienten in kleinen Zeitintervallen kontrolliert werden, war die Erfassung im Wesentlichen unproblematisch. Aufgrund der retrospektiven Analyse waren diese Werte am Aufnahmetag (0) jedoch in Einzelfällen nicht vorhanden, so dass die Werte, falls überhaupt vorhanden, des Folgetages beziehungsweise der Folgetage<sub>(+)</sub> gewertet wurden. Der Range der Tage aller drei Parameter kombiniert, betrug 0 bis +5, wobei die Häufigkeiten folgendermaßen verteilt waren:

$n_0 = 246$

$n_{+1} = 6$

$n_{+2} = 1$

$n_{+3} = 1$

$n_{+4} = 0$

$n_{+5} = 1$

$n_X = 18$ .

Wie bereits in der Einleitung erwähnt, ist der SOFA-Score nicht für stammzelltransplantierte Patienten konzipiert worden. Dies spiegelt sich in der Erhebung eines Punktwertes in der Kategorie Gerinnungsstatus wider, bei welchem ein hoher Punktwert bei erniedrigter Thrombozytenzahl vergeben wird. Von Beginn der Konditionierung bis zum einsetzenden bzw. vollständigem Engraftment ist die Hämatopoese verringert bzw. ausgeschaltet, so dass naturgemäß eine erniedrigte Thrombozytenzahl festgestellt werden kann. Diese Tatsache fällt allerdings weniger ins Gewicht, da das Patientenkollektiv in dieser Hinsicht geschlossen ist, d.h. ausschließlich stammzelltransplantierte Patienten untersucht wurden. Dadurch ergeben

sich durchgehend hohe SOFA-Score Werte in der Kategorie „Thrombozyten“. Siehe hierzu Kapitel IV.1.12 und IV.4.3.

#### › Langzeitüberleben

Als Langzeitüberleben ist eine Überlebensspanne von 12 Monaten oder mehr nach Entlassung von der Intensivstation definiert. Unter der Prämisse, dass die stammzelltransplantierten Patienten in der Ambulanz des Knochenmarkstransplantationszentrums weiter betreut wurden, wurden zum Follow-up die Ambulanzakten der überlebenden Patienten des Intensivaufenthaltes angefordert. Es wurde ein Stichtag festgelegt, der 27.05.2009, und in Bezug auf dieses Datum festgestellt, wie viele Patienten ein Langzeitüberleben aufwiesen. Hierbei wurden nur diejenigen erfasst, die auch tatsächlich in der Ambulanz des UKE weiterbetreut wurden, siehe Kapitel IV.3.

#### › Limitationen der statistischen Analyse

Die Einschränkungen und Gedanken zu limitierenden Faktoren in Bezug auf die statistische Analyse und insbesondere in Bezug auf das skizzierte Regressionsmodell werden im Kapitel IV.5.3 aufgeführt und diskutiert.

#### 4. Definitionen

##### › Überleben

Das Überleben ist definiert als die Zurückverlegung von, oder das Versterben auf der Intensivstation. Wurden Patienten mehrfach intensivmedizinisch im Rahmen einer Stammzelltransplantation betreut, wurde der letzte Intensivaufenthalt berücksichtigt und gewertet.

##### › Langzeitüberleben

Dieses ist definiert als ein Überleben größer gleich zwölf Monaten nach Stammzelltransplantation. Es wurde ein Stichtag im Mai 2009 festgelegt, an welchem anhand der Akten der KMT-Ambulanz recherchiert wurde, welche Patienten sich in Nachsorgebehandlung befinden und damit Langzeitüberlebende sind. Bei einem Patienten des Jahrganges 2008 lag die Stammzelltransplantation im Juli und der Patient war zum Stichtag 27.05.2009 am Leben, konnte jedoch aufgrund der Definition nicht zu den Langzeitüberlebenden gerechnet werden.

##### › Sepsis

Ein Patient ist dann als septisch eingestuft worden, wenn ein Erregernachweis in primär sterilem Material nachweisbar war. Als diese wurde ausgewählt: Blut, Liquor, BAL-Sekret, ZVK-Spitze und auch Katheterurin, unter der Annahme, dass alle Patienten antibiotisch abgedeckt sind und daher das Material steril sein müsste.

##### › VOD

Die Venocclusive-disease ist eine durch Toxine ausgelöste Schädigung der kleinen (< 1mm in Durchmesser) Lebervenen, ohne dass eine Thrombosierung vorliegen muss (Burt, 2007). Dabei stellt sich eine Funktionseinschränkung beziehungsweise ein vollständiger Funktionsverlust des hepatischen Metabolismus ein. Die Diagnosestellung beruht auf klinischen wie laborchemischen Parametern. Letztere sind im Kontext des stammzelltransplantierten Patienten kein aussagekräftiger Indikator, da die Transaminasen durch die hepatotoxische

Konditionierung in jedem Fall erhöht sind. Als VOD wurden diejenigen Fälle registriert, die neben den klinischen Zeichen den Einsatz von Defibrotiden erforderlich machten, siehe Kapitel IV.1.15.

› Engraftment

Als solches definiert, sind Leukozytenzahlen erstmals größer 1.000/ $\mu$ l nach Stammzelltransplantation. Erwähnt werden muss, dass das Blutbild nach der Transplantation sehr engmaschig kontrolliert wird, häufig täglich, jedoch auch ein paar wenige Tage zwischen den Blutabnahmen vergehen können. Diese Schwankung wurde in der Datenerfassung vernachlässigt.

› Primäres Graft Failure

Werden nach Stammzelltransplantation zu keinem Zeitpunkt 1.000 Leukozyten/ $\mu$ l erreicht, ist dies ein primäres Graft Failure.

› Sekundäres Graft Failure

Dieses ist definiert als ein Absinken der Leukozytenzahlen unter 1.000/ $\mu$ l nach zunächst erfolgreichem Engraftment, s.o. Auch ein transitorielles Absinken der Leukozyten unter 1.000/ $\mu$ l nach Engraftment wurde als sekundäres Graft Failure erfasst.

› Begriff Pilz-assoziiertes Tod

Zu dieser Kategorie wurden Patienten gezählt, die auf der Intensivstation verstarben und bei denen ein mikrobiologisch gesicherter Pilznachweis vorlag.

## IV. Ergebnisse

### 1. Charakterisierung des Patientenkollektivs

#### 1.1 Geschlechtsverteilung

Das untersuchte Patientenkollektiv umfasst eine Gesamtanzahl von n=92 Patienten. Unter ihnen ist das Geschlechterverhältnis ausgewogen, wobei 49 Patienten männlich sind und 43 weiblich.

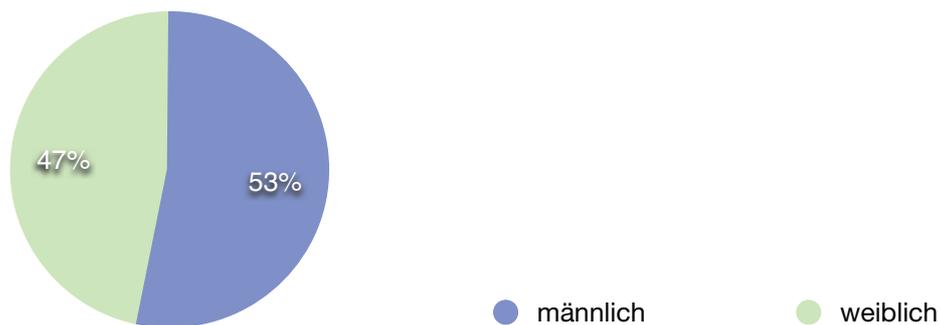


Abbildung 4. 1: Geschlechtsverteilung

#### 1.2 Alter

Das mittlere Patientenalter, errechnet am Tag der Aufnahme auf die Intensivstation, beträgt im Gesamtdurchschnitt 49,1 Jahre. Lag das Durchschnittsalter 2003 noch bei 47,5 Jahren, so betrug es im Jahre 2008 bereits 53,8 Jahre, ein Anzeichen dafür, dass der Anspruch, auch älteren Patienten eine Stammzelltransplantation zukommen zu lassen, umgesetzt wird. Der Range betrug 17 bis 69 Jahre.

### 1.3 Grunddiagnose

Die Verteilung der Grunddiagnosen des Patientenkollektivs ist in Tabelle 4.1 wiedergegeben.

Tabelle 4.1: Häufigkeiten der Grunddiagnosen

Grunddiagnose	n
AML	28
ALL	10
CML	9
CLL	1
Hodgin-Lymphom	3
Non-Hodgkin-Lymphom	12
Osteomyelofibrose	11
Myelodysplastisches Syndrom	14
Multipl. Myelom	11
Polycythämia vera	1
andere	1

Nach der FAB-Klassifikation ließen sich die AML-Fälle weiter unterteilen in 3 M0, 5 M1, 9 M2, 2 M3, 3 M4, 1 M5 und 5 ohne Angaben (X).

Von den 12 NHL waren 7 aus der B-Zell Linie, 1 aus der T-Zell Linie und 5 ohne Angaben (X).

MDS-Patienten konnten unterteilt werden in 3 RAEB1, 5 RAEB2 und 6 andere Klassifikationsgruppen.

Bei 4 von 9 CML-Patienten war das Philadelphia-Chromosom nachweislich beschrieben, ein Patient war Ph.-Ch. negativ und 4 ohne Angaben (X).

Bei einem Patienten wurde die Polycythämia vera als Grund für die Stammzelltransplantation aufgeführt. Dieses ist nur teilweise richtig, denn diese Diagnose ist keine Indikation zur Transplantation. Vielmehr kam es in diesem Fall zu einer sekundären Knochenmarkinsuffizienz auf dem Boden der primären Polycythämia vera.

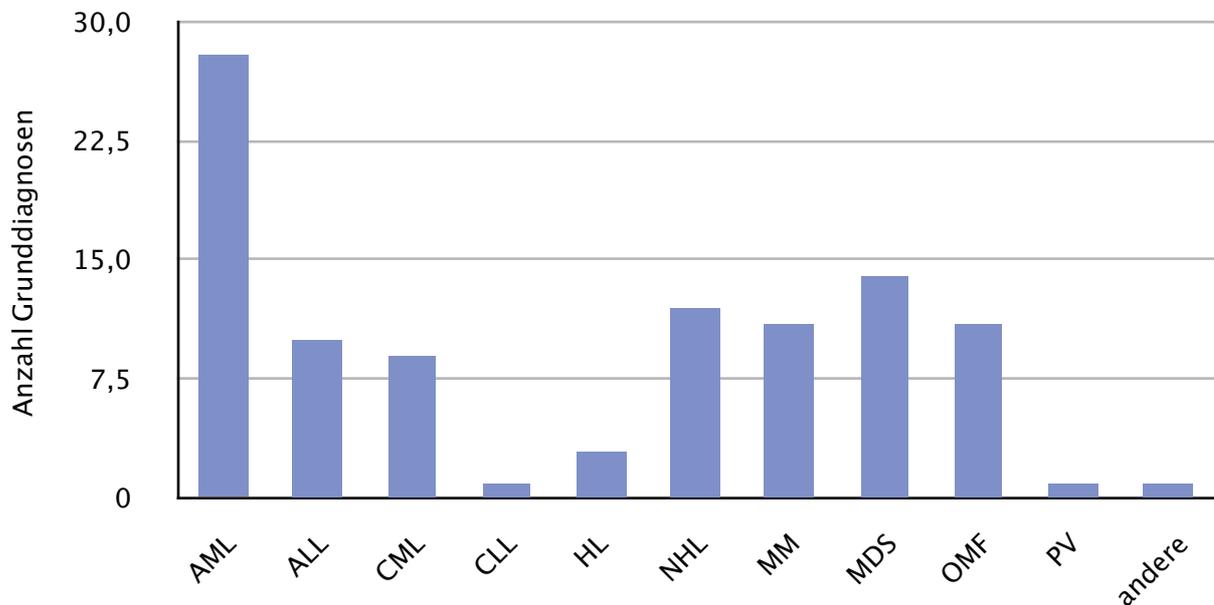
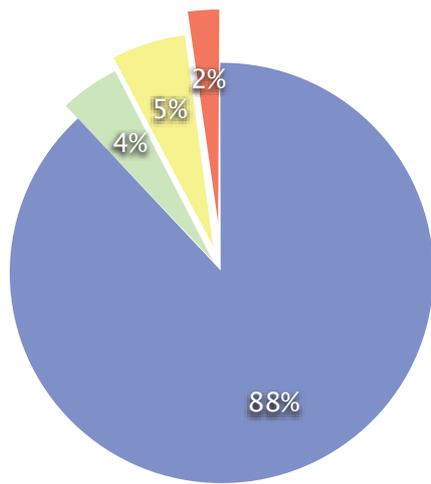


Abbildung 4.2: Häufigkeitsverteilung von Grunddiagnosen

#### 1.4 Stammzellquelle, Spendertyp und HLA-Kompatibilität

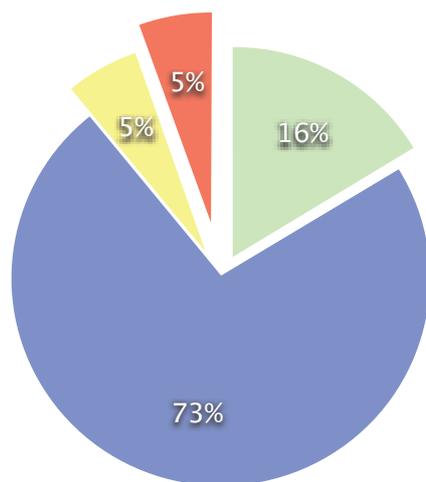
Bei der überwiegenden Mehrzahl, nämlich bei 86 von 92 Patienten, wurde eine PBSCT (peripheral blood stem cell transplantation) durchgeführt, autologe Transplantationen mit eingeschlossen. Lediglich 4 Patienten erhielten ein konventionelles Knochenmarktransplantat (n X=2).



● PBSCT 88%    ● Knochenmark 4%    ● autologe Transplantation 5%    ● X 2%

Abbildung 4.3: Stammzellquelle

Bei 15 Patienten fand sich ein Familienspender, bei 67 wurde eine Fremdspendertransplantation vorgenommen, es fanden 5 autologe Transplantationen statt (n X=5). In 49 Fällen wurde eine volle HLA-Übereinstimmung erzielt, in 32 Fällen musste ein Mismatch unterschiedlichen Ausmaßes hingenommen werden, autologe ausgeschlossen (n X=6).



● Familienspender 16%    ● nicht-Familienspender 73%    ● auto. Transplan. 5%    ● X 5%

Abbildung 4.4: Spendertyp

Zehn Patienten wurden unter den 92 beschrieben, die bereits vorher eine allogene Stammzelltransplantation erhalten hatten und zu einer zweiten Transplantation vorstellig wurden (n X=2).

#### 1.5 Matched Unrelated Donor (MUD) und Matched Related Donor (MRD)

Um die Differenzierung zwischen Fremd- und Familienspender innerhalb der HLA Matches hervorzuheben, lassen sich die Spender in zwei Gruppierungen unterteilen, die matched unrelated donors (MUD) und matched related donors (MRD). Die Verteilung der beiden Gruppen gliedert sich in Bezug auf die Summe aller Transplantationen und den ausgewählten Zeitraum vom Jahr 2003 bis 2008 folgendermaßen auf, s. Abb. 4.5.

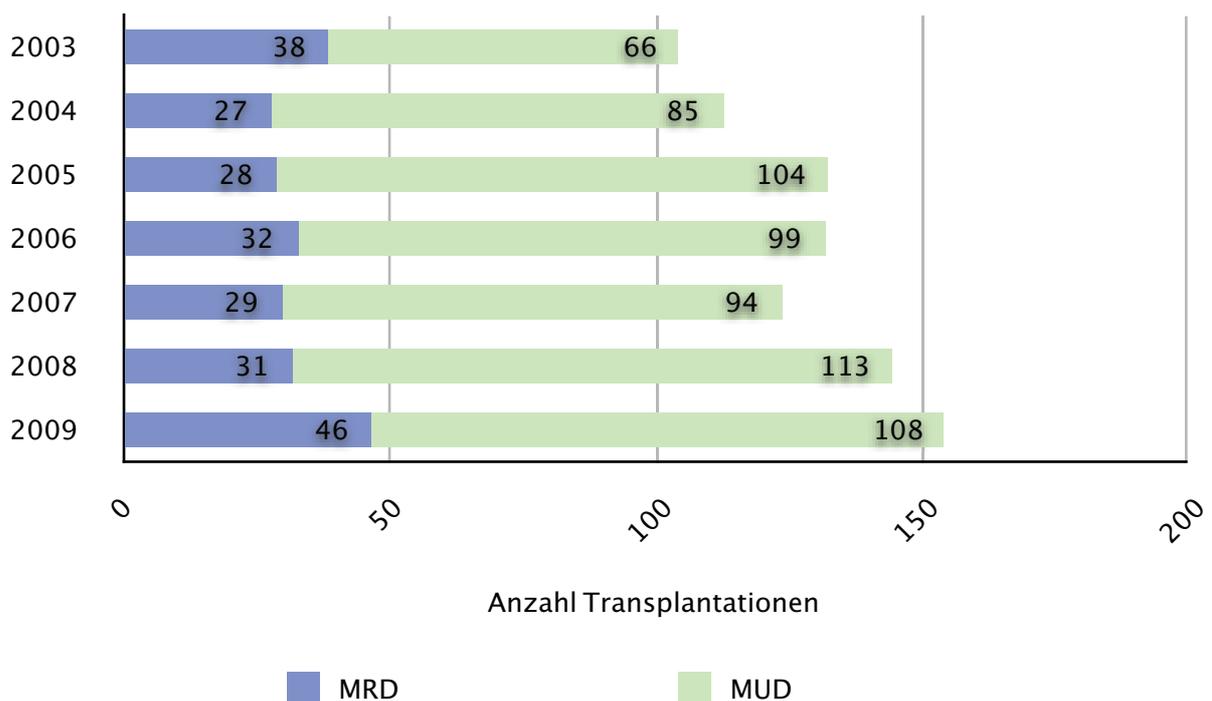


Abbildung 4.5: MUD und MRD Verteilung

In absoluten Zahlen waren 2003 66 MUD und 38 MRD, 2004 85 MUD und 27 MRD, 2005 104 MUD und 28 MRD, 2006 99 MUD und 32 MRD, 2007 94 MUD und 29 MRD, 2008 113 MUD und 31 MRD und schliesslich 2009 108 MUD und 46 MRD (n tot. der erfassten Transplantationen

nach MUD/MRD Einteilung = 700).

Die prozentuale Verteilung zeigt Abb. 4.6.

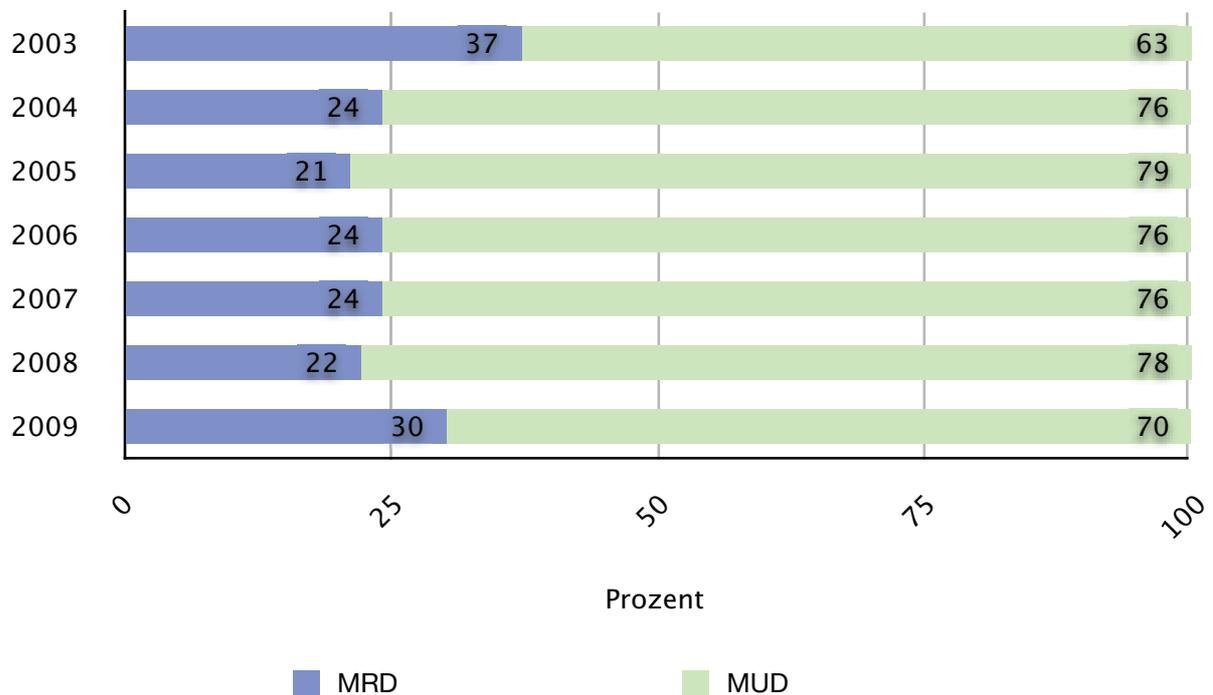


Abbildung 4.6: Prozentuale Verteilung von MUD und MRD

Hierbei ist erkennbar, dass der prozentuale Anteil der MRD über die Jahre hinweg einen relativ konstanten Anteil von ca. 25 % der durchgeführten Transplantationen bildet.

#### 1.6 Intervall zwischen Transplantation und Intensivstation

Zwischen der erhobenen autologen, oder in den meisten Fällen, allogenen Stammzelltransplantation und dem Verlegungszeitpunkt auf die Intensivstation vergingen durchschnittlich 68,3 Tage, wobei hier alle Nachsorgepatienten inbegriffen sind. Daher auch die weite Range von -1 Tag bis 965 Tage nach Transplantation. Exkludiert man die Nachsorgepatienten, d.h. alle Patienten, die nach dem 100. Tag nach Transplantation auf die Intensivstation verlegt wurden, ergibt sich eine mediane Verlegungszeit von 19,8 Tagen. Der Range ohne Nachsorgepatienten liegt zwischen -1 und 77 Tagen. 15 Patienten sind

Nachsorgepatienten, 76 dagegen sind akute Komplikationen nach Stammzelltransplantation (n X=1).

Um sicherzustellen, dass keine Verfälschung zugunsten der Überlebenswahrscheinlichkeit durch die Nachsorgepatienten vorliegt, wurde das Überleben der 15 genannten Nachsorgepatienten überprüft. Es fanden sich unter diesen 5 Überlebende.

### 1.7 Dauer des Intensivaufenthalts

Die untersuchten Patienten verweilten im Durchschnitt 11 Tage auf der Intensivstation, mit einem Range von 1 bis 38 Tagen. Im Jahr 2003 lag die mittlere Aufenthaltsdauer bei 16 Tagen, im Jahr 2008 hingegen bei 10,9 Tagen.

Bei 70 Patienten handelte es sich um die Erstaufnahme auf die Intensivstation, 18 hingegen waren bereits zuvor intensivmedizinisch behandelt worden (n X=4).

### 1.8 GvHD- und Mukositis-Häufigkeiten

In 44 Fällen, d.h. bei 47,8 %, lag im Rahmen des Intensivaufenthaltes eine GvHD vor, autologe Transplantation ausgeschlossen. Davon waren die drei Hauptlokalisationen nachfolgend häufig betroffen:

Tabelle 4.2: Häufigkeit von GvHD

Lokalisation	n	%
GvHD, Haut	17	38,60%
GvHD, Gastrointestinaltrakt	19	43,20%
GvHD, Leber	9	20,50%

Eine Schweregradeinteilung wurde relativ selten durchgeführt (bei 12 Patienten).

Eine Mukositis wurde in 24 Fällen diagnostiziert, also 26,1 %

### 1.9 Organdysfunktion und Organversagen am Aufnahmetag

Um einen Jahrgangvergleich über die Beeinträchtigung der kritisch kranken Patienten am Aufnahmetag auf die Intensivstation zu ermöglichen, wurde nach drei supportiven Maßnahmen gefahndet, die stellvertretend für eine Organdysfunktion/-versagen sind. Gefahndet wurde nach invasiver Beatmung, die Anwendung einer CVVH und die Gabe von Katecholaminen. Diese Erhebung ist unabhängig vom SOFA-Score und diente in erster Linie zur Beurteilung, ob das Patientenkollektiv früherer Jahre als insgesamt kranker eingestuft werden muss.

In der Tat waren im Jahrgang 2003 (n = 14) bei 4 Patienten alle drei supportiven Maßnahmen schon am Aufnahmetag von Nöten, also eine schwere Beeinträchtigung bei 28,5 % des gesamten Patientenjahrgangs. Im Jahr 2008 (n = 20) hingegen war kein einziger Patient von allen drei Maßnahmen gleichzeitig abhängig, entsprechend 0 %. Sieben Patienten bedurften überhaupt keiner Unterstützung der drei oben beschriebenen Maßnahmen, im Jahr 2003 dagegen betrug die Zahl derjenigen ohne jeglichen Support lediglich 2.

### 1.10 Absolute Leukozytenzahl und Immunstatus während des Intensivaufenthaltes

Vierundzwanzig der untersuchten Patienten (25,2 %) erreichten die Intensivstation mit deutlich eingeschränkter Hämatopoese. Bei diesen 24 Patienten betrug die Leukozytenzahl weniger als 200/ $\mu$ l (Aplasie). Eine Leukozytenzahl < 1.000/ $\mu$ l, d.h. pre-engrafted, fand sich bei 19 Patienten (20,2 %). In 28 Fällen (29,8 %) betrug die Leukozytenzahl zwischen 1.000/ $\mu$ l und 5.000/ $\mu$ l, d.h. post-engrafted und 13 Patienten (13,8%) wiesen eine Leukozytenzahl von > 5.000/ $\mu$ l auf (n X = 6

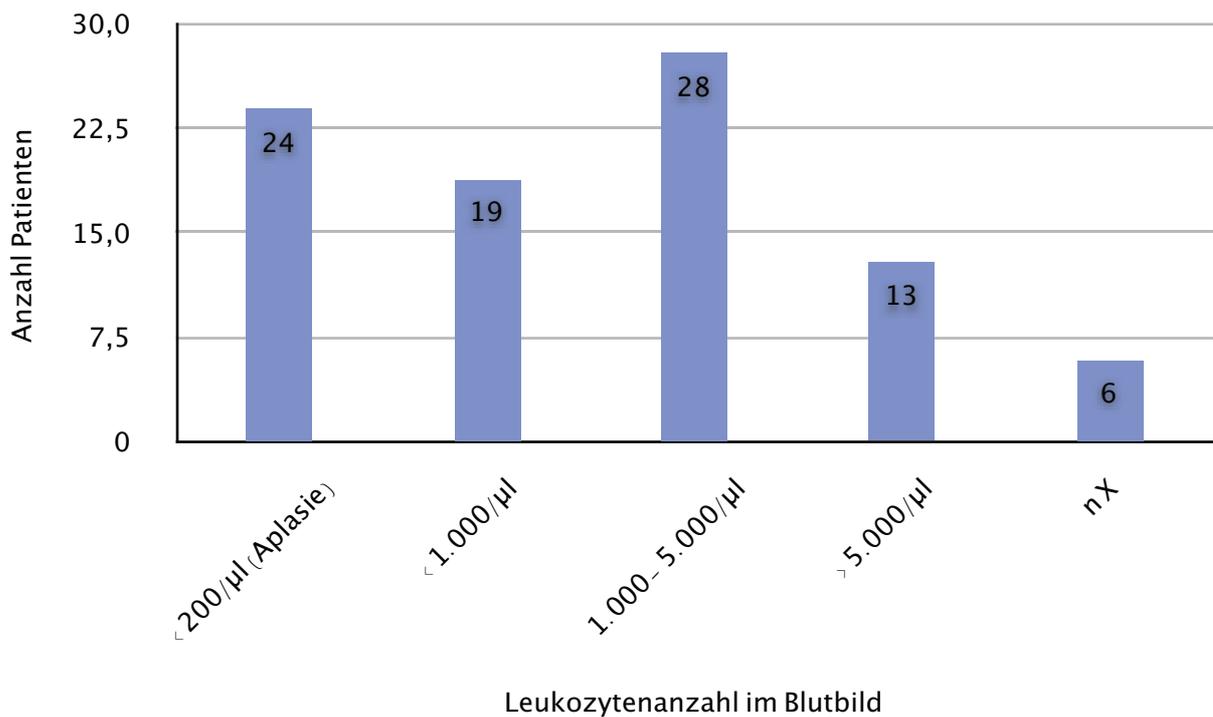


Abbildung 4.7: Leukozytenstatus Aufnahmetag

Wurde die absolute Leukozytenzahl am Aufnahmetag ermittelt, stellt sich der Leukozytenstatus im Verlauf des Intensivaufenthaltes wie folgt dar.

Tabelle 4.3: Immunstatus während des Intensivaufenthaltes

Leukozyten-Status	n
Leukozyten stets > 1.000/µl	n=32
Leukozyten stets < 1.000/µl	n=14
Engraftment auf Intensivstation	n=24
sekundärer Leukozytenabfall unter 1.000/µl*	n=16

\*auch bei transitorischen Leukozytenabfällen unter 1.000/µl

Die Bedeutung von der absoluten Leukozytenzahl bei der Aufnahme wird in Kapitel IV.5, „Statistische Analyse und Regressionsmodell“, beleuchtet, da eine Auswirkung auf die Überlebenswahrscheinlichkeit durchaus denkbar erscheint. Dies gilt ebenso für den

Immunstatus während des Intensiv Aufenthaltes. Er spiegelt den Verlauf des Engraftment beziehungsweise des Graft-Failures wider.

#### 1.11 Engraftment-Dauer und Graft-Failure

Die mediane Dauer bis zum Erreichen des Engraftment betrug 14,3 Tage. In sieben Fällen wurde kein Engraftment bis zum Versterben erreicht. In einem Fall wurde das Engraftment nicht bis zur Entlassung auf die Intensivstation erreicht, wohl aber im Verlauf (n X=6). 41 Patienten waren zum Aufnahmezeitpunkt engrafted, 43 hatten das Engraftment noch nicht erreicht.

#### 1.12 SOFA-Score

Der SOFA-Score ist ein Scoringssystem zur Erfassung von Organdysfunktionen und/oder -versagen. Durch Punktvergabe in den sechs Entitäten, pulmonale, renale, hämodynamische, neurologische, hämatopoetische und Leberdysfunktion wird die Organbeeinträchtigung widergespiegelt.

Der SOFA-Score konnte in 82 Fällen ermittelt werden (n X=10). Im Gesamtdurchschnitt aller Jahre betrug der mediane SOFA-Score des gesamten Patientenkollektives 10,4 Punkte, bei einem Range von 4 bis 18 Punkten. Es ließ sich im Beobachtungszeitraum von 5 Jahren eine tendenzielle Senkung des Scores feststellen: Während er im Jahre 2003 bei 12,2 Punkten lag, so sank er kontinuierlich ab, erreichte 2006 einen durchschnittlichen Wert von 10,2 und im letzten Jahr, dem Jahr 2008, lediglich 9,6 Punkte.

Die Abbildung 4.8 berücksichtigt außerdem die Entwicklung des SOFA-Scores zwischen septischer und nicht-septischer Patientengruppe.

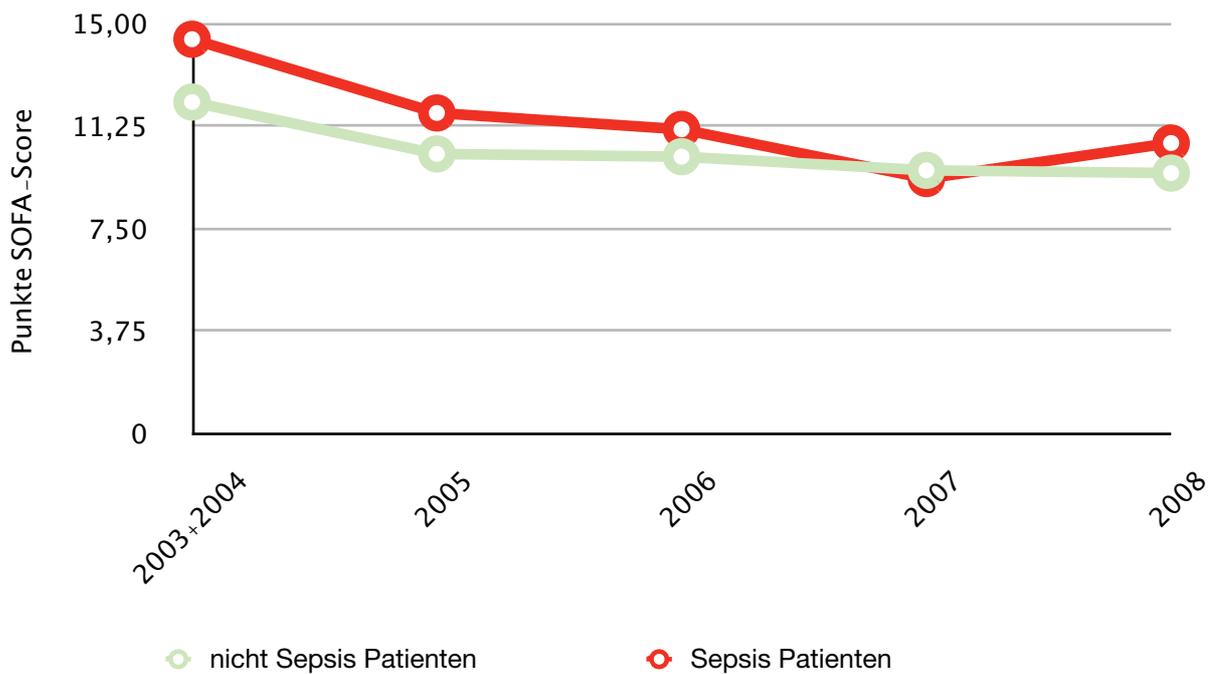


Abbildung 4.8: Trend des SOFA-Scores

Auf das SOFA-Scoring-System innerhalb der als septisch klassifizierten Patientengruppe wird unten genauer eingegangen.

#### 1.12.1 Anmerkung und Einschränkung zur Erhebung des SOFA-Scores

a) Das gesamte Kollektiv umfasst ausschließlich Patienten, deren Hämatopoese unterschiedlich stark, aber stets beeinträchtigt ist. Dadurch fällt der Aspekt der durch den SOFA-Score erfassten hämatopoetischen Beeinträchtigung besonders ins Gewicht. Das Scoring-System wurde bislang nicht zur Einschätzung stammzelltransplantierten Patienten eingesetzt und berücksichtigt deshalb auch nicht, dass in diesem Patientengut eine kompromittierte Hämatopoese per se vorliegt. Der überwiegende Anteil der analysierten Patienten erhielt deshalb einen hohen Punktwert (in der Regel >3 von 4) in der betroffenen Kategorie, nämlich der absoluten Thrombozytenzahl bei Aufnahme.

Ebenso ist anzumerken, dass ein weiterer wesentlicher Faktor im Zusammenhang mit der Immunkonstitution und darüber hinaus mit dem infektiologischen Aspekt nicht berücksichtigt wurde. Dabei handelt es sich um die Leukozytenzahl, die zweifache Bedeutung hat. Zum einen

spiegelt sie wider, inwiefern die transplantierten Zellen „angegangen“ sind, d.h. ob eine Ansiedlung im roten Knochenmark erfolgt ist und eine Expansion mit Anstieg der Blutzellen in der Peripherie stattgefunden hat. Zum anderen geben sie Auskunft über die immunologische Abwehrkapazität des Patienten bei noch fehlendem, beginnendem oder stattgehabtem Engraftment anhand der absoluten Leukozytenzahl der Peripherie. Da dies nicht durch den SOFA-Score erfasst wurde, dennoch aber ein potentieller Einflussfaktor sein könnte, wurde sowohl die absolute Leukozytenzahl am Aufnahmetag, als auch die Entwicklung der Leukozytenzahl während des Intensivaufenthaltes bestimmt. Beide Größen wurden im Regressionsmodell berücksichtigt.

b) Die Einschätzung neurologischer Defizite am Aufnahmetag gestaltete sich schwierig, da kein einheitlicher Parameter erfasst wurde, wie dies bei laborchemischen Untersuchungen der Fall ist. Orientierend war hierbei der Untersuchungsbefund mit dem neurologischen Status durch den aufnehmenden Arzt auf der Intensivstation. Es wurde viel Wert darauf gelegt, die gebrauchten wörtlichen Angaben (sediert, desorientiert, bedingt adäquat etc.) in ein einheitliches Punktesystem zu überführen, namentlich der Glasgow-Coma-Scale. Erst anhand dieser konnte eine Punktvergabe zur Ermittlung des SOFA-Scores durchgeführt werden. Dennoch bleibt ein Anteil dieser Einteilung durch die individuelle Einschätzung des Untersuchenden einerseits und die der Aktenunterlagen andererseits subjektiv.

c) Als dritter Punkt ist anzumerken, dass der SOFA-Score im Zusammenhang mit der Einschätzung von pulmonaler Dysfunktion einen Parameter zur Bestimmung des Gasaustausches (Horowitz-Index) fordert, sowohl bei beatmeten, als auch bei spontan atmenden Patienten.

Lückenlos waren jedoch in den Patientenakten lediglich diejenigen Gasparameter zu finden, die bei invasiv beatmeten Patienten regelmäßig bestimmt wurden. Somit ist gemutmaßt worden, dass bei nicht invasiv beatmeten Patienten der Gasaustausch ausreichend war und die Bestimmung des Horowitz-Indexes in der Analyse nur bei invasiv Beatmeten stattfand.

### 1.13 Pulmonales Versagen

Es wurden primär, d.h. am Aufnahmetag, 39 Patienten invasiv beatmet, bei 25 fand im Verlauf des Intensiv Aufenthaltes eine Phase invasiver Beatmung statt, bei 27 war keine Invasivbeatmung nötig (n X=1).

Die mittlere Beatmungsdauer betrug 11,7 Tage, von 1 bis 34 Tagen.

Tracheotomiert und anschließend geweant (entwöhnt) wurden 30 Patienten.

### 1.14 Renales Versagen

Am Aufnahmetag und binnen der ersten 24 Stunden war in 69 Fällen die Urinproduktion unauffällig, d.h. mind. größer 500ml/24h. Bei 13 Patienten bestand eine Oligurie (<500ml/24h), bei 5 eine Anurie (<100ml/24h), (n X=5). eine CVVH musste binnen 24 Stunden nach Aufnahme 12 mal durchgeführt werden, im Verlauf benötigten weitere 19 Patienten eine Hämofiltration mittels CVVH, 57 kamen ganz ohne extrakorporale Filtration aus (n X=4). Die mittlerer CVVH-Dauer betrug 4,8 Tage, der Range lag zwischen 1 und 18 Tagen.

### 1.15 Leberversagen

Eine signifikante Erhöhung des Gesamtbilirubins, d.h. ein Bilirubin ges. von > 4mg/dl, war am Aufnahmetag bei 51 Personen zu beobachten (n X= 8).

Davon wurden wegen der Verdachtsdiagnose VOD 11 mit Defibrotiden behandelt, 73 erhielten keine Defibrotide(n X= 8). Die Entscheidung, ob eine VOD vorliegt, kann nicht alleine durch den Einsatz von Defibrotiden gefällt werden, da zur Diagnosestellung laborchemische Parameter, wie auch die klinische Präsentation nötig ist. Zu letzteren zählen abdominelle Schmerzen, Ascites, Hepatomegalie und Fieber, sowie bei stammzelltransplantierten Patienten Ikterus. Laborchemisch liegen erhöhte Transaminaselevel vor und indirekte Zeichen der verminderten Lebersynthese- und Leberabbaufunktion, namentlich erhöhte Bilirubinwerte und u.a. verminderte Albuminspiegel, etc. Die laborchemischen Werte sind in dem Szenario stammzelltransplantierten Patienten jedoch nicht ausreichend verlässlich, um eine Aussage

über das Vorliegen einer VOD zu treffen, da diese aufgrund der hepatotoxischen Konditionierung in aller Regel schon allein durch diese erhöht sind. Daher ist zur Diagnosestellung eine Beurteilung anhand der Klinik mitentscheidend und kann retrospektiv schlecht erfasst werden. Nur die Therapiekonsequenz, die anhand der Akten nachvollziehbar ist, kann damit Aufschluss über die damalige Einschätzung geben.

#### 1.16 Hämodynamisches Versagen

Bereits bei Aufnahme und binnen der ersten 24 Stunden waren 41 Patienten katecholaminpflichtig, weitere 31 wurden es im Verlauf, 44 bedurften keinerlei Substitution (n X=6). Mittlere Bedarfszeit der Katecholamine betrug 7 Tage. Das Präparat der Wahl war stets Noradrenalin, nur in Einzelfällen kam Dobutamin oder Adrenalin zum Einsatz.

Der genaue Bedarf, bezogen auf das jeweilige Körpergewicht, floss in die Berechnung des SOFA-Scores ein. Der mittlere arterielle Druck wurde bestimmt, falls keine Katecholaminpflicht bestand, und diente ebenso als Element im SOFA-Score.

## 2. Infektionsanalyse und Erregerstatistik von Bakterien, Viren und Pilzen

Die Infektion mit pathogenen Keimen stellt eine besondere Bedeutung im Management von SZT-Patienten dar. Sie sind aufgrund ihres zum einen kompromittierten und zum anderen supprimierten Immunsystems besonders der Gefahr einer schwer verlaufenden Infektion ausgeliefert, die prognostisch wesentliches Gewicht hat. Hinzu kommt auf einer Intensivstation die Einwirkung eines besonders pathogenen Erregerspektrums durch atypische und möglicherweise therapieresistente Keime.

Ein großer medikamentöser und apparativer Aufwand (zum Beispiel laminar air flow) wird betrieben, Infektionen vorzubeugen. Dennoch muss man feststellen, dass mikrobiologische Verunreinigungen in unterschiedlichen Körpermaterialien häufig auftreten. In den Materialien Blut, Liquor, bronchoalveolärer Lavage, Urin, Stuhl, Abstrich aus HNO- und Genitalbereich, Tracheostoma-, Augen- und Katheterabstrich, sowie Magensaft konnten bei 92 untersuchten Intensivpatienten der KMT alleine 131 bakterielle Besiedlungen und Infektionsherde isoliert und nachgewiesen werden (zum Teil mehrere Nachweise pro Patient). Das Erregerspektrum der häufigsten Erreger ist in Tabelle 4.4 wiedergeben:

Tabelle 4.4: Häufig nachgewiesene bakterielle Erreger

Species	n Nachweis
Staphylococcen	61
Streptococcen	11
Enterococcen	28
Corynebacterium	8
Pseodomonas aeruginosa	8
Klebsiellen	2
Enterobacter	4
andere	9

Um eine Differenzierung zwischen physiologischer Haut- beziehungsweise Schleimhautbesiedlung und einer echten Infektionen zu gewährleisten, wurden die Materialien, in welchen der Erregernachweis stattfand, in primär steriles und primär nicht steriles Material unterteilt. Zu erstem zählt der Keimnachweis in Blut, Liquor, BAL, Urin und an zentralvenösen Katheterspitzen (ZVK). Auch Urin wurde als primär steriles Material eingestuft, da es sich um sterilen Katheterurin handelt.

Tabelle 4.5: Bakterielle Erreger in primär sterilem Material

primär steriles Material	Erregernachweis n
Blut	21
BAL	39
Katheter	17
Urin	3
Liquor	1
Total	81

Aus 131 bakteriellen Erregernachweisen können anhand dieser Differenzierung 81 als bakterielle Infektion angesehen werden.

Virusnachweise (n tot.= 33) konnten aus den oben genannten Materialien in folgenden Häufigkeiten und Keimdifferenzierungen erfolgen.

Tabelle 4.6: Häufig nachgewiesene Virusstämme

Species	Nachweis
HSV	12
CMV	11
EBV	3

Species	Nachweis
VZV	0
Polyomaviren	2
Adenoviren	5

Virale Erregernachweise in primär sterilem Material: n= 16.

Tabelle 4.7: Viren in primär sterilem Material

Primär steriles Material	Erregernachweis n
Blut	6
BAL	10
Katheter	0
Urin	0
Liquor	0
Tot.	16

Erwähnenswert ist an dieser Stelle außerdem, dass alle 10 Virusnachweise der bronchoalveolären Lavage (BAL) HSV Stämme waren.

Eine weitere wichtige Anmerkung ist, dass in dieser Tabelle die CMV Reaktivierung unabhängig von der Materialauswahl war und in dieser Tabelle (4.7) nicht berücksichtigt wird.

Besondere Aufmerksamkeit kam der Pilzinfektionsrate zu. In 69 Fällen gelang ein kulturelles Anzuchten aus oben genannten Materialien, aber auch die radiologische Verdachtsdiagnose (mittels HRCT) eines pulmonalen Pilzbefalles beinhaltet diese Fallzahl. Sie ist im Vergleich zu einer nicht-stammzelltransplantierten Patientengruppe sicherlich hoch und ist damit gleichzeitig Indiz für die Suszeptibilität des Immunsystems eines stammzelltransplantierten

Patienten gegenüber opportunistischen Erregern. Der wesentliche Anteil entfällt auf die beiden Hauptspecies *Aspergillus* spp. und *Candida* spp.

Tabelle 4. 8: Häufig nachgewiesene Pilze

Species	Nachweis
<i>Aspergillus</i>	14
<i>Candida albicans</i>	12
<i>Candida glabrata</i>	9
<i>Candida krusei</i>	8
<i>Candida keyfir</i>	2
<i>Candida tropicalis</i>	1
<i>Candida parapsilosis</i>	1
Hefen*	17
andere	5

\*Eine genauere Klassifizierung wurde bei der mikrobiologischen Befundung nicht vorgenommen, daher parallel aufgeführt zu *Candida* spp.

Wie eingangs erwähnt, ist die Diagnosestellung einer invasiven Pilzinfektion durch die große Bandbreite der Symptommanifestationen einerseits, als auch durch den mitunter unzuverlässigen histologischen, mykologischen und serologischen Pilznachweis mit Diskriminierung zwischen invasivem Charakter und natürlicher Keimbesiedlung andererseits eine Herausforderung für den Kliniker (Kibbler, 2005). Um einen Fortschritt in der klinischen Erforschung der Diagnosestellung und damit der Therapie und Prävention zu erzielen, wurden die EORTC (European Organization for Research and Treatment of Cancer) Kriterien geschaffen (Ascioglu et al., 2002). Im Voraus muss jedoch gesagt werden, dass das Komitee der EORTC ausdrücklich darauf hinwies, dass die erarbeiteten Definitionen nicht als Anleitung für die klinische Handhabung von invasiven Pilzinfektionen zu verstehen sei, sondern den Zweck hat, Untersuchungen, die Pilzinfektionen betreffen, vergleichbar zu machen (Kibbler, 2005).

Unter der Berücksichtigung des retrospektiven Charakters der Datenerhebung und damit der unmöglichen klinischen Einschätzung, wurden die Pilznachweise nicht nach den drei Kategorien der EORTC-Kriterien („bewiesen, wahrscheinlich und möglich“) unterteilt (de Pauw et al., 2008), sondern diejenigen als invasive Pilzinfektion bewertet, bei denen ein Erregernachweis in primär sterilem Material histologisch oder kulturell gesichert werden konnte.

Tabelle 4.9: Pilze in primär sterilem Material und radiologischer Nachweis

Primär steriles Material	Erregernachweis n
Blut	5
BAL	26
Katheter	5
Urin	1
Liquor	0
Radiologischer Nachweis	4
Tot.	41

In 41 Fällen kann von einer bewiesenen Pilzinfektion ausgegangen werden.

Hierbei gibt es die Besonderheit des radiologischen Nachweises. Dies stützt sich auf die Tatsache, dass der radiologische Befund eines CT und HRCT aufgrund seines charakteristischen Bildes ausreichend spezifisch für die Diagnosestellung einer invasiven pulmonalen Pilzinfektion und für die Differenzierung zu bakteriellen oder viralen pulmonalen Infiltraten ist (Kuhlmann et al., 1985, Caillot et al., 2001).

Die am häufigsten verwendete Pilzprophylaxe war mit 38,8 % aller Prophylaxen das Caspofungin, gefolgt von den Azolen mit 34,7 % und schlussendlich dem AmphotericinB mit einem Anteil von 26,5 %. Fünf Patienten erhielten keinerlei Antimykotikum zur Prophylaxe (n X=6).

Caspofungin war aber gleichzeitig auch das am häufigsten therapeutisch angewandte Antimykotikum, nämlich in 17 Fällen, d.h. in 47,2% aller antifungalen therapeutischen Interventionen.

Welche Erregerspezies mit welcher Häufigkeit nachgewiesen werden konnten, ist der folgenden Tabelle 4.10 zu entnehmen.

Tabelle 4.10: Bakterieller Erregernachweis nach Isolationsmaterial

	Blut	BAL	Katheter	Urin	Liquor	Tot.*
Staph.	12	21	8	0	0	61
Strep.	1	6	1	0	0	11
Enteroc.	3	9	5	1	0	28
Pseudom.	2	1	1	1	1	8
Corynebak.	1	1	2	0	0	8
Enterobak.	2	1	0	0	0	4
Klebsiella	0	0	0	1	0	2

\*Die Summe der Nachweise für die Erregerspecies liegt höher als die hier aufgeführten Nachweise addiert, da die restlichen Erregernachweise auf anderes Material entfallen.

Tabelle 4.11: Pilznachweis nach Isolationsmaterial

	Blut	BAL	Katheter	Urin	Liquor	Tot.*
Apergillus spp.	1	7	0	0	0	14
Candida albicans	0	4	0	0	0	12

	Blut	BAL	Katheter	Urin	Liquor	Tot.*
Candida glabrata	0	2	2	1	0	9
Candida krusei	0	2	2	0	0	8
Candida kefyr	0	1	0	0	0	2
Candida tropicalis	0	1	0	0	0	1
Candida parapsilosis	1	0	0	0	0	1
Hefen	2	5	1	0	0	17

\* Die Summe der Nachweise für die Erregerspecies liegt höher als die hier aufgeführten Nachweise addiert, da die restlichen Erregernachweise auf anderes Material entfallen.

Zum Zusammenhang zwischen invasiver Pilzinfektion und Überleben, siehe Kapitel V.

## 2.1 Identifikation des Sepsis-Kollektivs

Die Diagnosekriterien der Konsensuskonferenz der ACCP/SCCM zu Sepsis, schwerer Sepsis und septischem Schock beruhen einerseits auf mikrobiologischem Erregernachweis, andererseits lediglich auf klinischen Kriterien. In dieser Studie wurde davon ausgegangen, dass anhand von klinischen Kriterien, wie Tachykardie, Entwicklung von Temperaturen o.ä. bei intensivmedizinisch betreuten stammzelltransplantierten Patienten keine ausreichende Zuverlässigkeit zur Diskriminierung zwischen Infektion, Sepsis und einer Reaktion des individuellen Organismus auf andere, nicht mit einer infektiösen Ursache in Zusammenhang stehenden Faktoren, möglich ist. Hieraus ergab sich die Konsequenz, dass einzig der

mikrobiologische Nachweis in primär sterilem Körpermaterial der Indikator für ein septisch verlaufendes Krankheitsgeschehen sein kann und die Diagnose Sepsis legitimiert.

Als primär steriles Körpermaterial galten:

- › Blut
- › Bronchoalveoläre Lavage (BAL)
- › Liquor
- › Katheterurin\*

\*Unter Berücksichtigung, dass alle Patienten mindestens eine, wenn nicht mehrere, Antibiotikaprophylaxen erhielten.

Durch den Erregernachweis aus diesen Materialien konnten von 92 Intensivpatienten 51 als septisch klassifiziert werden, das entspricht 55,4 % des gesamten Patientenkollektivs. Dabei spielte die Keimspezies für die Zuordnung keine Rolle. Diese gesonderte Patientengruppe wird hinsichtlich Überlebenswahrscheinlichkeit und anderen Einflussgrößen später nochmals besprochen.

### 3. Outcome, Überleben und Langzeitüberleben

Die direkte Überlebenswahrscheinlichkeit des Intensivaufenthaltes im Überblick aller fünf Jahre und über das gesamte Patientenkollektiv verteilt betrug exakt 50 % (n Überlebende = 45, n Verstorbene = 45, n X=2). Dabei divergierten jedoch die Überlebensraten in den einzelnen Jahren deutlich. Im Jahre 2003 betrug die mittlere Überlebenswahrscheinlichkeit nur 42,9 %, im letzten untersuchten Jahrgang von 2008 dagegen 65 %. Im Jahr 2007 überlebte den Intensivaufenthalt 47,6 %, ganz ähnlich dem Ergebnis von 2006 mit 48 %, im Jahr 2005 dagegen 44,4 %. Das Jahr 2004 wurde aufgrund zu geringer Patientenzahl (n=1) nicht berücksichtigt.

Von den 45 Verstorbenen war im Zusammenhang mit dem Ableben eine pulmonale Beteiligung in 34 Fällen festzustellen, d.h. in 75,6 %. In den restlichen 11 Fällen (17,8%) dagegen nicht nachweisbar. Bei 22 von 45 verstorbenen Patienten (48,9 %) lag eine Pilzinfektion zugrunde. In 18 der Sterbefälle war keine Pilzinfektion feststellbar (n X=5).

Ein Langzeitüberleben wurde definiert als ein Überleben von 12 Monaten oder länger nach Stammzelltransplantation. Zur Ermittlung dieser Patienten wurden die Ambulanzakten des Zentrums für Knochenmarktransplantation des UKE konsultiert, wobei vorausgesetzt wurde, dass die transplantierten und noch lebenden Patienten in einem Nachsorge- und Ambulanzregister am UKE aufzufinden seien. Die Einsicht in Ambulanzakten erfolgte an einem Stichtag, dem 27.05.2009. Zu diesem Zeitpunkt erfüllten 14 Patienten oben stehendes Kriterium, das entspricht einer Langzeitüberlebensrate von 15,2 %. Bei einem Patient war noch kein Jahr bis zum Stichtag vergangen, der Patient zum Stichtag jedoch am Leben. Aufgrund der Definition wurde dieser nicht zu den Langzeitüberlebenden gerechnet. In 77 Fällen ist von einem Versterben per Stichtag auszugehen. Interessant ist, dass nur 1 Patient des Jahrganges 2003 zu den Langzeitüberlebenden zählt, 8 Patienten hingegen aus den beiden letzten Jahrgängen. Einschränkend muss gesagt werden, dass die Zahlen bezüglich Langzeitüberleben unter der Prämisse erhoben wurden, dass alle Patienten am UKE ambulant weiter betreut wurden. Dieses entspricht in einigen wenigen Fällen nicht der Realität. Bei diesen Patienten wurde ein Versterben per Stichtag angenommen. Es handelt sich dabei vermutlich, aber nicht sicher belegbar, um 1-3 Personen.

#### 4. Ergebnisse Sepsis versus nicht Sepsis Gruppe

Aufgrund des Erregernachweises in oben genanntem, primär sterilem Material, konnte eine Gruppe von 51 Patienten identifiziert werden, die als septisch eingestuft werden konnten. Auf dieser Basis wurde das Patientenkollektiv von 92 Intensivpatienten in eine septische (n=51) und eine nicht-septische (n=36) Gruppe unterteilt und deren Daten in Bezug gesetzt (n X=5).

##### 4.1 Infektionsanalyse

Tabelle 4.12: Erregernachweis Sepsis versus nicht Sepsis-Patienten

	nicht Sepsis (36)	Sepsis (51)
Bakteriennachweis	9	123
n Patienten bak. Infektion	5	45
Virusnachweis	3	30
n Patienten vir. Infektion	2	23
Pilznachweis	9	61
n Patienten Pilzinfektion	6	32

##### 4.2 Mittlere Verweildauer auf der Intensivstation

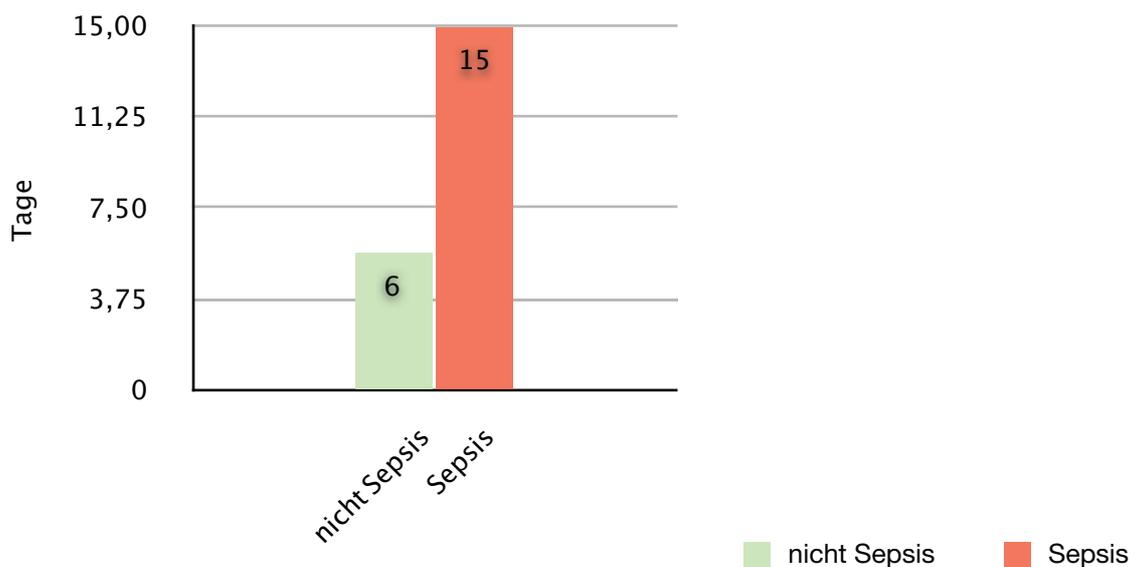


Abbildung 4.9: Mittlere Verweildauer Intensivstation von Sepsis versus nicht Sepsis Patienten

#### 4.3 SOFA-Score

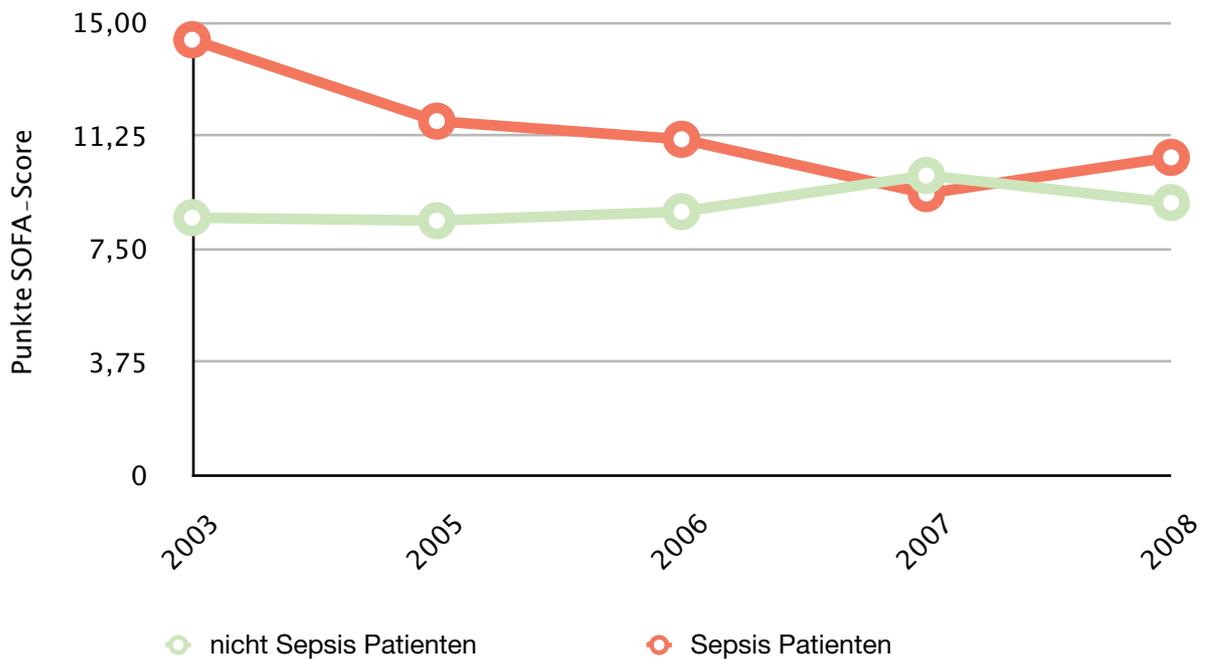


Abbildung 4.10: Mittlerer SOFA-Score Sepsis versus nicht Sepsis Patienten

#### 4.4 Outcome, Überleben und Langzeitüberleben

Dass ein septischer Krankheitsverlauf deutliche Auswirkung auf die Überlebenswahrscheinlichkeit des Intensiv Aufenthaltes hat, belegen die erhobenen Daten. Von 51 septischen Patienten überlebten 22, dies entspricht 43,1 %. Hingegen überlebten von 36 nicht-septischen Patienten 21, also 58,3%.

Anders sind die Zahlen beim Langzeitüberleben. Von den 51 als septisch klassifizierten Patienten überlebten 8 Patienten länger als 12 Monate nach Stammzelltransplantation und sind dabei nach der festgelegten Definition Langzeitüberlebende. Das entspricht einem prozentualen Anteil von 15,7 %, welcher damit ebenso groß ist wie in der nicht zwischen Sepsis und nicht-Sepsis differenzierten Gruppe (alle Patienten). Von den 8 Langzeitüberlebenden wurden 7 in den Jahren 2006 bis 2008 behandelt, nur ein Patient, der als Langzeitüberlebender gilt, wurde in den Jahren zuvor intensivmedizinisch betreut.

In der Gruppe der nicht-Sepsis Patienten befinden sich 6 Langzeitüberlebende. Dies zeigt, dass, zumindest in den letzten drei Jahrgängen, zwar Unterschiede in Bezug auf Überlebenswahrscheinlichkeit bei Sepsispatienten in der Akutphase bestehen, eine Sepsis sich aber nicht als prognostisch ungünstiger Faktor auf das Langzeitüberleben auswirken muss. Zu berücksichtigen ist die relativ kleine Patientenzahl, um diese Aussage mit einer statistischen Signifikanz zu belegen.

## 5. Ergebnisse der statistischen Analyse und des Regressionsmodells

### 5.1 Logistisches Regressionsmodell

In Zusammenarbeit mit dem Institut für Biometrie und Epidemiologie des UKE wurde für die Gewichtung des SOFA-Scores als prognostisch aussagekräftiger Parameter ein statistisches Modell formuliert, in dem eine Anzahl von für das Überleben mutmaßlich wichtigen Risikomerkmale berücksichtigt und mit dem tatsächlichen Überleben des Intensivaufenthaltes in Zusammenhang gesetzt wurden. Mit dem Datenverarbeitungsprogramm SPSS wurden schrittweise diejenigen Merkmale exkludiert, die sich hinsichtlich p-Wert und Signifikanzintervall als am wenigsten aussagekräftig erwiesen.

Als mutmaßlich einflussreiche Merkmale wurde festgelegt:

- › Alter
- › Geschlecht
- › Konditionierungsregime
- › HLA-Kompatibilität
- › Spendertyp
- › CMV-Reaktivierung
- › Leukozytenzahl während des Intensivaufenthaltes
- › Immunstatus während des Intensivaufenthaltes
- › SOFA-Score am Aufnahmetag

Mittels logistischer Regression wurden schrittweise diejenigen Parameter aus dem Modell eliminiert, die die geringste Aussagekraft in Bezug auf Überlebenswahrscheinlichkeit liefern. Wichtig in der Interpretation sind hierbei der p-Wert, d.h. die Signifikanz, der zwischen 0 und 1 liegt. Dabei spricht ein Wert möglichst nahe des 0-Wertes für die Nullhypothese, d.h. die suggerierte Hypothese ist wahr und die Daten belegen einen Zusammenhang der angenommen wurde. Das odds-ratio ( $\text{Exp}(B_j)$ ) ist das Quotenverhältnis und drückt eine Assoziation zwischen zwei Variablen aus. Es ist ein weiteres Maß für den Zusammenhang der angenommen Hypothese, zum Beispiel für die Wahrscheinlichkeit zu versterben bei Vorliegen eines Risikofaktors. Das odds-ratio liegt zwischen 0 und  $\infty$ , wobei ein Wert um 1 keinen Unterschied

zwischen dem Einfluss zweier Variablen vermuten lässt und von einer Gleichwertigkeit ausgegangen werden kann. Bei einem odds-ratio  $>1$  besteht ein Quotenverhältnis zugunsten der ersten Variablen, bei  $<1$  ein Quotenverhältnis zugunsten der zweiten Variablen. Das Konfidenzintervall schließt einen Bereich um die geschätzte Lage des Parameters ein, der mit einer zuvor festgelegten Wahrscheinlichkeit die Lage des Parameters trifft. Diese Wahrscheinlichkeit, auch als Konfidenzniveau bezeichnet, beträgt 95%, daher 95%-iges Konfidenzintervall. Eine kleine Spannweite des Konfidenzintervalls zeugt von einer hohen Genauigkeit, eine große Spannweite ist dagegen entweder ein Indikator für Ungenauigkeit und hohe Varianz oder für eine kleine Stichprobe.

## 5.2 Codierung kategorialer Einflussfaktoren

Tabelle 4.13: Codierung der kategorialen Einflussgrößen

Einflussfaktor	Kategorien	Häufigkeit
1. Geschlecht	männlich	35
	(1) weiblich	31
2. HLA-Match	match	38
	(1) mismatch	23
	(2) autolog	5
3. Immunstatus	primäres Graft-Failure (Leukozyten immer $<1000/\mu\text{l}$ )	13
	(1) sekundäres Graftfailure (Leukozyten wieder $<1000/\mu\text{l}$ )	13

Einflussfaktor	Kategorien	Häufigkeit
	(2) Leukozyten immer > 1000/ $\mu$ l	22
	(3) Engraftment auf Intensivstation	18
4. CMV-Reaktivierung	keine Reaktivierung	57
	(1) Reaktivierung	9
5. Konditionierungsregime	FLAMSA-Protokolle	16
	(1) alle weiteren TBI	6
	(2) BCNU-Protokolle	2
	(3) Konditionierung mit Melphalan	11
	(4) TREO-Protokolle	12
	(5) BU/CY	10
	(6) BU/FLU	9
6. Spendertyp	Familienspender	9
	(1) Fremdspender	52
	(2) autologe STX	5

Nicht zu den kategorialen Parametern zählen Alter, absolute Leukozytenzahl und SOFA-Score. Diese gehen als metrische Größen in das Modell ein.

Die in der Spalte „Häufigkeit“ aufgeführten Werte sind absolute Zahlen. Man erkennt, dass die Summe innerhalb der einzelnen Kategorien nicht der absoluten Patientenzahl (92), die auf der Intensivstation behandelt wurden, entspricht. Dies liegt an der Unvollständigkeit der Akten und daran, dass das Modell nur funktionieren kann, wenn bei den zu untersuchenden Patienten alle Parameter (alle kategorialen, sowie alle metrische Parameter) in das Modell einfließen können. Dies war bei 66 von 92 Patienten der Fall.

### 5.3 Modellergebnis und limitierende Faktoren

Durch das Statistikprogramm SPSS war es möglich, die folgenden Regressionsschritte durchzuführen und somit diejenigen Parameter zu identifizieren, die bezüglich der oben genannten statistischen Maße den größten Einfluss auf das Überleben des Intensiv Aufenthaltes aufzeigten.

Tabelle 4.14: Regressionsschritte

Schritt	noch enthaltene Parameter	Sig.	Exp(B)	95% - Konfidenzintervall für Exp(B)
1	Alter Tag 0	0,882	0,996	0,944 - 1,051
	Geschlecht (1)	0,481	1,617	0,425 - 6,153
	SOFA Score	0,026	0,796	0,651 - 0,972
	HLA Match	0,533		
	HLA Match (1)	0,334	0,511	0,131 - 1,996
	HLA Match (2)	0,553	2,747	0,098 - 77,111
	Konditionierung	0,673		
	Konditionierung (1)	0,409	3,428	0,184 - 63,815
	Konditionierung (2)	0,728	2,283	0,022 - 238,780
	Konditionierung (3)	0,677	0,668	0,100 - 4,455
	Konditionierung (4)	0,999	1,001	0,162 - 6,202
	Konditionierung (5)	0,788	1,312	0,182 - 9,454
	Konditionierung (6)	0,127	6,417	0,591 - 69,652
	CMV Reaktivierung	0,029	0,101	0,013 - 0,794
	Spendertyp	0,072		
	Spendertyp (1)	0,072	7,966	0,831 - 76,396
	Immunstatus	0,405		
	Immunstatus (1)	0,540	1,842	0,261 - 13,024
	Immunstatus (2)	0,281	2,752	0,436 - 17,361
	Immunstatus (3)	0,107	5,443	0,692 - 42,810
Leukozytenzahl	0,442	0,935	0,788 - 1,110	
Konstante	0,946	1,153		

Schritt	noch enthaltene Parameter	Sig.	Exp(B)	95% - Konfidenzintervall für Exp(B)
2	Geschlecht (1)	0,478	1,624	0,426 - 6,193
	SOFA Score	0,025	0,795	0,650 - 0,971
	HLA Match	0,530		
	HLA Match (1)	0,336	0,525	0,141 - 1,951
	HLA Match (2)	0,560	2,679	0,098 - 73,560
	Konditionierung	0,666		
	Konditionierung (1)	0,374	3,620	0,213 - 61,675
	Konditionierung (2)	0,699	2,439	0,027 - 224,132
	Konditionierung (3)	0,692	0,686	0,107 - 4,417
	Konditionierung (4)	0,985	1,017	0,166 - 6,237
	Konditionierung (5)	0,775	1,334	0,186 - 9,573
	Konditionierung (6)	0,122	6,152	0,614 - 61,598
	CMV Reaktivierung	0,029	0,103	0,013 - 0,795
	Spendertyp	0,074		
	Spendertyp (1)	0,074	7,895	0,818 - 76,168
	Immunstatus	0,404		
	Immunstatus (1)	0,532	1,864	0,264 - 13,173
	Immunstatus (2)	0,277	2,775	0,441 - 17,454
	Immunstatus (3)	0,107	5,287	0,700 - 39,944
	Leukozytenzahl	0,404	0,932	0,790 - 1,100
Konstante	0,972	0,945		
3	Geschlecht (1)	0,712	1,253	0,379 - 4,143
	SOFA Score	0,019	0,812	0,682 - 0,967
	HLA Match	0,613		
	HLA Match (1)	0,374	0,569	0,164 - 1,975
	HLA Match (2)	0,666	1,866	0,110 - 31,704
	CMV Reaktivierung (1)	0,050	0,159	0,025 - 1,002
	Spendertyp	0,098		
	Spendertyp (1)	0,098	4,885	0,745 - 32,016
	Immunstatus	0,234		
	Immunstatus (1)	0,539	1,798	0,276 - 11,692
	Immunstatus (2)	0,138	3,819	0,651 - 22,416
	Immunstatus (3)	0,067	5,255	0,889 - 31,065
	Leukozytenzahl	0,264	0,915	0,783 - 1,069
	Konstante	0,726	1,571	

Schritt	noch enthaltene Parameter	Sig.	Exp(B)	95% - Konfidenzintervall für Exp(B)
4	SOFA Score	0,020	0,814	0,685 - 0,968
	HLA Match	0,624		
	HLA Match (1)	0,389	0,581	0,169 - 2,000
	HLA Match (2)	0,656	1,888	0,115 - 31,016
	CMV Reaktivierung (1)	0,047	0,158	0,025 - 9,76
	Spendertyp	0,107		
	Spendertyp (1)	0,107	4,477	0,725 - 27,639
	Immunstatus	0,220		
	Immunstatus (1)	0,538	1,801	0,277 - 11,697
	Immunstatus (2)	0,141	3,781	0,643 - 22,235
	Immunstatus (3)	0,059	5,453	0,936 - 31,765
	Leukozytenzahl	0,273	0,916	0,782 - 1,072
	Konstante	0,638	1,797	
5	SOFA Score	0,016	0,809	0,680 - 0,962
	CMV Reaktivierung (1)	0,052	0,162	0,026 - 1,018
	Spendertyp	0,145		
	Spendertyp (1)	0,145	3,048	0,681 - 13,641
	Immunstatus	0,227		
	Immunstatus (1)	0,561	1,736	0,271 - 11,135
	Immunstatus (2)	0,148	3,664	0,632 - 21,244
	Immunstatus (3)	0,062	5,318	0,919 - 30,763
	Leukozytenzahl	0,332	0,927	0,794 - 1,081
	Konstante	0,478	2,236	
6	SOFA Score	0,010	0,799	0,673 - 0,948
	CMV Reaktivierung (1)	0,061	0,174	0,028 - 1,087
	Spendertyp	0,104		
	Spendertyp (1)	0,104	3,404	0,776 - 14,933
	Immunstatus	0,236		
	Immunstatus (1)	0,721	1,388	0,230 - 8,377
	Immunstatus (2)	0,263	2,440	0,512 - 11,613
	Immunstatus (3)	0,057	5,555	0,949 - 32,487
	Konstante	0,476	2,225	

Schritt	noch enthaltene Parameter	Sig.	Exp(B)	95% - Konfidenzintervall für Exp(B)
7	SOFA Score	0,029	0,847	0,730 - 9,83
	CMV Reaktivierung (1)	0,057	0,185	0,033 - 1,050
	Spendertyp	0,117		
	Spendertyp (1)	0,117	2,943	0,764 - 11,332
	Konstante	0,214	3,109	
8	SOFA Score	0,041	0,862	0,748 - 0,994
	CMV Reaktivierung (1)	0,063	0,201	0,037 - 1,088
	Konstante	0,027	6,041	

Damit waren die beiden Parameter SOFA-Score und CMV-Reaktivierung diejenigen mit der größten Aussagekraft bezüglich der Überlebenswahrscheinlichkeit des Intensivaufenthaltes. Legt man das Signifikanzniveau von 5% (0,05) zugrunde, befindet sich der Wert des SOFA-Score in allen Regressionsschritten darunter. Damit ist er statistisch signifikant und erreicht in Regressionsschritt 6 sogar ein sehr signifikantes Niveau, welches ab  $\leq 1\%$  (0,01) besteht. Wenn gleich zu Beginn des Modells nur die zwei Faktoren SOFA-Score und CMV Reaktivierung berücksichtigt werden, ergeben sich, ohne die Interaktion im oben genannten Regressionsmodell mit allen Parametern, folgende Werte:

Tabelle 4.15: Reduktion auf zwei Variablen

Parameter	Sig.	Exp(B)	95% - Konfidenzintervall für Exp(B)
SOFA Score	0,055	0,885	0,762 - 1,003
CMV Reaktivierung (1)	0,046	0,187	0,036 - 0,973
Konstante	0,046	4,124	

Zu den verbleibenden Faktoren zählen also SOFA-Score und CMV Reaktivierung. Beide zeigen einen niedrigen Signifikanzwert und sind damit nahe der Hypothese, dass ein erhöhter SOFA Score wie auch eine CMV Reaktivierung mit einer erhöhten Mortalität einhergehen. Das Odds-ratio ist  $< 1$ , d.h. ein Quotenverhältnis besteht zugunsten der ersten Variablen, das bedeutet CMV Reaktivierung beziehungsweise hoher SOFA-Score sind assoziiert mit einer erhöhten

Mortalität. Das Konfidenzintervall für den SOFA-Score liegt knapp über 1 und ist damit nicht signifikant. Grund dafür ist die Annahme, dass Werte innerhalb des Scores keine wirkliche Auswirkung auf das Überleben haben, andere jedoch einen gewichtigeren Anteil. Dadurch entsteht eine hohe Variabilität. Das Konfidenzintervall des CMV Status hingegen ist aufgrund der geringen Häufigkeit der CMV Reaktivierung (n=9) sehr weit. Dadurch ergibt sich bei kleiner Anzahl eine relative Ungenauigkeit.

Indem man den Kehrwert des Odds ratio für den SOFA Score ermittelt ( $1/0,855= 1,17$ ) kann man den Koeffizienten bestimmen, um welchen sich die Wahrscheinlichkeit zu versterben bei Anstieg des SOFA-Punktwertes erhöht. Erhöht sich der SOFA-Score um 1, beträgt also der Multiplikationsfaktor 1,17. Ebenso kann man, in Anbetracht der Tatsache, dass genau 50 % der Patienten überlebt haben und damit die Überlebenschance genau 0,5 beträgt, folgenden Multiplikationsfaktor zur Ermittlung der erhöhten Wahrscheinlichkeit zu versterben ,mit Anstieg des SOFA-Scores ausdrücken

$0,5 \times 1,17 \times \exp(\Delta)$  ( wobei:  $\Delta$ =Score Differenz ).

Mit dieser Formulierung ließe sich eine Kurve aufzeichnen, die die Wahrscheinlichkeit zu versterben mit steigendem SOFA-Score widerspiegelt.

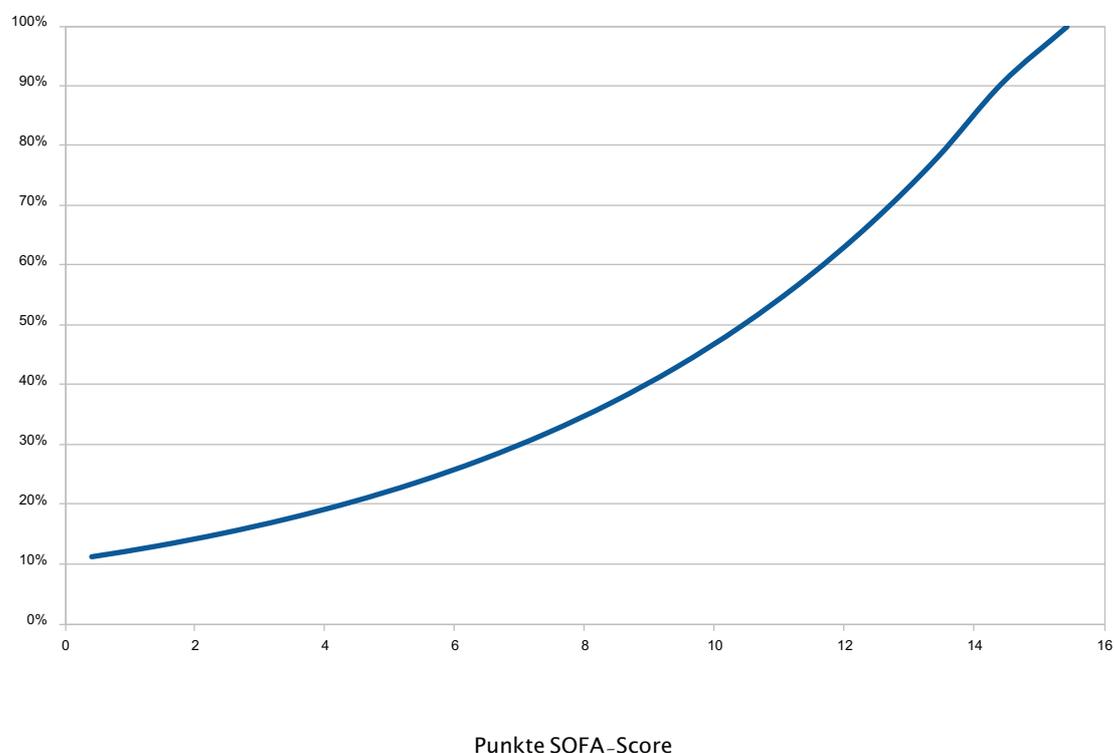


Abbildung 4. 11: Hypothetische Assoziation SOFA-Score und Versterben

Sie errechnet sich aus der Feststellung, dass bei einem durchschnittlichen SOFA-Score von 10,4 (n= 82) genau 50 % überlebt haben, d.h. 10,4 entspricht 50 %.

Daraus ergibt sich, dass jede Steigerung des SOFA-Wertes um 1 ( $\Delta$  SOFA) die Wahrscheinlichkeit zu versterben (in %) mit dem Faktor 1,17 multipliziert werden kann:

Tabelle 4.16: Multiplikationskoeffizient

$\Delta$ SOFA	%
0,4	10,4
1,4	12,17
2,4	14,24
3,4	16,66
4,4	19,49
5,4	22,81
6,4	26,68
7,4	31,22
8,4	36,53
9,4	42,74
10,4	50
11,4	58,5
12,4	68,45
13,4	80,08
14,4	93,69
15,4	100%
16	100%

Dieser Multiplikationsfaktor ( $0,5 \times 1,17 \times \exp(\Delta)$ ) kann jedoch aus folgendem Gesichtspunkt nicht zur genauen Ermittlung, um wie viel die Wahrscheinlichkeit zu versterben sich erhöht, eingesetzt werden. Denn der SOFA-Score wurde im Modell zwar als metrischer Faktor gewählt, verhält sich aber klinisch nicht metrisch. Denn streng metrisch hieße, dass eine Steigerung des SOFA-Wertes von beispielsweise 2 auf 3 eine genau gleiche Verschlechterung des Überlebens mit sich bringen würde wie eine Steigung von 14 auf 15. Der SOFA-Score spiegelt aber ein komplexes multifaktorielles Geschehen von beeinträchtigten Organfunktionen wieder, weshalb beispielsweise letzt genannte Steigerung eine größere Verschlechterung des Überlebens bedeutet als die zuerst aufgeführte Steigung.

Neben dem eben erwähnten, nicht metrischem SOFA-Score ist ein weiterer limitierender Faktor in Auswertung des SOFA-Scores von Belang. Nämlich die Überlegung, ob innerhalb des SOFA-Scores ein oder ein paar wenige Parameter eine genauere Aussagekraft besitzen, andere Parameter innerhalb des Scores aber eine geringere. Diese, wenn vorhanden, sind im vorliegenden Modell schwer zu eruieren, denn das Scoringssystem beruht auf kategorialer Einteilung, beispielsweise auf der Vergabe von Punkten, wenn sich der erhobene Messwert innerhalb eines bestimmten Range befindet (1 Punkt in der Rubrik Bilirubinanstieg, wenn Bilirubin zwischen 1,2mg-1,9mg/dl etc.).

Dadurch, dass das System gebunden ist an Kategorien anstelle von neutralen Zahlen, entstehen Verluste von Freiheitsgraden (degree of freedom). Freiheitsgrade lassen sich beschreiben als Merkmalswerte einer Stichprobe, die voneinander unabhängig sind, d.h. frei verfügbare Beobachtungswerte. Sie sind Bestandteil der Interferenzstatistik. Im Falle des Bilirubinwertes gäbe es nicht die eine Kategorie „1 Punkt“ entsprechend einem Freiheitsgrad, sondern 7 Freiheitsgrade, nämlich 1,2, 1,3, 1,4, 1,5, 1,6, 1,7 und 1,8, resultierend aus der neutralen Zahl. Je mehr offene Parameter bzw. Freiheitsgrade jedoch eine Statistik hat, desto geringer ist ihre Streuung.

Dementsprechend ist die Streuung für die aufgrund der Kategorieneinteilung automatisch gemittelten Werte zu groß, beziehungsweise die Stichprobe zu klein, um eine Signifikanz der einzelnen Parameter zu bestimmen.

Erneut zu erwähnen ist ebenso die Tatsache, dass in das Modell nur Patienten aufgenommen werden konnten, die eine auf das Modell bezogene vollständige Datenlage aufwiesen, da bei Fehlen nur eines Parameters die Regressionsschritte nicht mehr durchführbar sind. Aus 92 Patienten konnten daher nur 66 dementsprechend analysiert werden. Auch hier wäre eine größere Untersuchungsgruppe wünschenswert.

## 6. Ergebnisse des historischen Vergleichs

Um Trends bezüglich Patientencharakteristika, Therapie und Überleben im Verlaufe mehrerer Jahre zu erkennen, wurden ausgewählte Aspekte mit einer vor elf Jahren abgeschlossenen Arbeit verglichen und in Bezug gesetzt. Dabei handelt es sich um die Dissertation von R.L. van de Loo, „Pulmonale Komplikationen bei intensivpflichtig gewordenen Patienten nach KMT, in Kombination mit weiteren Organmanifestationen“.

Auch hierbei handelt es sich um eine retrospektiv angelegte Studie, die durch Aktenanalyse zwischen den Jahren 1990 und 1996 entstand und 1999 zur Veröffentlichung gelangte. Jenes Patientenkollektiv eignete sich besonders gut zum Vergleich, da es sich, wie das jetzige, ausschließlich aus Patienten des Knochenmarktransplantationszentrums des UKE rekrutierte und somit von gemeinsamen Patientencharakteristika ausgegangen werden kann. Hierzu zählen nicht nur die Art und Häufigkeit von Grunderkrankungen, sondern auch die angewandten Therapieschemata und Behandlungsstandards.

### 6.1 Skizzierung der Studie von van de Loo

Retrospektiv wurde in den Jahren 1990 bis 1996 eine Anzahl von n=53 Patientenakten identifiziert, die von insgesamt 388 Transplantationen des KMTZ im Anschluss an eine Stammzelltransplantation einen Intensivaufenthalt aufwiesen. Diese wurden hinsichtlich pulmonaler Komplikation als Schwerpunkt der Arbeit analysiert und ausgewertet. Unter den 53 Patienten befanden sich sowohl allogene wie autolog transplantierte Patienten, sowohl Erwachsene als auch Kinder (n=10).

### 6.2 Einschränkung der Vergleichbarkeit

Es ergeben sich einige Einschränkungen, die den Vergleich der erhobenen Daten verkomplizieren und/oder unmöglich machen. Ein ganz entscheidendes Kriterium ist, dass in der damaligen Untersuchung Kinder mit einbezogen wurden (n=10). Dieses hat Auswirkung auf

das Überleben, da das Alter ein signifikantes Risikomerkmak ist (van de Loo, 1999).

Da die Daten retrospektiv und unabhängig voneinander erhoben wurden, sind häufig nicht exakte Übereinstimmungen bezüglich der Definition eines Begriffes oder in Kategorisierungen festzustellen. Beispielsweise wird das Langzeitüberleben in der vorherigen Arbeit als gleich oder größer elf Monate definiert, aktuell sind es mindestens zwölf Monate.

Die Begrifflichkeit „Sepsis“ wird auch in der Arbeit von v. d. Loo genannt, ohne dass eine eindeutige Definition vorliegt. Hier kann also ein Erregernachweis oder der klinische Zustand für die Diagnose ausschlaggebend gewesen sein.

Auch die Definition „Überleben“ differiert in den beiden Arbeiten. Van de Loo bezeichnete das Überleben als „30-tägiges Überleben nach Extubation mit anschließender Entlassung aus der Klinik“. Diese Definition ist sehr komplex und führt im Daten- und insbesondere im Überlebensvergleich zu unverständigen Diskrepanzen. Die jetzige Definition von Überleben ist eine binäre Unterteilung, ob der Patient den Intensivaufenthalt überlebt hat oder nicht. Es wurde versucht, die Daten in einen sinnvollen Bezug zu setzen, um aussagekräftige Rückschlüsse zu ziehen. Deshalb ist nur eine Auswahl einzelner Merkmale vergleichbar.

### 6.3 Vergleich der Anzahl der intensivpflichtigen Patienten

Von 388 KMT-Patienten in den Jahren 1990–1996 wurde 53 Patienten ausgewählt, die im Anschluss an eine Stammzelltransplantation intensivmedizinisch behandelt wurde und deren Patientenakten eine Datenanalyse zuließen. Hingegen waren 92 Intensivakten von Patienten auswertbar, die eine Stammzelltransplantation in den Jahren 2003–2008 erhielten. Die Anzahl der Transplantationen insgesamt betrug für diesen Zeitraum 900 (ohne 2004 waren es 788 Transplantationen).

## 6.4 Vergleich der Patientencharakteristika

6.4.1 Alter: Ein großer Unterschied lässt sich in Bezug auf das mittlere Alter feststellen:

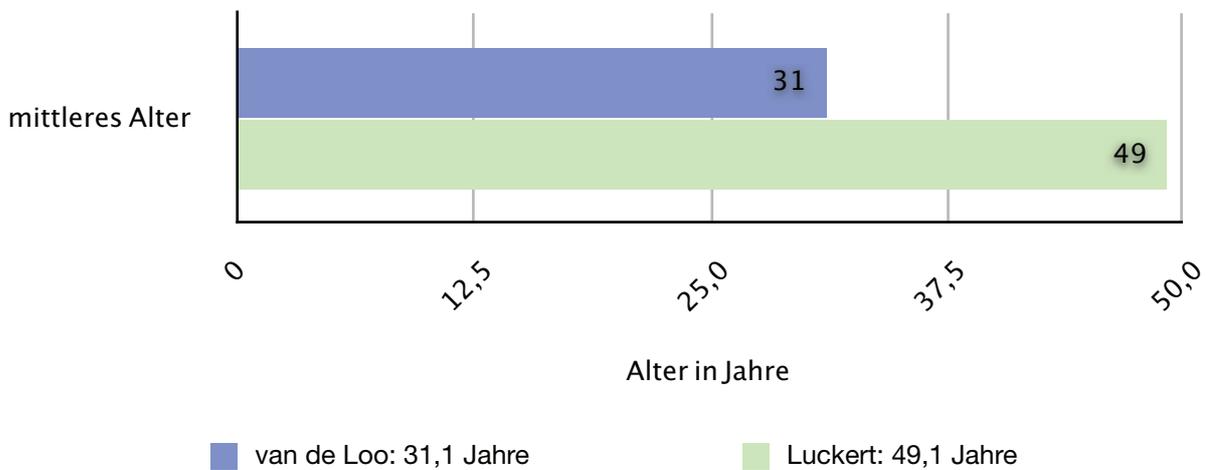


Abbildung 4.12: Vergleich des mittleren Alters

In der Studie von v. d. Loo beträgt das mittlere Alter der Patienten 31,1 Jahre, hingegen liegt es bei den hier untersuchten Patienten bei 49,1 Jahren.

6.4.2 Geschlechtsverhältnis: In beiden Untersuchungen war ein ausgewogenes Geschlechtsverhältnis zu beobachten.

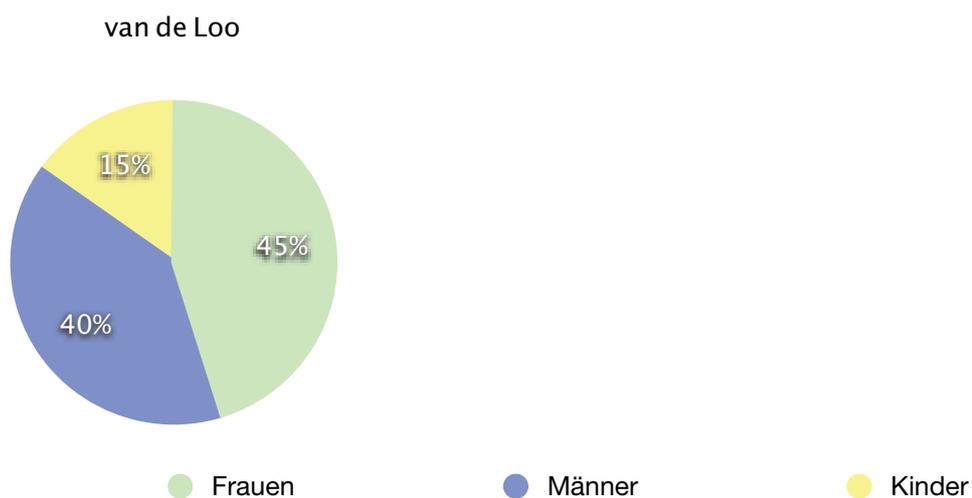


Abbildung 4.13: Vergleich des Geschlechtsverhältnisses

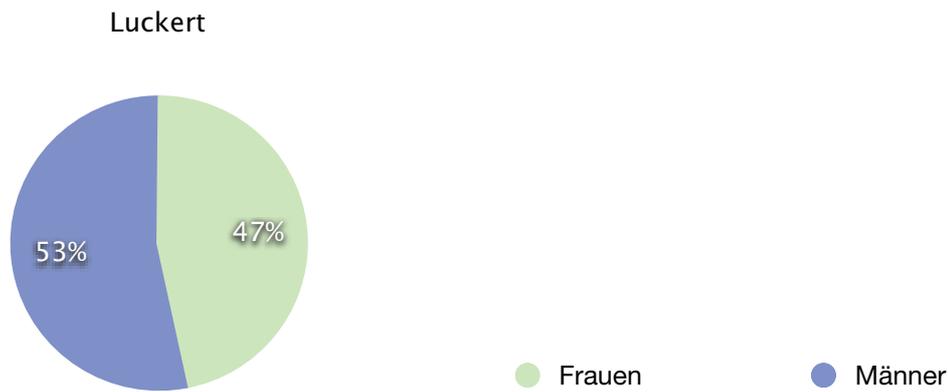


Abbildung 4.14: Vergleich des Geschlechtsverhältnisses

In der Geschlechtsverteilung finden sich keine nennenswerte Unterschiede.

6.4.3 Grunderkrankung: Hier dominieren in beiden Untersuchungen die akuten myeloischen Leukämien. In der Arbeit von van de Loo sind seltenere Grunderkrankungen aufgeführt, welche in der hier vorliegenden Arbeit unter „andere“ zusammengefasst sind. Ein Patient wird außerdem mit Polycytämia vera aufgeführt, welche nicht, wie eingangs erwähnt, Grund für die Stammzelltransplantation war, sondern auf deren Boden sich sekundär eine Knochenmarksinsuffizienz einstellte, die eine Transplantation erforderlich machte.

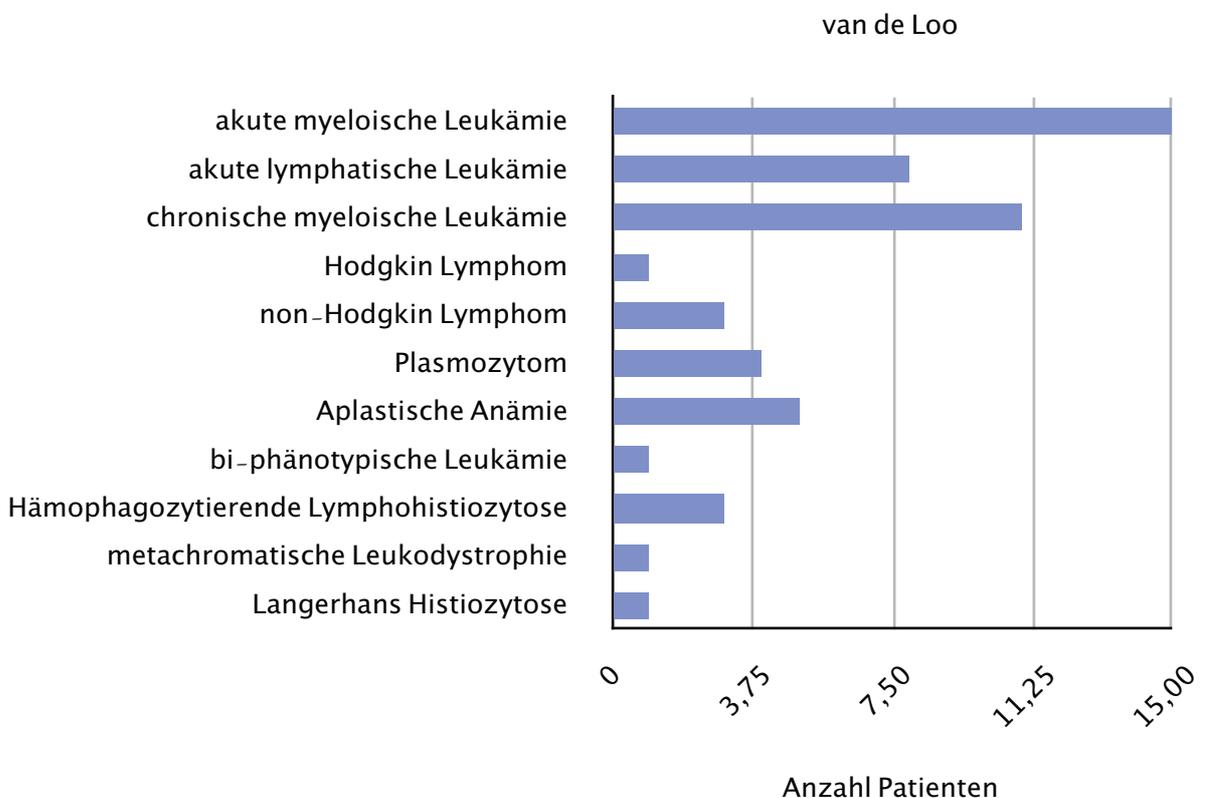


Abbildung 4.15: Vergleich der Grunddiagnosen

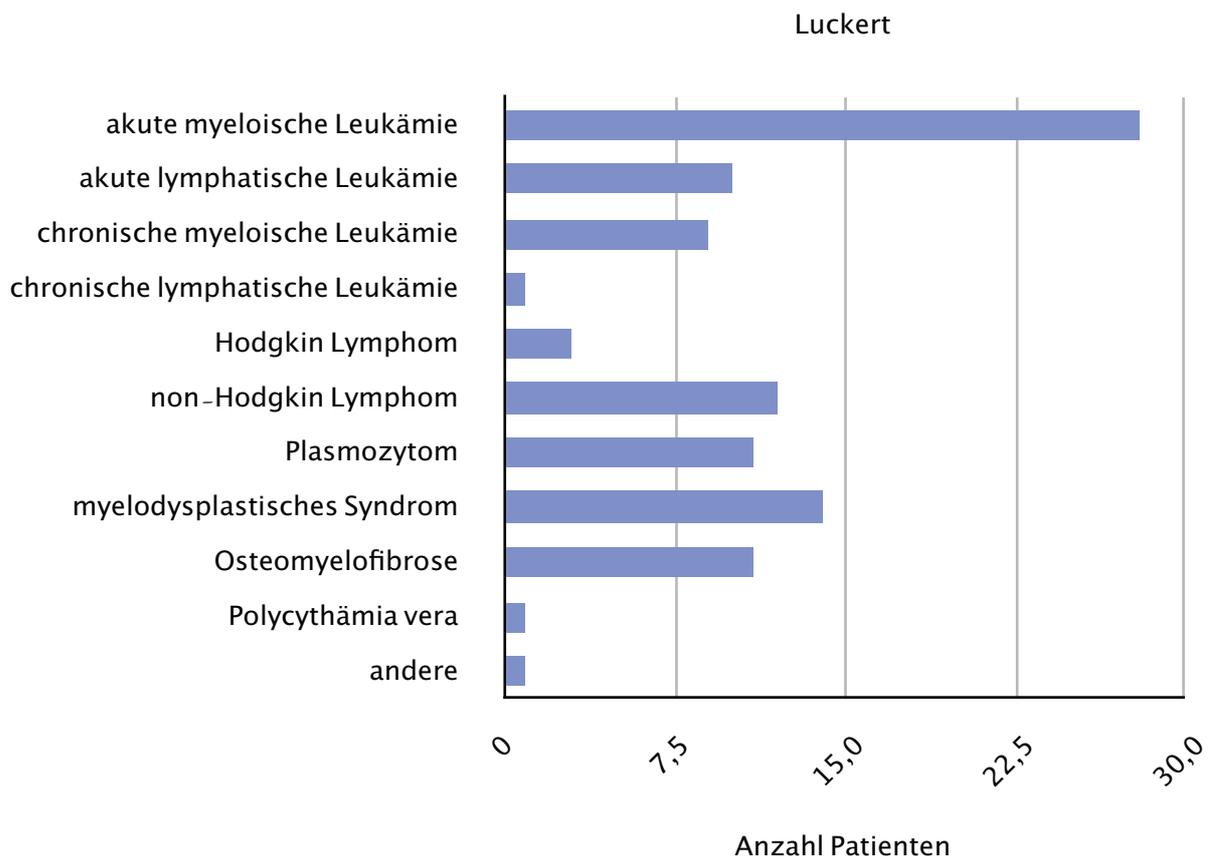


Abbildung 4. 16: Vergleich der Grunddiagnosen

6. 4. 4 Art der Transplantation:

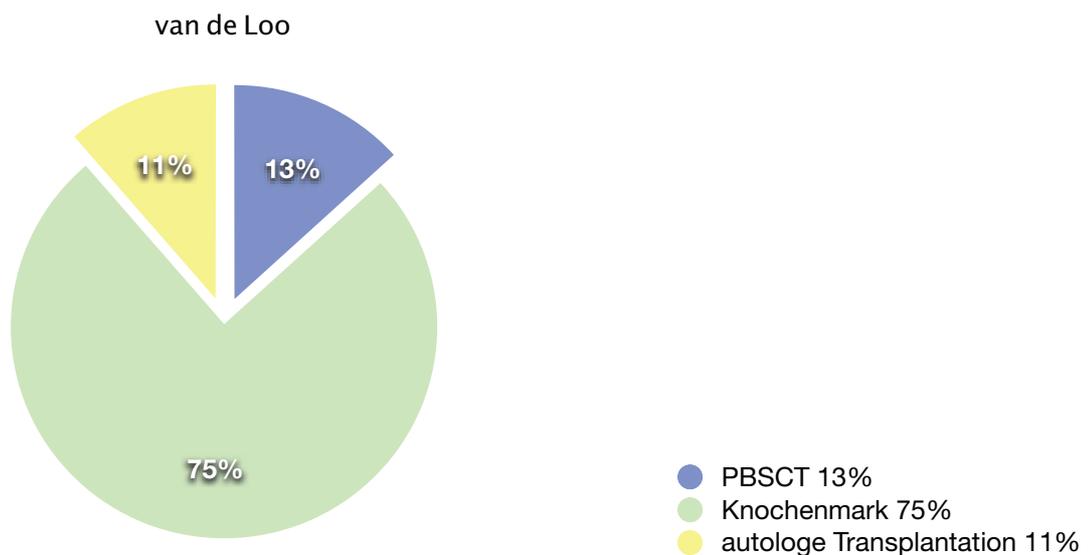


Abbildung 4. 17: Art der Stammzelltransplantation im Vergleich

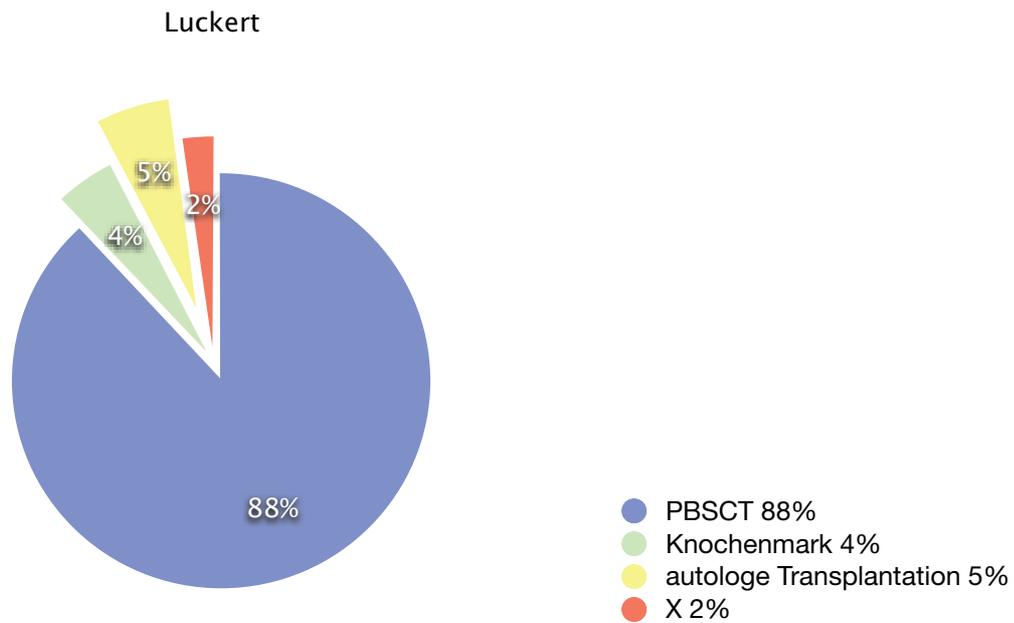


Abbildung 4.18: Art der Stammzelltransplantation im Vergleich

Die Quelle der gewonnenen Spenderzellen hat sich stark zugunsten der peripheren Blutstammzellen verlagert. Angemerkt werden muss, dass in der Arbeit von van de Loo eine PBSCT nur bei einem Graft failure erfolgte und alle Patienten, die eine PBSCT erhielten, bereits Knochenmarkstranplantiert waren. Die Transfusion von peripher gewonnenen Blutstammzellen geschah binnen sieben Monaten nach der Knochenmarkstransplantation. Eine initiale PBSCT war noch kein routinemäßiges Vorgehen im Rahmen der Stammzelltransplantation. Hingegen war es bereits das deutlich favorisierte Verfahren in den Jahren 2003-2008, in welchen eine Knochenmarkstransplantation die Ausnahme darstellte. Grund hierfür ist mitunter die wesentlich komfortablere und weniger schmerzhaftere Gewinnung, sowie das geringere Komplikationsrisiko.

#### 6.4.5 HLA Match:

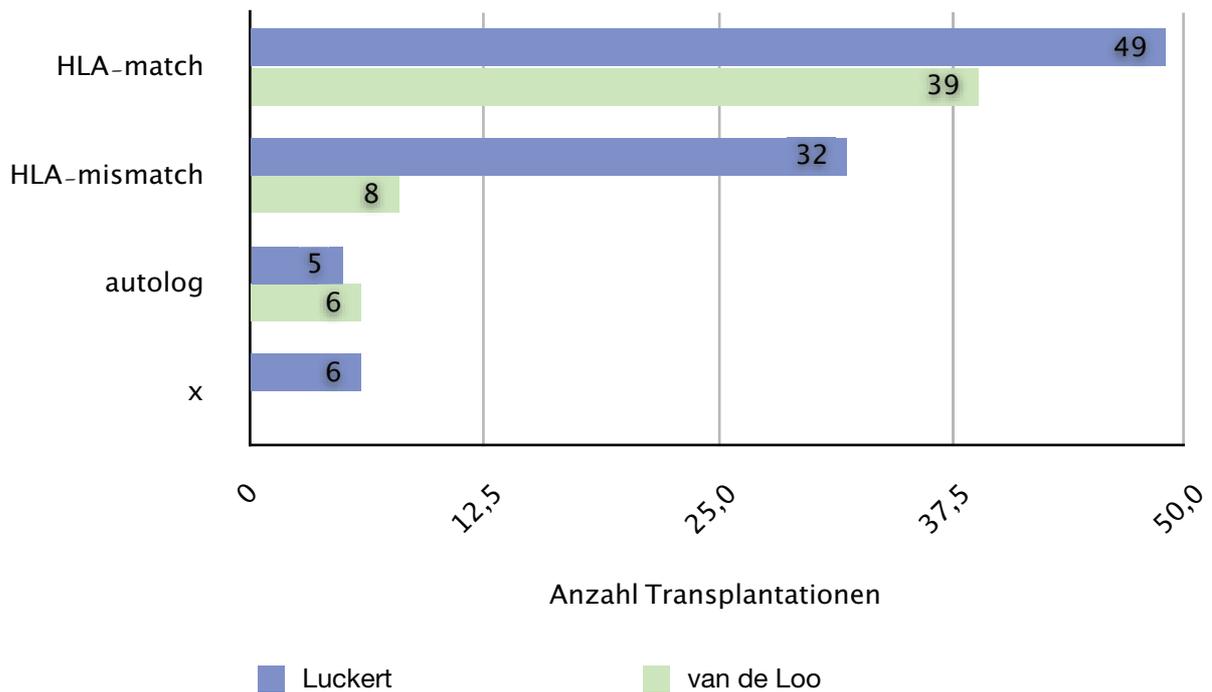


Abbildung 4.19: HLA-Kompatibilität im Vergleich

Die wesentliche Verteilung differiert wenig, zum überwiegenden Anteil finden sich „matched“ (Übereinstimmung des HLA-Komplexes bei zwei unterschiedlichen Individuen) Transplantationen, wobei der Anteil der „mismatch“ Transplantationen deutlich zugenommen hat.

#### 6.5 Vergleich Vorkommen Risikofaktoren

##### 6.5.1 invasive Beatmung:



Abbildung 4.20: Anteil der invasiv beatmeten Patienten im Vergleich

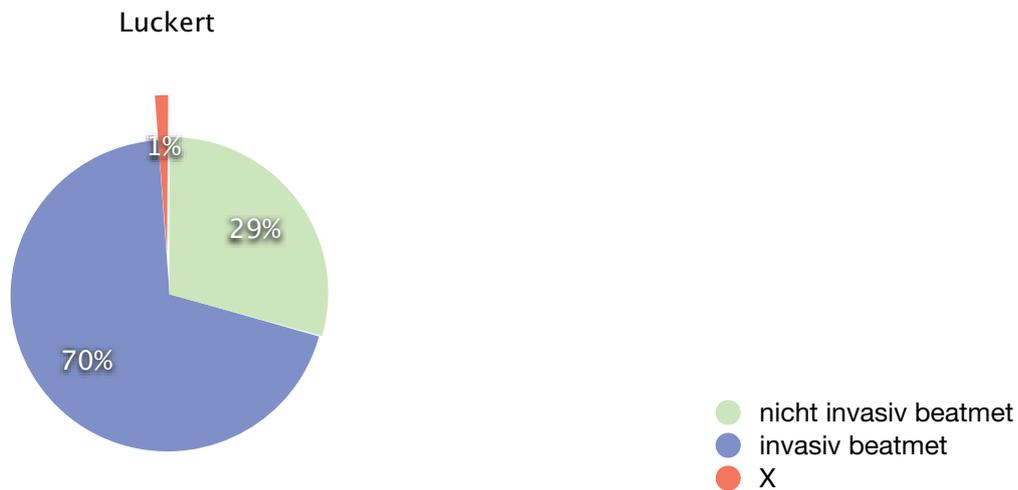


Abbildung 4.21: Anteil der invasiv beatmeten Patienten im Vergleich

#### 6.5.2 VOD:

Eine Venenokklusionserkrankung (VOD) ist ein, typischerweise durch Konditionierung bedingtes, toxisches Leberversagen. Durch Toxine entstehen Schäden, vornehmlich an den kleinen Lebervenen von <1mm Durchmesser. Daraus resultiert eine Funktionsminderung oder ein Funktionsverlust der Leber, gekennzeichnet durch ansteigende ausscheidungspflichtige Metabolite und verminderte Synthese hepatisch produzierter Substanzen, z.B. Gerinnungsfaktoren, Protein C, Protein S und andere.

Durch Konditionierungsregime und andere Pharmakotherapien findet in jedem Fall ebenso eine Hepatozytenschädigung statt. Ein Leberversagen kann auch ohne VOD auftreten, daher wurde aktuell differenziert, ob eine Defibrotidetherapie bei dem Verdacht auf eine VOD durchgeführt wurde oder nicht. In der van der Loo Arbeit ist der klinische Verdacht auf eine VOD ausschlaggebend. In dieser Studie wurden 13 Patienten mit VOD diagnostiziert, das entspricht 24,5% der auf der Intensivstation behandelten Patienten. In der jetzigen Studie bestand bei 11 Patienten der Verdacht auf eine VOD und es wurde mit Defibrotiden behandelt, entsprechend 12%.

### 6.5.3 CMV-Reaktivierung:

Es traten fünf CMV-Reaktivierungen während des Intensivaufenthaltes nach der Aktenanalyse von van de Loo auf (9,4%). Hierzu ergibt sich kein nennenswerter Unterschied zur aktuellen Untersuchung mit elf Patienten mit positivem PCR Nachweis (12%).

### 6.5.4 Sepsis:

Die Diagnose Sepsis wurde ebenfalls auf dem Boden eines klinischen Verdachtes in der van de Loo'schen Arbeit gestellt, bei der jetzigen Analyse wird oben beschriebene Definition berücksichtigt. Unter dem Patientengut von 1990-1996 wurden 32 Patienten (60,4%) als septisch eingeschätzt, im Zeitraum 2003-2008 wurden 51 Patienten (55,4%) gemäß der Definition als septisch identifiziert.

### 6.5.5 Pilzinfektion:

Van de Loo teilte die Patienten in Überlebende und nicht-Überlebende ein. Unter den Verstorbenen (n=44) konnten entweder aus der BAL oder einer gezielten Katheterabsaugung in 20 Fällen Pilze nachgewiesen werden, das entspricht einem Anteil von 45,5 %. In der aktuellen Untersuchung waren unter den Verstorbenen (n= 45) 22 Pilzinfektionen zu beobachten, also 49%. Hierbei muss erwähnt werden, dass bei zuletzt genannten Zahlen Pilzbesiedlungen jeglicher Lokalisation erfasst wurden, so dass hier nicht von einer zunehmenden Infektion durch Pilze oder gar von einer höheren Sterblichkeit durch Pilzinfektion im aktuelleren Zeitfenster ausgegangen werden kann. Dies belegt die Tatsache, dass unter den Überlebenden damals 33% eine Pilzbesiedlung aufwiesen, nun aber bei 51,1 % der Überlebenden eine Pilzbesiedlung nachgewiesen wurde.

### 6.5.6 Pneumonie als assoziierte Todesursache:

Insgesamt wurden 46 infektiöse Pneumonien unter den 53 Intensivpatienten von 1990-1996 diagnostiziert (87%). Außer den infektiösen wurden ebenso strahlentoxisch bedingte Pneumonien berücksichtigt, n=8. Interessanterweise wiesen von 44 nicht Überlebenden gemäß der Definition („30-tägiges Überleben nach Extubation mit anschließender Entlassung aus der Klinik“) in 45 Fällen eine Pneumonie infektiöser oder strahlentoxischer Genese auf, d.h. ein

Patient erkrankte an beiden Formen gleichzeitig. Damit wurde bei 100% der Verstorbenen eine Pneumonie festgestellt. Anders aktuell, in 34 Fällen der insgesamt 45 verstorbenen Patienten auf der Intensivstation war die Todesursache mit einer Pneumonie (keine Differenzierung) assoziiert (76 %), wenn auch diese nicht der allein ausschlaggebende Faktor war.

## 6.6 Vergleich des Überlebens

### 6.6.1 Intensivaufenthalt:

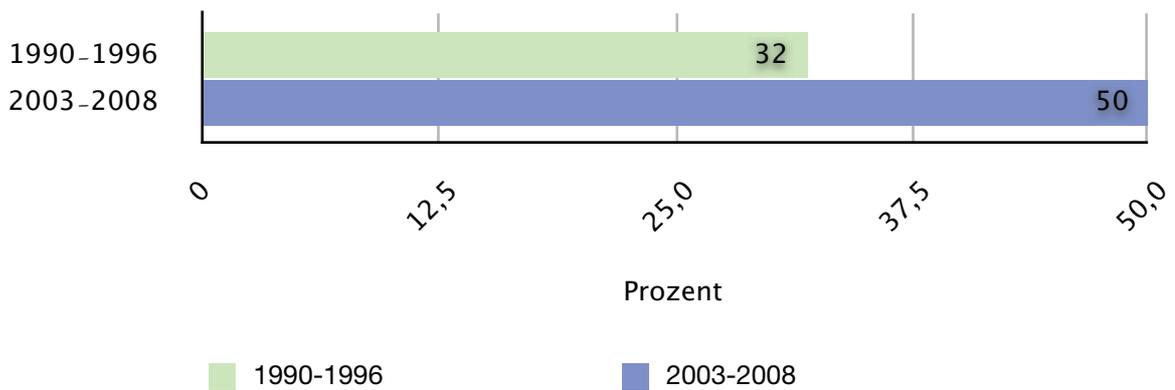


Abbildung 4.22: Prozentuales Überleben im Vergleich

Im Vergleich zwischen den Jahren 1990-1996 und 2003-2008 zeichnet sich ein deutlicher Unterschied in Bezug auf die Überlebenschancen ab.

### 6.6.2 Langzeitüberleben:

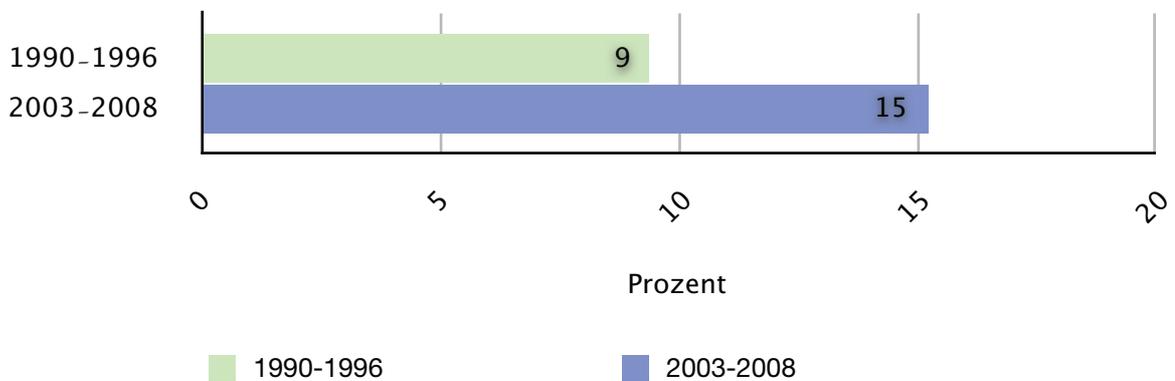


Abbildung 4.23: Prozentuales Langzeitüberleben im Vergleich

In Erinnerung gerufen werden muss erneut, dass die Definition „ Langzeitüberleben“ in den Auswertungen differiert.

#### 6.6.3 Durchschnittsalter der Überlebenden:

Ein offensichtlicher und beträchtlicher Unterschied lässt sich in der Altersverteilung der Überlebenden finden. Das durchschnittliche Alter der Überlebendengruppe von 1990 bis 1996 betrug nur 22,5 Jahre, wohlgemerkt, dass sich hierunter 3 Kinder befinden. Im Untersuchungszeitraum 2003-2008 beträgt das mediane Alter der Überlebenden 49,9 Jahre. Dass das Durchschnittsalter derart in die Höhe schnellte, erklärt sich zum einen durch die Mitaufnahme von Kindern in der ersten Studie, zum anderen zeigt es sehr deutlich, dass durch verbesserte supportive Therapie einem viel größeren Patientenkollektiv eine Stammzelltransplantation zugeführt werden kann, die diese auch in höherem Alter überleben.

## V Diskussion

Im Vergleich zu bestehender Literatur ist ein herausragender Aspekt der hier gewonnenen Ergebnisse, dass der SOFA Score einer der wenigen Parameter ist, der eine Aussagekraft über das Überleben von kritisch kranken Patienten nach Stammzelltransplantation zu Beginn intensivmedizinischer Maßnahmen hat (Afessa et al., 2003, Kim et al., 2003, Neuman et al., 2008).

Es konnte hier gezeigt werden, dass der SOFA Score im Regressionsmodell bei einem Signifikanzniveau von 5% eine signifikante Aussage ( $p=0,041$ ) über das Überleben des Intensivaufenthaltes treffen konnte.

Zu den wenigen Arbeiten, die sich mit der Aussagekraft des SOFA Scores bezüglich des Überlebens nach Stammzelltransplantation befassen, zählt die von Neumann et al. 2008. Darin wird der SOFA Score ebenso als signifikanter und vorhersagender Parameter identifiziert (Neumann et al., 2008).

Grund hierfür ist das Widerspiegeln der fünf wesentlichen Organdysfunktionen, die schon zuvor als überlebensbeeinflussend in der intensivmedizinischen Behandlung von stammzelltransplantierten Patienten galten (Neumann et al., 2008). Kew et al. beschrieben 2006 die Abhängigkeit von Vasopressoren als prognostisch relevant. Soubani et al. zeigten, dass im Falle von mehr als zwei Organversagen von Leber, Lunge oder Nieren (alle reflektiert der SOFA Score) eine höhere Mortalitätsrate zu erwarten sei (Soubani et al., 1996 (b)). Mit einer schlechteren Prognose, so zeigen Khassawneh et al. ebenso auf, sind Lungenschädigung, die Behandlung mit Vasopressoren, sowie Leber- und Nierenversagen assoziiert (Kassawhneh et al., 2002).

Die Stärke des SOFA Scores gründet sich demnach auf der Berücksichtigung mehrerer, für den stammzelltransplantierten Patienten prognostisch relevanter Organdysfunktionen. Dies gelingt anderen, zur Einschätzung der Überlebenswahrscheinlichkeit etablierten Scoring Systemen, beispielsweise dem APACHE II oder  $\Delta$ SAPS II, zumindest für dieses spezielle Patientenkollektiv nicht (Afessa et al., 2003, Kim et al., 2003). Damit könnte sich der SOFA Score als ein Werkzeug für die Einschätzung kritisch kranker stammzelltransplantierten Patienten erweisen.

Fraglich dabei ist, inwieweit einzelne Parameter, aus denen sich der Score zusammensetzt, die Wahrscheinlichkeit zu überleben noch präziser beschreibt. Vermutet werden muss, dass ein oder einige dieser Parameter bestehen bleiben und dass andere eher vernachlässigt werden könnten. Genannt ist hier die Beeinflussung der Überlebenschance des Zeitintervalls zwischen Stammzelltransplantation und Aufnahme auf die Intensivstation (Pene et al., 2006). Diese Diskriminierung unter den einzelnen im SOFA Score verwendeten Einflussgrößen gelingt in dieser Datenanalyse des Regressionsmodells nicht, da ein kategorielles System besteht mit dadurch verringerter Anzahl an Freiheitsgraden, die wiederum bei der zu geringen Patientenzahl, wie oben beschrieben, zu einer großen Streuung führt. Ferner kann wegen des nicht metrischen Verhaltens des SOFA-Scores kein Koeffizient ermittelt werden, der zuverlässig eine Kalkulation der Veränderung der Überlebenschance bei steigendem SOFA-Score erlaubt. Hierzu ist ein Modell mit möglichst großer Patientenzahl erforderlich, in dem eine Gewichtung der Score-Differenzen berücksichtigt werden kann.

Ein diskussionswürdiger Punkt im Kapitel IV ist die organsystembezogene Beeinträchtigung der Patienten zum Zeitpunkt der Verlegung auf die Intensivstation. Geschildert wurde, dass die frühen Jahrgänge, insbesondere der Jahrgang 2003, eine hohe Anzahl an bereits an supportive Maßnahmen gebundenen Patienten aufweisen.

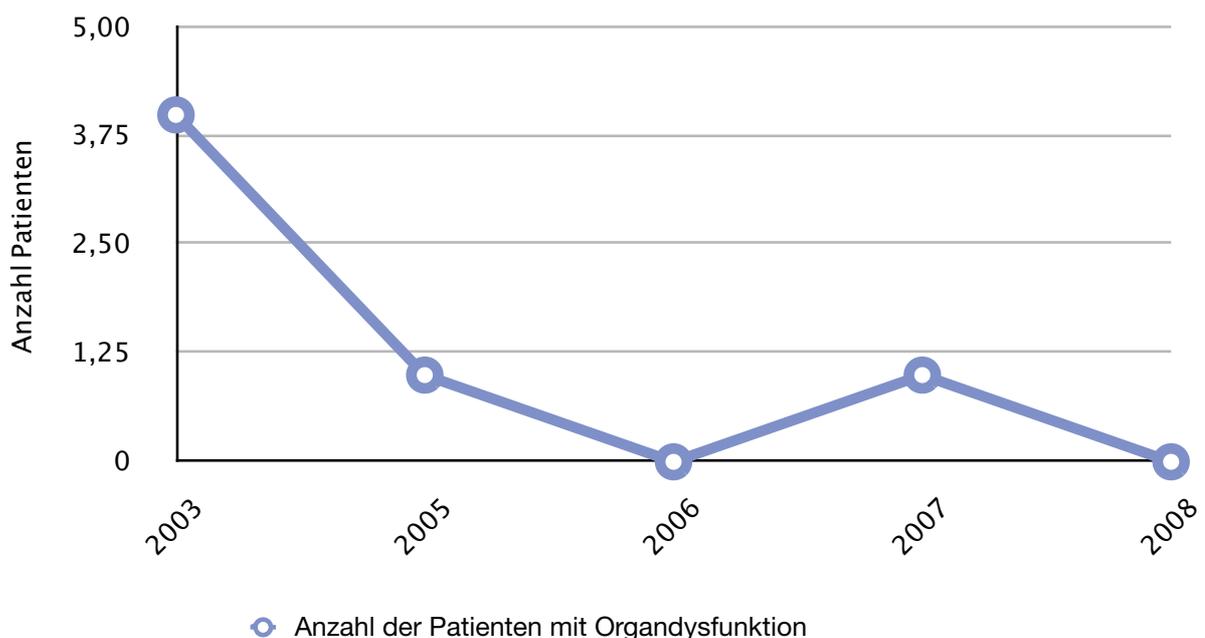


Abbildung 5.1: Anzahl der Organdysfunktionen am Aufnahmetag

Aufgezeichnet sind in Abbildung 5.1 Patienten, die am Aufnahmetag auf die Intensivstation sowohl beatmet wurden, als auch einer Hämofiltration bedurften und gleichzeitig katecholaminpflichtig waren. Als Kombination aus drei schwerwiegenden Organversagen spiegelt die Abbildung den Grad des beeinträchtigten Allgemeinzustandes eines auf Intensivstation verlegten Patienten wider.

Es ist nicht unbedingt wahrscheinlich, dass die Anzahl derjenigen Patienten, die bereits am Aufnahmetag eine Organdysfunktion aufweisen, zurückgegangen ist. Vielmehr spielt hier der Verlegungszeitpunkt eine ausschlaggebende Rolle in der Interpretation.

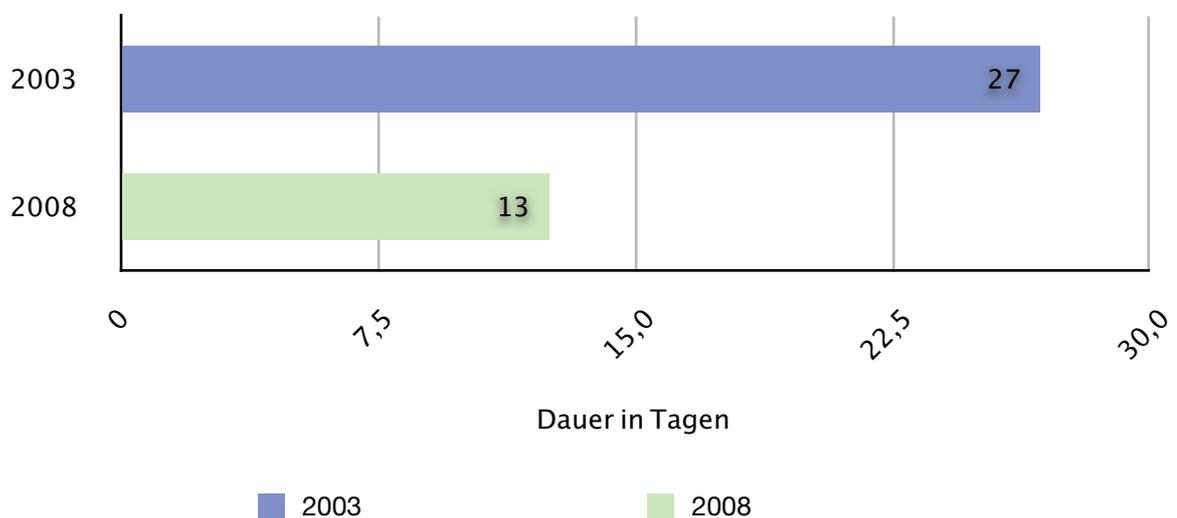


Abbildung 5.2: Dauer bis Verlegung auf Intensivstation im Vergleich

Während im Jahr 2003 noch im Durchschnitt über 21 Tage von erfolgter Stammzelltransplantation bis zur Verlegung auf die Intensivstation verstrichen, sind es im Jahr 2008 gerade etwas über 10 Tage. Man erkennt deutlich die Differenz der beiden Jahrgänge und kann ableiten, dass ein Trend hin zu einer frühen Verlegung auf die Intensivstation besteht.

In diesem Zusammenhang muss hier auch der Verlauf des SOFA-Wertes über die Jahre stehen, da ja die oben genannten Organdysfunktionen sich auch im SOFA-Wert wiederfinden. Trotzdem kann die Reduktion von SOFA-Score und der Organdysfunktion insgesamt nicht

lediglich als Ausdruck einer früheren Verlegung auf die Intensivstation gewertet werden. Denn die Verlegung eines Patienten auf die Intensivstation ist früher wie heute definiert durch die individuelle Notwendigkeit, nicht durch eine bestimmbare Größe. Die Entwicklung steht im engen Kontext mit der so genannten supportiven Therapie, die einen ganz wesentlichen Bestandteil der Stammzelltransplantation heute ausmacht. Damit sind diejenigen Therapiemaßnahmen gemeint, die neben der Stammzelltransplantation an sich den Verlauf der Transplantation beeinflussen. Diese umschließen pharmakologische, infektionsprophylaktische und immunmodulatorische Maßnahmen und Maßnahmen zum Erhalt der Organfunktionen, sowie weitere Aspekte.

Die Erweiterungen dieser umfangreichen supportiven Therapie und ihre verbesserten Wirkungen haben beispielsweise dazu beigetragen, das mediane Alter unter Transplantationspatienten in den vergangenen Jahren deutlich zu erhöhen und dabei die Überlebenswahrscheinlichkeit dennoch steigen zu lassen. Die Maßnahmen der supportiven Therapie waren aufgrund der Komplexität eher Bestandteil der Intensivmedizin, ihre Verfügbarkeit und Anwendung ertrecken sich jedoch zunehmend auf periphere Stationen.

Diskutiert werden sollte auch, inwieweit eine invasive Pilzinfektion Auswirkung auf das Überleben hat. Wie oben erwähnt, gelang ein Pilznachweis in primär sterilem Material in 37 Fällen. Zusätzlich wurden 4 pulmonale Pilzinfektionen anhand einer CT beziehungsweise HRCT-Untersuchung diagnostiziert. Nach den EORTC Kriterien sind invasive Pilzinfektionen in 3 Kategorien einzuteilen (de Pauw 2008):

- > proven/bewiesen
- > probable/wahrscheinlich
- > possible/möglich

Um retrospektiv das Vorhandensein einer invasiven Pilzinfektion mit größtmöglicher Wahrscheinlichkeit zu erfassen, wurde als Kriterium hierfür der Nachweis von Pilzsporen in fünf primär sterilen Sekreten definiert. Damit entspricht die hier vorgenommene Wertung einer invasiven Pilzinfektion der EORTC-Kategorie „proven“, die für diese Einstufung den kulturellen oder histologischen Nachweis eines Pilzes in einer Gewebeprobe fordert (de Pauw et al., 2008)

Als Besonderheit in dieser Arbeit wurden auch diejenigen Pilzinfektionen als invasiv eingeteilt, bei denen der bildmorphologische Befund einer CT/HRCT für eine invasive Pilzinfektion sprach. Dabei handelt es sich um 4 Patienten. Der Entschluss, dieses Kriterium als diagnostisch für eine invasive Pilzinfektion zu werten, legitimiert sich aus der Beobachtung, dass die charakteristischen Veränderungen im bildgebenden Verfahren der CT/HRCT ausreichend spezifisch sind, um zwischen einer invasiven Aspergillose und bakteriell oder viral bedingten Veränderungen zu unterscheiden (Kuhlmann et al., 1985, Caillot et al., 2001).

Damit ergab sich eine Gesamtanzahl von 41 Nachweisen, verteilt auf 29 Patienten mit invasiver Pilzinfektion. Von diesen 29 Patienten überlebten 9 Patienten den Intensivaufenthalt.

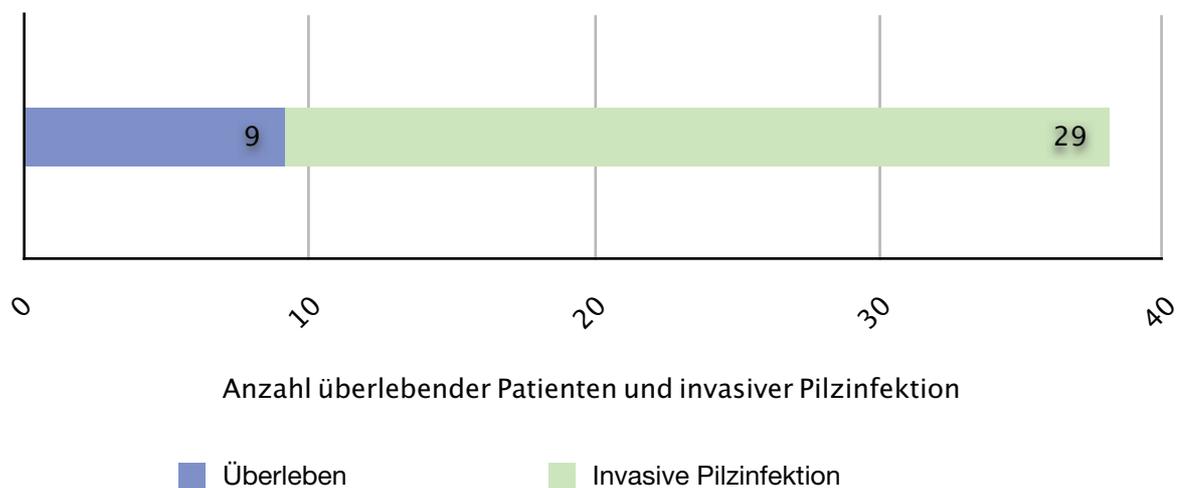


Abbildung 5.3: Überleben bei Pilzinfektion

Dass circa nur ein Drittel zu den Überlebenden zählen, entspricht den Literaturangaben, die einer invasiven Pilzinfektion bei immunkompromittierten Patienten einen großen Einfluss auf Morbidität und Mortalität bescheinigen (Parody et al., 2009, Asano-Mori 2009, Nivoix et al., 2008).

Interessant ist hierbei, wie sich eine unvollständige Immunrekonstitution darauf auswirkt, an einer Pilzinfektion zu erkranken. Die prozentuale Verteilung des Immunstatus während des Intensivaufenthaltes unter den pilzinfizierten Patienten mit invasivem Charakter (n=29) zeigt das folgende Diagramm (Abb. 5.4). In diesem ist die Gruppe derjenigen Patienten am

häufigsten vertreten, die ein primäres oder sekundäres Graft Failure erlitten. Erwartungsgemäß folgt die Gruppe, die erst im Verlauf des Aufenthaltes auf der Intensivstation ein Engraftment aufwiesen und schlussendlich diejenigen, die stets Leukozytenwerte über 1.000/ $\mu$ l hatten.

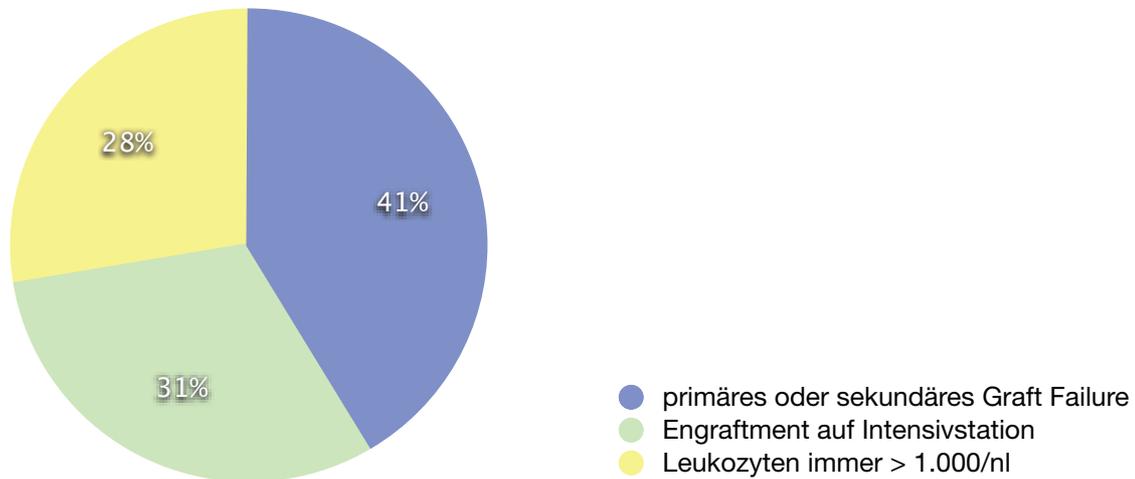


Abbildung 5.4: Immunstatus bei Pilzinfizierten

Damit zeigt sich deutlich ein Zusammenhang, sowohl zwischen invasiver Pilzinfektion und Überleben, als auch zwischen Immunstatus und Pilzinfektionsrate.

In Zusammenhang mit einem kompromittierten Immunsystem bedarf auch die Anwendung der Diagnose Sepsis einer für stammzelltransplantierte Patienten adaptierte Überlegung. Nach der Konsensuskonferenz der ACCP/SCCM 1992 liegt eine Sepsis bei mikrobiologischem Nachweis eines Agens oder bei Auftreten von mindestens zwei definierten klinischen Symptomen vor, siehe Einleitung. Die Schwierigkeit liegt jedoch bei dieser Kriterienanwendung in der Tatsache, dass bei stammzelltransplantierten Patienten für den Kliniker kein Verlaß auf klinische Symptome wie Temperaturanstieg, Tachykardie oder Tachypnoe und schon gar nicht auf eine Veränderung des Blutbildes besteht. Demnach kann die Diagnose Sepsis mit Sicherheit und insbesondere in der Retrospektive nur über den Keimnachweis erbracht werden.

Hinsichtlich des historischen Vergleichs lassen sich, aufgrund der retrospektiven

Fragestellung, die erhobenen Daten nicht stets direkt vergleichen. Das liegt beispielsweise an unterschiedlichen Definitionen eines erhobenen Parameters. Dennoch lassen sich durch den Vergleich Trends ablesen.

Ein interessanter Aspekt dabei ist zum Beispiel, dass obwohl in den aktuellen Jahrgängen weniger häufig ein HLA Match vorlag, dennoch die Überlebenswahrscheinlichkeit mit 50% größer war als in den Jahrgängen der neunziger Jahre (32%). Dies ist umso bemerkenswerter, als dass in der Arbeit von v.d. Loo Kinder mit untersucht wurden, wobei man prinzipiell von einer höheren Überlebenswahrscheinlichkeit bei niedrigem Alter ausgehen kann. Eine Erklärung hierfür könnte die zunehmende Auflösung des HLA Komplexes von Spender und Empfänger sein, da nicht alleine die HLA-Antigene der Klasse II (A, B, DR, DQ) serologisch untersucht werden, sondern in wachsendem Umfang die HLA-Alleltestung im zwei- bis vierstelligen Bereich durch molekularbiologische Verfahren verfeinert wird. Hierbei spielt als präziseste hochauflösende Technik insbesondere die DNA-Sequenzierung (SBT) eine Rolle. Gemäß den Leitlinien der ersten (1996), zweiten (1999) und dritten (2005) Konsensuskonferenz der Deutschen Gesellschaft für Immungenetik, wurden die Anforderungen der Empfänger- und Spendertestung bezüglich des HLA-Merkmals modifiziert und erweitert ([www.dgjev.de](http://www.dgjev.de)). So wird beispielsweise für einen nicht verwandten Spender empfohlen, beim Patienten und potentiell Spender die Genorte HLA-A,B,C,DRB1, DQB1 auf vierstelligem Niveau zu testen (Auszug dritte Konsensuskonferenz der DGI, 2005).

Eine weitere Überlegung spielt hinsichtlich der deutlich verbesserten Überlebenswahrscheinlichkeit in der Akutbehandlung eine Rolle. Dabei handelt es sich um die zunehmende Bedeutung und Verbesserung der supportiven Therapie. Ein in diesem Zusammenhang neu hinzugekommener Faktor ist das sogenannte „weaning“ von Langzeitbeatmeten. Es wird beschrieben, dass die invasive Beatmung immer noch eine Beeinträchtigung der Überlebenswahrscheinlichkeit in der Behandlung von intensivmedizinisch betreuten Patienten darstellt (Naeem et al., 2006, Pene et al., 2006). Bekannt ist ferner, dass eine invasive Beatmung, insbesondere bei Lungenversagen durch pulmonale Infektion (Pilze), eine hohe Mortalität zur Folge hat (Wingard, 1999, Martino et al., 2002). Wird nach Langzeitbeatmung eine Tracheotomie vorgenommen, kann eine schrittweise

„Entwöhnung“ (weaning) der invasiven Beatmung erfolgen. Bei 30 von insgesamt 64 invasiv beatmeten Patienten im Zeitraum von 2003 bis 2008 wurde ein Weaning durchgeführt, während hingegen dieses Vorgehen in der vorangegangenen Arbeit von v. d. Loo überhaupt nicht berücksichtigt wurde. Neben einer optimalen Infektionsbehandlung kann die frühzeitige Tracheotomie zu einem verbessertem Outcome nach Lungenversagen beitragen (Koldehoff et al., 2005).

Daneben ist bei der steigenden Überlebenschance der zunehmende Gebrauch von ATG (anti T-Zell Globulin) zur Reduktion der transplantationsassoziierten Mortalität (Zalialov et al., 2010) und der GvHD, in akuter und chronischer Form (Pidala et al., 2011), zu berücksichtigen.

Das Bemühen, Komplikationen im Rahmen der Stammzelltransplantation zu vermeiden, beziehungsweise die Verminderung der durch diese bedingte gesundheitliche Beeinträchtigung zu erzielen, spiegelt sich neben dem Gebrauch von ATG und anderen immunmodulatorischen Agens in der zunehmenden Anwendung von Dosis reduzierten Konditionierungsschemata (RIC = reduced intensity conditioning regimens), einschließlich der niedrigeren Dosierung einer Ganzkörperbestrahlung (TBI = total body irradiation) wider (Malard et al., 2011). Diese sind gekennzeichnet durch eine nicht myeloablative Wirkung und damit eine reduzierte Gesamttoxizität. Somit werden auch ältere Patienten, generell Patienten mit eingeschränktem Allgemeinzustand oder Patienten mit refraktärer Erkrankung zu Kandidaten für eine Stammzelltransplantation. Dies erklärt den höheren Altersdurchschnitt der hier beobachteten Patientengruppe im Vergleich zu 1990 bis 1996.

## VI. Zusammenfassung

Die vorliegende Arbeit beschäftigte sich mit der Beobachtung von kritisch kranken Patienten und deren intensivmedizinischer Krankheitsverlauf im Rahmen der Akutphase nach Stammzelltransplantation. Der ermittelte SOFA-Score hat sich als zuverlässiger Parameter zur Einschätzung der Überlebenswahrscheinlichkeit auch bei stammzelltransplantierten Patienten erwiesen. Diese Einschätzung basiert auf der Charakterisierung der manifesten Organdysfunktion. Aufgrund der Art und Weise der Berechnung des SOFA-Scores bot er sich zur retrospektiven Analyse an, da in ihn messbare Werte, mit Ausnahme des Glasgow Coma Scale, einfließen. Er spiegelt nicht den Allgemeinzustand des Patienten wider, sondern das Ausmaß der Organdysfunktion und unterscheidet sich dadurch von anderen Scoringsystemen und Indices, wie zum Beispiel dem Karnofsky-Index.

Zwar war der SOFA-Score relevant und bei einem Signifikanzniveau von 0,05 (5%) vor allem signifikant in der statistischen Analyse bezüglich des Überlebens, jedoch zeigten sich auch Schwachstellen, welche durch das Zusammenspiel von relativ kleiner Patientenzahl, Wahl des statistischen Modells und dem kategorialen Punktesystem des Scores bestehen.

Hier bieten sich Ansatzstellen für weiterführende Untersuchungen, die diese Schwachstellen umgehen.

Wegen der breiten Erfassung von Datenmaterial und Berücksichtigung eines erweiterten Untersuchungszeitraumes durch Einbezug einer vorausgegangenen Publikation ließen sich die Patienten hinsichtlich verschiedener Kriterien über einen längeren Zeitraum vergleichen.

Dabei zeigte sich, dass sich einerseits das Patientenkollektiv geändert hat, andererseits aber auch die Behandlungskonzepte. Der Altersdurchschnitt der Patienten, die eine Stammzelltransplantation erhielten, stieg kontinuierlich an. Hinsichtlich der Behandlungskonzepte kann beobachtet werden, dass, obwohl eine Ausweitung der supportiven Therapie stattgefunden hat, eine Verlegung von kritisch kranken Patienten frühzeitiger in Betracht gezogen wird und dass mehr und mehr Strategien, wie zum Beispiel das Weaning, existieren, um das Risiko von früher überlebenslimitierenden Faktoren zu reduzieren, in diesem Beispiel die Langzeitbeatmung.

Dass sich die Stammzelltransplantation als Therapieoption bei malignen hämatopoetischen Erkrankungen mit kurativer Intention weiterentwickelt hat, belegen die im Verlauf der Jahre ansteigenden Überlebensquoten und der kontinuierliche Anstieg des Durchschnittsalters. Dies spiegelt sich mehr als irgendwo sonst in den verbesserten Überlebensverhältnissen bei kritisch erkrankten, stammzelltransplantierten Patienten wider. Während der Erfolg einer Stammzelltransplantation damals lediglich vom Auftreten von Komplikationen im Sinne eines kritisch kranken, intensivpflichtigen Patienten abhing und sich mit diesem Auftreten die Prognose augenblicklich verdüsterte, bieten sich heute mehr diagnostische und therapeutische Möglichkeiten, im Krankheitsverlauf positiv zu intervenieren.

Trotz aller Bemühungen und Erfolge bleibt die Transplantation von Stammzellen mit all ihren Akut- und Folgemaßnahmen ein risikoreiches Verfahren, zu dem es jedoch keine Alternative mit vergleichbarer Aussicht auf Heilung gibt. Dass 50% der Patienten den Intensivaufenthalt im letzten Untersuchungsjahr überlebten, aber nur ein Bruchteil eben dieser Patienten als Langzeitüberlebende identifiziert werden konnten, lässt vermuten, dass für den nachhaltigen Erfolg der Transplantation das langfristige Management und die Langzeitbetreuung einen mindestens ebenso großen Stellenwert einnehmen müssen wie die Akutbehandlung.

## VII Anhang

### 1. Abkürzungsverzeichnis

abb.	Abbildung
Acic	Aciclovir
ADV	Adenovirus
ALL	Akute Lymphatische Leukämie
AML	Akute Myeloische Leukämie
Asp.	Aspergillus
ATG	Anti-Human-T-Lymphozytenglobulin
BAL	Bronchoalveoläre Lavage
BK	Blutkultur
Bu	Busulfan
bzw.	beziehungsweise
ca.	circa
CD	Internationales System für die Bezeichnung von Zelldifferenzierungsantigenen (Cluster of Differentiation)
CML	Chronisch Myeloische Leukämie
CMV	Cytomegalie-Virus
CRP	C-reaktives Protein
CSA	Ciclosporin A
Cyc	Cyclophosphamid
Def.	Definition
EBV	Epstein-Barr-Virus
et. al.	et alii, et aliae
FiO <sub>2</sub>	inspiratorische Sauerstoffkonzentration in %
G-CSF	Granulocyte-Colony-Stimulationg-Factor
GM-CSF	Granulocyte-Macrophage-Colony-Stimulating-Factor
GvHD	Graft-versus-Host-Disease
GvL	Graft-versus-Leukemia
Gy	Grey

HLA	Histokompatibilitästantigen
HSV	Herpes Simplex-Virus
i.v.	intravenös
KG	Körpergewicht
KI	Konfidenzintervall
KM	Knochenmark
KMT	Knochenmarktransplantation
MDS	Myelodysplastisches Syndrom
Melph	Melphalan
MM	Multiples Myelom
mm	mismatch
MOV	Multiorganversagen
MTX	Methotrexat
MUD	Matched Unrelated Donor
n	Anzahl
neg.	negativ
NHL	Non-Hodgkin-Lymphom
Pat.	Patient
PBSC	Periphere Blutstammzelle (Peripheral Blood Stem Cell)
PBSCT	Peripheral Blood Stem Cell Transplantation
pCO <sub>2</sub>	Kohlenstoffdioxidpartialdruck in mmHg
PEEP	Positive-End-Expiratory-Pressure
p.o.	per os
pos.	positiv
pO <sub>2</sub>	Sauerstoffpartialdruck in mmHg
RR	Relatives Risiko
Tab.	Tabelle
TBI	Ganzkörperbestrahlung (Total Body Irridation)
TX	Transplantation
UKE	Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf
v.a.	vor allem
VOD	Veno-Occlusive-Disease

VP-16	Etoposid
VZV	Varizellen Zoster-Virus
ZNS	Zentralnervensystem
ZVK	Zentraler Venen Katheter
zw.	zwischen

## 2. Literaturverzeichnis

Afessa B, Tefferi A, Dunn WF, Litzow MR, Peters SG: Intensive care unit support and Acute Physiology and Chronic Health Evaluation III performance in hematopoietic stem cell transplant recipients. *Crit Care Med* 2003; 31:1715–1721

Alastair D, Burt A, Bernard C, Portmann B, Linda D, Ferrell L: *MacSween´s Pathology of the Liver*. Elsevier, Philadelphia, Pa 2007

American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference. Definitions for sepsis and multiple organ failure, and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Crit Care Med* 1992; 20:864–874

Anasetti C, Amos D, Beatty PG, Appelbaum FR, Bensinger W, Buckner CD, Clift R, Doney K, Martin PJ, Mickelson E: Effect of HLA compatibility on engraftment of bone marrow transplantation in patients with leukemia or lymphoma. *N Engl J Med* 1989; 320:197–204

Antoine C, Muller S, Cant A et al: Long-term survival and transplantation of haemopoietic stem cells for immunodeficiencies: report of the European experience 1968–99. *Lancet* 2003; 361:553–560

Asano-Mori Y: Fungal infections after hematopoietic stem cell transplantation. *Int J Hematol* 2010; 91:576–587

Ascioglu S, Rex JH, de Pauw B, Bennett JE, Bille J, Crokaert F, Denning DW, Donnelly JP, Edwards JE, Erjavec Z, Fiere D, Lortholary O, Maertens J, Meis JF, Patterson TF, Ritter J, Selleslag D, Shah PM, Stevens DS, Walsh TJ, Invasive Fungal Infections Cooperative Group of the European Organization for Research and Treatment of Cancer, Mycoses Study Group of the National Institute of Allergy and Infectious Diseases: Defining opportunistic invasive fungal infections in immunocompromised patients with cancer and hematopoietic stem cell transplants: an international consensus. *Clin Infect Dis* 2002; 34:7–14

Baron F, Storb R, Little MT: Hematopoietic cell transplantation: five decades of progress. Arch Med Res 2003; 34:528-544

Bartsch HH, Mertelsmann R: Knochenmark- und periphere Stammzelltransplantation. Medizinische Probleme der Posttransplantationsphase und Rehabilitationsstrategien. Karger Verlag, Basel 1996

Begemann UM: T-Zell-Depletion mittels immunomagnetischer CD34-Selektion bei menschlichem Nabelschnurblut. Hamburg Univ., FB Med, Diss., 2002

Bensinger WI, Martin PJ, Storer B, Clift R, Forman SJ, Negrin R, Kashyap A, Flowers A, Lilleby K, Chauncey TR, Storb R, Appelbaum FR: Transplantation of bone marrow as compared with peripheral-blood cells from HLA-identical relatives in patients with hematologic cancers. N Engl J Med 2001; 344:175-181

Billingham RE: The biology of graft-versus-host reactions. Harvey Lect 1966; 62:21-78

Blaise D, Kuentz M, Fortainer C, Bourhis JH, Milpied N, Sutton L, Jouet JP, Attal M, Bordigoni P, Cahn JY, Boiron JM, Schuller MP, Moatti JP, Michallet M: Randomized trial of bone marrow versus lenograstim-primed blood cell allogeneic transplantation in patients with early-stage leukemia: A report from the Société Française de Greffe de Moelle. J Clin Oncol 2000; 18:537-546

Bone Marrow Donors Worldwide, Match Programs(Online im Internet.) URL: [http://www.bmdw.org/index.php?id=number\\_donors&no\\_cache=1](http://www.bmdw.org/index.php?id=number_donors&no_cache=1) (Stand 15.01.2011, 14:13)

Bone RC: Let's agree on terminology: definitions of sepsis. Crit Care Med 1991; 19:973-976

Bortin MM, Triutt RL, Shih CY, Rimm AA: Graft-versus-leukemia: Allosensitization of MHC compatible donors includes antileukemic reactivity without amplification of antihost reactivity.

In: Thierfelder S, Rodt H, Kolb HJ (eds): Immunobiology of Bone marrow Transplantation. Springer Verlag, New York 1980;p 31

Broxmeyer HE, Douglas GW, Hangoc G, Cooper S, Bard J, English D, Arny M, Thomas L, Boyse EA: Human umbilical cord blood as potential source of transplantable hematopoietic stem/progenitor cells. Proc Natl Acad Sci USA 1989; 86:3828-3832

Brylak K: Frühkomplikationen der Knochenmarktransplantation. Die Mukositis als Marker der Gesamtoxizität. Eine klinische Studie. Hamburg Univ., FB Med, Diss., 2005

Bunin N, Aplenc R, Kamani N, Shaw K, Cnaan A, Simms S: Randomized trial of busulfan vs. total body irradiation containing conditioning regimens for children with acute lymphoblastic leukemia. A Pediatric Blood and Marrow Transplant Consortium study. Bone Marrow Transplant 2003; 32:543-548

Caillot D, Couaillier JF, Bernard A, Casasnovas O, Denning DW, Mannone L, Lopez J, Couillault G, Piard F, Vagner O, Guy H: Increasing volume and changing characteristics in invasive pulmonary aspergillosis on sequential thoracic computed tomography scans in patients with neutropenia. J Clin Oncol 2001; 19:253-9

Carella AM, Giralt S, Slavin S: Low intensity regimens with allogeneic hematopoietic stem cell transplantation as treatment of hematologic neoplasia. Haematologica 2000; 85:304-313

Carreras E, Bertz H, Arcese W, Vernant JP, Tomas JF, Hagglund H, Bandini G, Esperou H, Russell J, de la Rubia J, Di Girolamo G, Demuyneck H, Hartmann O, Clausen J, Ruutu T, Leblond V, Iriando A, Bosi A, Ben-Bassat I, Koza V, Gratwohl A, Apperley JF: Incidence and outcome of hepatic venoocclusive disease after blood or marrow transplantation: a prospective cohort study of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. European Group for Blood and Marrow Transplantation Chronic Leukemia Working Party. Blood 1998; 92: 3599-3604

Çelebi HC, Akan H, Akçağlayan E, Üstün C, Arat M: Febrile neutropenia in allogeneic and autologous peripheral blood stem cell transplantation and conventional chemotherapy for malignancies. *Bone Marrow Transplantation* 2000; 26:211-214

Champlin R, Hesdorffer C, Lowenberg B, Martelli MF, Mertelsmann RH, Reisner Y, Schmitz N: Haploidentical „megadose“ stem cell transplantation in acute leukemia: Recommendations for a protocol agreed upon at the Perugia and Chicago meetings. *Leukemia* 2002; 16:427-428

Champlin RE, Horowitz MM, van Bekkum DW, Camitta BM, Eifgen GE, Gale RP, Gluckman E, Good RA, Rimm AA, Rozman C: Graft failure following bone marrow transplantation for severe aplastic anemia: Risk factors and treatment results. *Blood* 1989; 73:606-613

Champlin RE, Schmitz N, Horowitz MM, Chappuis B, Chopra R, Cornelissen JJ, Gale RP, Goldman JM, Loberiza FR Jr, Hertenstein B, Klein JP, Montserrat E, Zhang MJ, Ringdén O, Tomany SC, Rowlings PA, Van Hoef ME, Gratwohl A: Blood stem cells compared with bone marrow as a source of hematopoietic cells for allogeneic transplantation. *Blood* 2000; 95:3702-3709

CIBMTR Report of Survival Statistics for Blood and Marrow Transplantation(Online im Internet.)  
URL: <http://www.cibmtr.org/ReferenceCenter/SlidesReports/StatReport/pages/index.aspx>  
(Stand 15.01.2011, 14:08)

Civin CI, Srauss LC, Brovall C, Fackler MJ, Schwartz JF, Shaper JH: Antigenic analysis of haematopoiesis. III. A hematopoietic progenitor cell surface antigen defined by a monoclonal antibody raised against KG-1a cells. *J Immunol* 1984; 133:157-165

Clift RA, Buckner DC, Appelbaum FR, Bearman SI, Petersen FB, Fisher LD, Anasetti C, Beatty P, Bensinger WI, Doney K: Allogeneic marrow transplantation in patients with acute myeloid leukemia in first remission: A randomized trial of two irradiation regimens. *Blood* 1990; 76:1867-1871

Clift RA, Buckner DC, Appelbaum FR, Bryant E, Bearman SI, Petersen FB, Lisher LD, Anasetti C, Beatty P, Bensinger WI, Doney K: Allogeneic marrow transplantation in patients with acute myeloid leukemia in first remission: A randomized trial of two irradiation regimens. *Blood* 1991; 77:1660-1665

Cutler C, Giri S, Jeyapalan S, Paniaqua D, Viswanathan A, Antin JH: Acute and chronic graft-versus-host disease after allogeneic peripheral-blood-stem-cell and bone marrow transplantation meta-analysis. *J Clin Oncol* 2002; 20:603-606

Davies SM, Kollmann C, Anasetti C, Antin JH, Gajewski J, Casper JT, Nademanee A, Noreen H, King R, Confer D, Kernan NA: Engraftment and survival after unrelated-donor bone marrow transplantation: A report from the National Marrow Donor Program. *Blood* 2000; 96:4096-4102

De Jonge ME, Huitema AD, Beijnen JH, Rodenhuis S: High exposures to bioactivated cyclophosphamide are related to the occurrence of veno-occlusive disease of the liver following high-dose chemotherapy. *Br J Cancer* 2006; 94:1226-1230

De Pauw B, Walsh TJ, Donnelly JP, Stevens DA, Edwards JE, Calandra T, Pappas PG, Maertens J, Lortholary O, Kauffman CA, Denning DW, Patterson TF, Maschmeyer G, Bille J, Dismukes WE, Herbrecht R, Hope WW, Kibbler CC, Kullberg BJ, Marr KA, Muñoz P, Odds FO, Perfect JR, Restrepo A, Ruhnke M, Segal BH, Sobel JD, Sorrell TC, Viscoli C, Wingard JR, Zaoutis T, Bennett JE: Revised Definitions of Invasive Fungal Disease from the European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group and the National Institute of Allergy and Infectious Disease Mycoses Study Group (EORTC/MSG) Consensus Group. *Clinical Infectious Disease* 2008; 46:1813-21

Deeg HJ, Klingmann HG, Phillips GL: A guide to bone marrow transplantation. Springer Verlag, Berlin 1992;p:2-71

Deeg HJ, Socié G: Malignancies after Hematopoietic Stem Cell Transplantation: Many Questions, some Answers. *Blood* 1998, 91:1833–1844

DeLeve LD, Kaplowitz N: Selective susceptibility of hepatic endothelial cells to dacarbazine toxicity, a model for hepatic venoocclusive disease. *Hepatology* 1991; 14:161A.

DeLeve LD: Cellular target of cyclophosphamide toxicity in the murine liver: role of glutathione and site of metabolic activation. *Hepatology* 1996; 24:830–837.

Deutsche Gesellschaft für Immungenetik: Empfehlungen zur immungenetischen Spenderauswahl für die allogene Transplantation von Knochenmark und peripheren Blutstammzellen (Online im Internet) URL: [www.dgiev.de/data/Konsensus\\_Version\\_AugustFinal\\_2005.pdf](http://www.dgiev.de/data/Konsensus_Version_AugustFinal_2005.pdf) (Stand 27.06.2011, 13:27)

Dührsen U, Villeval JL, Boyd J, Kannourakis G, Morstyn G, Metcalf D: Effects of recombinant human granulocyte colony-stimulating factor on hematopoietic progenitor cells in cancer patients. *Blood* 1988; 72:2074–2081

Duell T, van Lint MT, Ljungman P, Tichelli A, Socié G, Apperley JF, Weiss M, Cohen A, Nekolla E, Kolb HJ: Health and functional status of long-term survivors of bone marrow transplantation. *Ann Intern Med* 1997; 126:184–192

Eiermann TH, Lambrecht P, Zander AR: Monitoring anti-thymocyte globulin (ATG) in bone marrow recipients. *Bone Marrow Transplantation* 1999; 23:779–781

Einsele H, Bertz H, Beyer J, Kiehl MG, Runde V, Kolb HJ, Holler E, Beck R, Schwerdtfeger R, Schumacher U, Hebart H, Martin H, Kienast J, Ullmann AJ, Maschmeyer G, Krüger W, Link H, Schmidt CA, Oettle H, Klingenberg T, Arbeitsgemeinschaft Infektionen der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie. *Dtsch Med Wochenschr* 2001; 126:1278–1284

Engelmann L: Die Diagnose der Sepsis. Engelmann L, Schuster HP (eds). In: Diagnostik und Intensivtherapie bei Sepsis und Multiorganversagen. Steinkopff-Verlag, Darmstadt 2006;p: 1-12

Engelmann L: Septisches Lungenversagen. Engelmann L, Schuster HP (eds). In: Diagnostik und Intensivtherapie bei Sepsis und Multiorganversagen. Steinkopff-Verlag, Darmstadt 2006;p: 78-91

Epstein RB, Storb R, Ragde H, Thomas ED: Cytotoxic typing antisera for marrow grafting in littermate dogs. Transplantation 1968; 6:45-58

Fehse N, Fehse B, Kröger N, Zabelina T, Freiberger P, Krüger W, Kabisch H, Erttmann R, Zander AR: Influence of antithymocyte globulin as part of the conditioning regimen on immune reconstitution following matched related bone marrow transplantation. J Hematother Stem Cell Res 2003; 12:237-242

Fiegl M, Hiddemann W, Braess J: Aktuelle Therapiestrategien in der Behandlung der akuten myeloischen Leukämie. Med Klin 2007;102:309-16

Gajewski J, Champlin R: Bone marrow transplantation from unrelated donors. Current Opinion in Oncology 1996; 8:84-88

Ghelani D, Saliba R, de Lima M: Secondary malignancies after hematopoietic stem cell transplantation. Critical Reviews in Oncology/Hematology 2005; 56:115-126

Giralt S, Estey E, Albitar M, van Besien K, Rondón G, Anderlini P, O´Brien S, Khouri I, Gajewski J, Mahra R, Claxton D, Andersson B, Beran M, Przepiorka D, Koller C, Komblau S, Kørbling M, Keating M, Kantarjian H, Champlin R: Engraftment of allogenei hematopoietic progenitor cells with purine analog-containing chemotherapy: Harnessing graft-vs-leukemia without myeloablative therapy. Blood 1997; 89:4531-4536

Giralt S, Thall PF, Khouri I, Wang X, Braunschweig I, Ippolitti C, Claxton D, Donato M, Bruton J, Cohen A, Davis M, Andersson BS, Anderlini P, Gajewski J, Kornblau S, Andreeff M, Przepiorka D, Ueno NT, Molldrem J, Champlin R: Melphalan and purine analog-containing preparative regimens: reduced intensity conditioning for patients with hematologic malignancies undergoing allogeneic progenitor stem cell transplantation. *Blood* 2001; 97:631-637

Gluckman E, Broxmeyer HE, Auerbach AD, Friedman HS, Douglas GW, Devergie A, Esperou H, Thierry D, Socie G, Lehn P: Hematopoietic reconstitution in patients with Fanconi anemia by means of umbilical-cord blood from an HLA-identical sibling. *N Engl J Med* 1989; 321:1174-1178

Glucksberg H, Storb R, Fefer A, Buckner CD, Neimann PE, Clift RA, Lerner KG, Thomas ED: Clinical manifestation of graft-versus-host disease in human recipients of marrow from HLA-A-matched sibling donors. *Transplantation* 1974; 44:778-783

Goulmy JS, Schipper R, Pool J, Blokland E, Falkenburg JH, Vossen J, Gratwohl A, Vogelsang GB, van Houwelingen HC, van Rood JJ: Mismatches for minor histocompatibility antigens between HLA-identical donors and recipients and the development of graft-versus-host disease after bone marrow transplantation. *N Engl J Med* 1996; 334:281-285

Graf J, Janssens U: Scoring-Systeme in der Diagnostik und Verlaufsbeurteilung der Sepsis-diagnostische und therapeutische Implikationen. Engelmann L, Schuster HP (eds). In: Diagnostik und Intensivtherapie bei Sepsis und Multiorganversagen. Steinkopff-Verlag, Darmstadt 2006;p:24-35

Granados E, de La Cámara R, Madero L, Díaz MA, Martín-Requeira P, Steegmann JL, Arranz R, Figuera A, Fernandez-Rañada JM: Hematopoietic cell transplantation in acute lymphoblastic leukemia: Better long term event-free survival with conditioning regimens containing total body irradiation. *Haematologica* 2000; 85:1060-1067

Grathwohl A, Baldomero H, Horisberger B, Schmid C, Passweg J, Urbano-Ispizua A, Accreditation Committee of the European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT): Current trends in hematopoietic stem cell transplantation in Europe. *Blood* 2002; 100/7:2374-2386

Gratwohl A, Brand R, Frassoni F, Rocha V, Niederwieser D, Reusser P, Einsele H, Cordonnier C, Acute and Chronic Leukemia Working Parties, Infectious Diseases Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT): Cause of death after allogeneic haematopoietic stem cell transplantation (HSCT) in early leukaemias: an EBMT analysis of lethal infectious complications and changes over calendar time. *Bone Marrow Transplantation* 2005; 36:757-769

Haas R, Kronenwett R: Fragen und Antworten zur hämatopoetischen Stammzelle. Grundlagen, Indikationen und therapeutischer Nutzen. Deutscher Ärzte Verlag, Köln 2005

Hale G: Alemtuzumab in stem cell transplantation. *Medical Oncology* 2002; 19:33-47

Hassan M, Ljungman P, Ringdén O, Hassan Z, Oberg G, Nilsson C, Békassy A, Bielenstein M, Abdel-Rehim M, Georén S, Astner L: The effect of busulphan on the pharmacokinetics of cyclophosphamide and its 4-hydroxy metabolite: time interval influence on therapeutic efficacy and therapy-related toxicity. *Bone Marrow Transplant* 2000; 25: 915-924

Heussel CP, Kauczor HU, Heussel GE, Fischer B, Begrich M, Mildemberger P, Thelen M: Pneumonia in febrile neutropenic patients and in bone marrow and blood stem-cell transplant recipients: Use of high-resolution computed tomography. *J Clin Oncol* 1999; 17:796-805

Ho VT, Revta C, Richardson PG: Hepatic veno-occlusive disease after hematopoietic stem cell transplantation: update on defibrotide and other current investigational therapies. *Bone Marrow Transplant* 2008; 41:229-37

Hołowiecki J: Indications for hematopoietic stem cell transplantation. *Polskie Archiwum Medycyny Wewnętrznej* 2008; 118: 658-663

Human Leukocyte Antigen: Reference (Online im Internet) URL: [www.thefullwiki.org/Human\\_leukocyte\\_antigen](http://www.thefullwiki.org/Human_leukocyte_antigen) (Stand 07.06.2011, 21:09)

Jacobsen LO, Simmons EL, Marks EK, Eldredge JH: Recovery from radiation injury. *Science* 1951; 113:510-511

Jones RJ, Lee KS, Beschoner WE, Vogel VG, Grochow LB, Braine HG, Vogelsang GB, Sensenbrenner LL, Santos GW, Saral R: Venooclusive disease of the liver following bone marrow transplantation. *Transplantation* 1987; 44:778-783

Joseph RW, Couriel DR, Komanduri KV: Chronic Graft-Versus-Host Disease After Allogeneic Stem Cell Transplantation: Challenges in Prevention, Science, and Supportive Care. *J Support Oncol* 2008;6:361-372

Kew AK, Couban S, Patrick W, Thompson K, White D: Outcome of Hematopoietic Stem Cell Transplant Recipients Admitted to the Intensive Care Unit. *Biology of Blood and Marrow Transplantation* 2006; 12:301-305

Khassawneh BY, White P Jr, Anaissie EJ, Barlogie B, Hiller FC: Outcome from mechanical ventilation after autologous peripheral blood stem cell transplantation. *Chest* 2002; 121:185-188

Kibbler C: Defining invasive fungal infections in neutropenic or stem cell transplant patients. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 2005; 56:12-16

Kim SW, Kami M, Urahama N, Yamamoto R, Hori A, Imataki O, Kanda Y, Tanosaki R, Mineishi S, Takaue Y, Honda O: Feasibility of acute physiology and chronic health evaluation (APACHE) II and III score-based screening in patients receiving allogeneic hematopoietic stemcell

transplantation. *Transplantation* 2003; 75:566–570

Kolb HJ, Mittermüller J, Clemm CH, Holler E, Ledderose G, Brehm G, Heim M, Wilmanns W: Donor leukocyte transfusions for treatment of recurrent chronic myelogenous leukemia in marrow transplant patients. *Blood* 1990; 76:2462–2465

Kolb HJ, Schattenberg A, Goldman JM, Hertenstein B, Jacobsen N, Arcese W, Ljungman P, Ferrant A, Verdonck L, Niederwieser D, van Rhee F, Mittermueller J, de Witte T, Holler E, Ansari H, European Group for Blood and Marrow Transplantation Working Party Chronic Leukemia: Graft-versus-leukemia effect of donor lymphocyte transfusion in marrow grafted patients. European Group for Blood and Marrow Transplantation, Working Party Chronic Leukemia. *Blood* 1995; 86:2041–2050

Koldehoff M, Elmaagacli AH, Steckel NK, Trenchel R, Hlinka M, Ditschkowski M, Beelen DW: Successful treatment of patients with respiratory failure due to fungal infection after allogeneic stem cell transplantation. *Transpl Infect Dis* 2005; 7:137–45

Kröger NK, Zander AR, Ayuk F, Binder T, Eiermann TH, Erttmann R, Fehse B, Fehse N, Holler E, Kolb HJ, Krüger WH, Lange C, Panse J, Schmid C: *Allogene Stammzelltransplantation – Grundlagen, Indikationen und Perspektiven*. UNI-MED Verlag AG, Bremen 2004

Kröger N, Zabelina T, Krüger W, Renges H, Stute N, Schrum J, Kabisch H, Schafhausen P, Jaburg N, Lölliger C, Schäfer P, Hinke A, Zander AR: Patient cytomegaly seropositivity with or without reactivation is the most important prognostic factor for survival and treatment-related mortality in stem cell transplantation from unrelated donors using prtransplant in vivo T-cell depletion with anti-thymocyte globulin. *Br J Haematol* 2001; 113:1060–1071

Kuhlmann JE, Fishman EK, Siegelmann SS: Invasive pulmonary aspergillosis in acute leukemia: Characteristic findings on CT, the CT halo sign and the role of CT in early diagnosis. *Radiology* 1985; 157:611–4

La Nassa G, Giardini C, Argioli F, Locatelli F, Arras M, De Stefano P, Pizzati A, Sanna MA, Vacca A, Lucarelli G, Contu L: Unrelated donor bone marrow transplantation for thalassemia: The effect of extended haplotypes. *Blood* 2002; 99:4350-4356

Lange W: Autologe hämatologische Stammzelltransplantation. In: Bartsch HH, Mertelsmann R(eds): Knochenmark- und periphere Stammzelltransplantation. Medizinische Probleme der Posttransplantationsphase und Rehabilitationsstrategien, Karger, 1996

Lee JH, Lee KH, Kim S, Seol M, Park CJ, Chi HS, Kang W, Kim ST, Kim WK, Lee JS: Plasminogen activator inhibitor-1 is an independent diagnostic marker as well as severity predictor of hepatic veno-occlusive disease after allogeneic bone marrow transplantation in adults conditioned with busulphan and cyclophosphamide. *Br J Haematol* 2002; 118: 1087-1094.

Lee S, Vogelsang G, Flowers ME: Chronic Graft-versus-Host disease. *Bio Blood Marrow Transplant* 2003; 9:259-233

Levesque JP, Takamatsu Y, Nilsson SK, Haylock DN, Simmons PJ: Vascular cell adhesion molecule-1 (CD106) is cleaved by neutrophil protease in the bone marrow following hematopoietic progenitor cell mobilisation by granulocyte colony-stimulating factor. *Blood* 2001; 98:1289-1297

Lichtenstern C, Geiss HK, Böttiger BW, Weigand MA: Antimykotische Therapie in der Intensivmedizin. *Intensivmedizin up2date*, Georg-Thieme-Verlag, 2007; 3:21-37

Lorenz E, Uphoff D, Reid TR, Shelton E: Modification of irradiation injury in mice and guinea pigs by bone marrow injections. *J Natl Cancer Inst* 1951; 12:197-201

Mackay I, Rosen FS, Klein J, Sato A: Advances in Immunology. The HLA system, first of two parts. *N Engl J Med* 2000; 343:702-709

Malard F, Cahu X, Clavert A, Brissot E, Chevallier P, Guillaume T, Delaunay J, Ayari S, Dbruille V,

Mahe B, Gastinne T, Blin N, Harousseau JL, Moreau P, Miplied N, Le Gouill S, Mothy M: Fludarabine, Antithymocyte Globulin, and Very Low-Dose Busulfan for Reduced-Intensity Conditioning before Allogeneic Stem Cell Transplantation in Patients with Lymphoid Malignancies. *Biol Blood Marrow Transplant* 2011, epub ahead of print (Online im Internet) URL: [www.sciencedirect.com/science/article/pii/S108387911100923](http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S108387911100923) (Stand 05.07.2011; 12:18)

Martino R, Subira M, Rovira M, Solano C, Vázquez L, Sanz GF, Urbano-Ispizua A, Brunet S, De la Cámara R, alloPBSCT Infectious/Non-infectious Complications Subcommittees of the Grupo Español de Trasplante Hematopoyético (GETH): Invasive fungal infections after allogeneic peripheral blood stem cell transplantation: incidence and risk factors in 395 patients. *Br J Haematol* 2002; 116:475-82

Massa M, Rosti V, Ferrario M, Campanelli R, Ramajoli I, Rosso R, De Ferlini M, Goffredo L, Bertolotti A, Klersy C, Pecci A, Moratti R, Tavazzi L: Increased circulating hematopoietic and endothelial progenitor cells in the early phase of acute myocardial infarction. *Blood* 2005; 105:199-206

McDonald GB, Sharma P, Matthews DE, Shulman HM, Thomas ED: The clinical course of 53 patients with venoocclusive disease of the liver after bone marrow transplantation. *Transplantation* 1985; 39:603-608

McSweeney PA, Niederwieser D, Shizuru JA, Sandmaier BM, Molina AJ, Maloney DG, Chauncey TR, Gooley TA, Hegenbart U, Nash RA, Radich J, Wagner JL, Minor S, Appelbaum FR, Bensinger WI, Bryant E, Flowers ME, Georges GE, Grumet FC, Kiem HP, Torok-Storb B, Yu C, Blume KG, Storb RF: Hematopoietic cell transplantation in older patients with hematologic malignancies: replacing high-dose cytotoxic therapy with graft-versus-tumor effects. *Blood* 2001; 97:3390-3400

Meier-Hellmann A: Therapie des Kreislaufversagens bei Sepsis. Engelmann L, Schuster HP (eds). In: Diagnostik und Intensivtherapie bei Sepsis und Multiorganversagen. Steinkopff-

Verlag, Darmstadt 2006;p:49-57

Naeem N, Reed MD, Cregner RJ, Younger SJ, Lazarus HM: Transfer of the hematopoietic stem cell transplant patient to the intensive care unit: does it really matter. *Bone Marrow Transplant* 2006; 37:119-133

Neumann F, Lobitz O, Fenk R, Bruns I, Köstering M, Steiner S, Hennesdorf M, Kelm M, Strauer BE, Germing U, Hunke A, Haas R, Kobbe G: The sepsis-related Organ Failure Assessment (SOFA) score is predictive for survival of patients admitted to the intensive care unit following allogeneic blood stem cell transplantation, *Ann Hematol* 2008; 87:299-304

Nivoix Y, Velten M, Letscher-Bru V, Moghaddam A, Natarajan-Amé S, Fohrer C, Lioure B, Bilger K, Lutun P, Marcellin L, Launoy A, Freys G, Bergerat JP, Herbrecht R: Factors associated with overall and attributed mortality in invasive aspergillosis. *Clin Infect Dis* 2008; 47:1176-84

Ortega JJ, Olivé T, de Heredia CD, Lloret A: Secondary malignancies and quality of life after stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplantation* 2005; 35:83-87

Ottinger HD, Beelen DW, Scheulen B, Schaefer UW, Grosse-Wilde H: Improved immune reconstitution after allo-transplantation of peripheral blood stem cells instead of bone marrow. *Blood* 1996; 88:2775-2779

Ottinger HD, Ferencik S, Beelen DW, Lindemann M, Peceny R, Elmaagacli AH, Husing J, Grosse-Wilde H: Hematopoietic stem cell transplantation: contrasting the outcome of transplantations from HLA-identical siblings, partially HLA-mismatched related donors, and HLA-matched unrelated donors. *Blood* 2003; 102:1131-1137

Parody R, Martino R, Sánchez F, Subirá M, Hidalgo A, Sierra J: Predicting survival in adults with invasive aspergillosis during therapy for hematological malignancies or after hematopoietic stem cell transplantation: Single-center analysis and validation of the Seattle, French, and

Strasbourg prognostic indexes. *Am J Hematol* 2009; 84:571-8

Pene F, Aubron C, Azoulay E, Blot F, Thiery G, Raynard B, Schlemmer B, Nitenberg G, Buzyn A, Arnaud P, Socié G, Mira JP: Outcome of critically ill allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation recipients: a reappraisal of indications for organ failure supports. *J Clin Oncol* 2006; 24:643-649

Petersdorf EW, Longton GM, Anasetti C, Martin PJ, Mickelson EM, Smith AG, Hansen JA: The significance of HLA-DRB1 matching on clinical outcome after HLA-A, B, DR identical unrelated donor marrow transplantation. *Blood* 1995; 86:1606-1613

Pidala J, Tomblyn M, Nishihori T, Ayala E, Fernandez H, Perez L, Locke F, Alsina M, Ochoa JL, Perkins J, Tate C, Shapiro J, Conwell M, Bookout R, Anasetti C: ATG Prevents Severe Acute Graft-versus-Host Disease in Mismatched Unrelated Donor Hematopoietic Cell Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2011, epub ahead of print (Online im Internet) URL: [www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1083879110013054](http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1083879110013054) (Stand: 05.07.2011, 11:58)

Powles R, Metha J, Kulkarni S, Treleaven J, Millar B, Marsden J, Shepherd V, Rowland A, Sirohi B, Tait D, Horton C, Long S, Singhal S: Allogeneic blood and bone-marrow stem cell transplantation in hematological diseases: A randomized trial. *Lancet* 2000; 355:1231-1237

Quintel M, Braun C: *Infektionskrankheiten in der Intensivmedizin*. UNI-MED-Verl. Aufl. 1, Bremen 2003;p:12-17

Rocha V, Cornish J, Sievers EL, Filipovich A, Locatelli F, Peters C, Remberger M, Michel G, Arcese W, Dallorso S, Tiedemann K, Busca A, Chan KW, Kato S, Ortega J, Vowels M, Zander A, Souillet G, Oakill A, Woolfrey A, Pay AL, Green A, Garnier F, Ionescu I, Wernet P, Sirchia G, Rubinstein P, Chevret S, Gluckman E: Comparison of outcomes of unrelated bone marrow and umbilical cord blood transplants in children with acute leukemia. *Blood* 2001; 97:2962-2971

Rozman C, Carreras E, Qian C, Gale RP, Bortin MM, Rowlings PA, Ash RC, Champlin RE, Henslee-Downey PJ, Herzig RH, Hinterberger W, Klein JP, Prentice HG, Reiffers J, Zwaan FE, Horowitz MM: Risk factors for hepatic venoocclusive disease following HLA-identical sibling bone marrow transplants for leukemia. *Bone Marrow Transplant* 1996; 17:75-80

Rubinfeld GD and Crawford SW: Withdrawing life support from mechanically ventilated recipients of bone marrow transplants: A case of evidence-based guidelines. *Annals of Internal Medicine* 1996; 125:625-628

Salat C, Holler E, Kolbe HJ, Reinhardt B, Pihusch R, Wilmanns W, Hiller E: Plasminogen activator-inhibitor-1 confirms the diagnosis of hepatic veno-occlusive disease in patients with hyperbilirubinemia after bone marrow transplant. *Blood* 1997; 89:2184-2188.

Schäfer UW, Beelen DW: Knochenmarktransplantation. Karger Verlag, Basel 1991

Schmid C, Kolb HJ: Die allogene Stammzelltransplantation im Therapiekonzept der akuten myeloischen Leukämie, *Med Klin* 2007;102:317-23

Schmitz N, Beksac M, Hasenclever D, Bacigalupo A, Ruutu T, Nagler A, Gluckman E, Russell N, Apperley JF, Gorin NC, Szer J, Bradstock K, Buzyn A, Clark P, Borkett K, Gratwohl A, European Group for Blood and Marrow Transplantation: Transplantation of mobilized peripheral blood cells to HLA-identical siblings with standard-risk leukemia. *Blood* 2002; 100:761-767

Schmitz N, Eapen M, Horowitz MM, Zhang MJ, Klein JP, Rizzo, JD, Loberiza FR, Gratwohl A, Champlin RE, International Bone Marrow Transplant Registry, European Group for Blood and Marrow Transplantation: Long term outcome of patients given transplants of mobilized blood or bone marrow: a report from the International Bone Marrow Transplant Registry and the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Blood* 2006; 108:4288-4290

Schreuder GMT, Hurley CK, Marsh SGE, Lau M, Maiers M, Kollman C, Noreen HJ: The HLA

dictionary 2001: A summary of HLA-A, -B, -C, -DRB1/3/4/5, -DQB alleles and their association with serologically defined HLA-A, -B, -C, -DR, and -DQ antigens. *Human Immunology* 2001; 62:826-849

Slavin S, Nagler A, Naparstek E, Kapelushnik Y, Aker M, Cividalli G, Varadi G, Kirschbaum M, Ackerstein A, Samuel S, Amar A, Brautbar C, Ben-Tal O, Eldor A, Or R: Nonmyeloablative stem cell transplantation and cell therapy as an alternative to conventional bone marrow transplantation with lethal cytoreduction for the treatment of malignant and non-malignant hematologic disease. *Blood* 1998; 91:756-763

Socié G, Clift RA, Blaise D, Devergie A, Ringden O, Martin PJ, Remberger M, Deeg HJ, Ruutu T, Michallet M, Sullivan KM, Chevret S: Busulfan plus cyclophosphamide compared with total-body irradiation plus cyclophosphamide before marrow transplantation for myeloid leukemia: long-term follow-up of 4 randomized studies. *Blood* 2001; 98:3569-3574

Socié G, Salooja N, Cohen A, Rovelli A, Carreras E, Locasciulli A, Korthof E, Weis J, Levy V, Tichelli A, Late Effects Working Party of the European Study Group for Blood and Marrow Transplantation: Nonmalignant late effects after allogeneic stem cell transplantation. *Blood* 2003; 101:3373-3385

Socinski MA, Cannistra SA, Elias A, Antman KH, Schnipper L, Griffin JD: Granulocyte-macrophage colony stimulating factor expands the circulating haemopoietic cell compartment in man. *Lancet* 1988; 1:1194-1198

Soubani AO, Kseibi E, Bander JJ, Klein JL, Khanchandani G, Ahmed HP, Guzman JA: Outcome and prognostic factors of hemtopoietic stem cell transplantation recipients admitted to a medical ICU. *Chest* 2004; 126:1604-1611

Soubani AO, Miller KB, Hassoun PM: Invasive pulmonary aspergillosis following bone marrow transplantation: risk factors and diagnostic aspect. *Haematologia (Budap.)* 1996; 32:427-437 (a)

Soubani AO, Miller KB, Hassoun PM: Pulmonary complications of bone marrow transplantation. Chest 1996; 109:1066-1077 (b)

Storb R, Deeg HJ, Whitehead J, Appelbaum F, Beatty P, Bensinger W, Buckner CD, Clift R, Doney K, Farewell V: Methotrexate and cyclosporine compared with cyclosporine alone for prophylaxis of acute graft versus host disease after marrow transplantation for leukemia. N Engl J Med 1986; 314:729-735

Storb R, Yu C, Wagner JL, Deeg HJ, Nash RA, Kiem HP, Leisenring W, Shulman H: Stable mixed hematopoietic chimerism in DLA-identical littermate dogs given sublethal total body irradiation before and pharmacologic immunosuppression after marrow transplantation. Blood 1997; 89:3048-3054

Storb T: Preparative regimens for patients with leukemia and severe aplastic anemia (overview)- Biological basis, experimental animal studies and clinical trials at the Fred Hutchinson Cancer Research Center. Bone Marrow Transplant 1994;1:1-3

Storek J, Dawson MA, Storer B, Stevens-Ayers T, Maloney DG, Marr KA, Witherspoon RP, Bensinger W, Flowers ME, Martin p, Storb R, Appelbaum FR, Boeckh M: Immune reconstitution after allogeneic marrow transplantation compared with blood stem cell transplantation. Blood 2001; 97:3380-3389

Sullivan KM: Graft-Versus-Host Disease. In: Thomas CD, Blume KG, Forman SJ (eds): Hematopoietic Cell Transplantation. Blackwell, Oxford UK 1999; p176-185

Thomas ED, Storb R, Clift RA, Fefer A, Johnson L, Neiman PE, Lerner KG, Glucksberg H, Buckner CD: Bone marrow transplantation. N Engl J Med 1975; 292:832-843

Uphoff DE: Alteration of homograft reaction by Amethopterin in lethally irradiated mice treated with homologous marrow. Pro Soc Exp Med 1958; 99:651-653

Van der Loo RL: Pulmonale Komplikationen bei intensivpflichtig gewordenen Patienten nach Knochenmarktransplantation, in Kombination mit weiteren Organmanifestationen: retrospektive Studie zur Letalität. Hamburg Univ., FB Med, Diss., 1999

Vigorito AC, Azevedo WM, Marques JF, Azevedo AM, Eid KA, Aranha FJ, Lorand-Metze I, Oliveira GB, Correa ME, Reis AR, Miranda EC, de Souza CA: A randomized, prospective comparison of allogeneic bone marrow and peripheral blood progenitor cell transplantation in the treatment of haematological malignancies. *Bone Marrow Transplant* 1998; 22:1145-1151

Vincent JL, Moreno R, Takala J, Willatts S, de Mendonca A, Bruining H, Reinhart CK, Surter PM, Thijs LG: The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. *Intensive Care Med* 1996; 22:707-710

Vriesendorp HM: Influence of radiation dose and radiation field size on the induction or treatment of leukemia. *Semin Hematol*, 1991; 28:25-31

Weiden PL, Flournoy N, Thomas ED, Prentice R, Fefer A, Buckner CD, Storb R: Antileukemic effect of graft-versus-host disease in human recipients of allogeneic-marrow graft. *N Engl J Med* 1979; 300:1068-1073

Werdan K, Schuster HP, Müller-Werdan U: Sepsis und MODS. Springer Medizin Verlag Heidelberg, 4. Auflage, Berlin und Heidelberg 2005

Winer-Muram HT, Gurney JW, Bozeman PM and Krance RA: Pulmonary complications after bone marrow transplantation. *Radiol Clin North Am* 1996; 34:97-117

Wingard JR: Fungal infections after bone marrow transplant. *Biol Blood Marrow Transplant* 1999; 5:55-68

Wrede CE, Holler E: Intensivmedizinische Betreuung von Patienten nach

Stammzelltransplantation, Intensivmed 2007; 44:129-141

Zalialov IuR, Ganapiev AA, Golubovskaia IK, Afanas'ev BV: Role of antithymocyte globulin in reducing the incidence of complications after allogeneic hematopoietic cell transplantation. Ter Arkh 2010;82:53-6

Zander AR, Aksamit IA: Immune recovery following bone marrow transplantation. In: Johnson FL, and Pochedly C (eds): Bone marrow Transplantation in children. Raven Press Ltd., New York 1990

Zander AR, Kröger N, Schleuning M, Finke J, Zabelina T, Beelen D, Schwerdtfeger R, Baurmann H, Bornhäuser M, Ehninger G, Fauser AA, Kiehl M, Trenscher R, Ottinger HD, Bertz H, Berger J, Kolb HJ, Schaefer UW: ATG as part of the conditioning regimen reduces transplant-related mortality (TRM) and improves overall survival after unrelated stem cell transplantation in patients with chronic myelogenous leukemia (CML). Bone Marrow Transplant 2003; 32:355-61

Zimmer L: Lungenkomplikationen nach allogener Fremdspendertransplantation: retrospektive Studie zur Ermittlung pulmonaler Risikofaktoren und der Ergiebigkeit der bronchoalveolären Lavage. Hamburg Univ., FB Med, Diss., 2006

### 3. Datennachweis

Tabelle 7.1: Datennachweis SOFA-Score

N	Horowitz	S-Beatmung	MAP	S-Katech.	GCS	S-GCS	Krea.	S-Krea.	Bil.	S-Bil.	Throm.	S-Throm.	SOFA-SCORE
1	-	0	82	0	14	1	5,6	4	0,7	0	19	4	9
2	86,89	4	-	3	9	3	0,7	0	2,1	2	10	4	16
3	-	0	-	4	12	2	2	2	3,3	2	10	4	14
4	-	0	-	3	15	0	0,6	0	1,6	1	21	3	7
5	313	1	-	4	8	3	1,1	0	0,9	0	25	3	11
6	-	0	-	4	15	0	4,6	3	0,5	0	240(+1)	0	7
7	125	3	91	0	9	3	1,6	1	5,9	2	30	3	12
8	-	0	106	2	15	0	2,4	2	5,5	2	16	4	10
9	149	3	-	4	14	1	0,9	0	12,4	4	30	3	15
10	-	0	119	0	15	0	2	2	1,7	1	28	3	6
11	-	0	69	1	12	2	2,8	2	18,5	4	11	4	13
12	-	0	110	0	15	0	1	0	1,7	1	18	4	5
13	-	0	101	0	15	0	1,1	0	1,9	1	29	3	4
14	250	2	-	4	8	3	1,6	1	1,2	1	9	4	15
15	-	0	-	3	14	1	1,8(+1)	1	7,4(+1)	3	14(+1)	4	12
16	-	0	-	3	15	0	2,2	2	2,2	2	11	4	11
17	220	2	-	4	8	3	1,9	1	4,4	2	11	4	16
18	-	0	118	0	15	0	1,2	1	2,7	2	21(+1)	3	6
19	-	-	-	-	-	-	X	X	X	X	X	X	X
20	102,5	3	-	4	15	0	0,8	0	0,6	0	109	1	8
21	-	0	129	0	15	0	2,5	2	1,2	1	124	1	4
23	253	2	83,3	0	15	0	0,9	0	2,4	1	10	4	7
24	-	-	X	X	12	2	X	X	X	X	X	X	X
25	85,3	4	68,3	1	15	0	1	0	16	4	13	4	13
26	297	2	X	X	14	1	1,5	1	2,1	2	27	3	X
27	62,7	4	88,3	0	15	0	4,1	3	8,6	3	62	2	12
28	202	2	-	4	14	1	3,4	2	6,5	3	36	3	15
29	228	2	93,3	0	15	0	1	0	0,6	0	21	3	5
30	107	3	85	0	15	0	2,2	2	12,5	4	24	3	12
31	-	0	-	4	15	0	1,7	1	0,4	0	38	3	8
32	114	3	-	4	15	0	0,9	0	0,6	0	401	0	7
33	-	0	80	0	15	0	0,8	0	2,6	2	17	4	6
34	-	0	101,3	0	14	1	2,7	2	11	3	28	3	9
35	-	0	-	3	15	0	1,8	1	10	3	14	4	11
36	-	0	-	3	13	1	0,8	0	1,2	1	29	3	8
37	62,43	4	X	X	8	3	1,7(+2)	X	8,6(+5)	X	5	4	X
38	-	0	87	0	15	0	3	2	8,5	3	64	2	7
39	-	0	77	0	10	2	2	2	8,1	3	14	4	11
40	-	-	71	0	15	0	2,1	2	1,4	1	34	3	6
41	-	-	-	-	-	-	X	X	X	X	X	X	X
42	334	1	-	4	6	3	1,5	1	2,8	2	69	2	13
43	79,4	4	120	0	15	0	2,0(+3)	2	6,4(+3)	3	27	3	12
44	>400	0	80	3	15	0	2,8	2	6,3	3	16	4	12
46	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
47	49,7	4	65	1	15	0	2,1	2	25,5	4	39	3	14
48	-	-	105	0	15	0	2,2	2	2,3	2	20	4	8
49	-	0	-	4	14	1	2,6	2	0,2	0	15	4	11
50	X	X	X	X	8	3	X	X	X	X	X	X	X
51	156	3	-	4	8	3	1,1	0	1,6	1	99	2	13
52	125	3	83,3	0	8	3	0,6	0	1,2	1	52	2	9
53	-	0	83,3	0	14	1	1,2	1	1,6	1	41	3	6
54	425	0	-	4	15	0	2,3	2	5,9	2	35	3	11
55	86,3	4	103	0	15	0	0,7	0	0,7	0	6	4	8
56	73,5	4	-	4	8	3	0,8	0	2,1	2	106	1	14
57	225	2	-	4	8	3	1,1	0	3,7	2	23	3	14
58	-	0	85	0	15	0	1,8	1	10,5	3	20	3	7
59	316	1	-	4	15	0	0,9	0	3,5	2	29	3	10
60	-	0	63,3	1	15	0	1,9	1	4	2	12	4	8
61	289	2	-	4	8	3	2,3	2	4,2	2	22	3	16
62	471	0	98,3	0	15	0	1	0	1,9	1	<5	4	5
63	-	0	115	0	15	0	2,4	2	4,9	2	<5	4	8
64	-	0	86,66	0	15	0	0,8	0	4	2	29	3	5
65	69,7	4	-	4	9	3	1,1	0	43	4	31	3	18
66	-	0	93,32	0	12	2	2,4	2	1,1	0	11	4	8
67	-	0	105	0	15	0	3,3	2	3,2	2	35	3	7
68	376	1	-	4	8	3	1,3	1	6,7	3	25	3	15
69	62,6	4	-	3	15	0	1	0	1	0	82	2	9

70					som.		0,6			3,1		8		
72	100,5	3	126,6	0	15	0	1,3	1	0,6	0	11	4	8	
73	73,3	4	83,3	0	11	2	4,5	3	6,7	3	17	4	16	
74	-	0	116,6	0	15	0	1,7	1	1,8	1	24	3	5	
75	-	0	93,3	0	15	0	1,2	1	3,5	2	8	4	7	
76	95	4	76,7	0	8	3	3,3	2	0,8	0	42	3	16	
77	56,7	4	-	4	15	0	1,2	1	0,7	0	47	3	12	
78	-	0	120	0	15	0	0,9	0	2,1	2	17	4	6	
79	155	3	-	4	15	0	1,6	1	5,7	2	8	4	14	
80	-	0	105	0	11	2	1,8	1	4,4	2	16	4	9	
82	172	3	-	4	9	3	X	X	X	X	X	X	X	
84	63	4	-	4	13	1	4,5	3	1,8	1	20	3	16	
85	413	0	-	3	15	0	5,1	4	2,9(+1)	2	6	4	13	
86	74,3	4	-	3	8	3	4,2	3	4,2	2	22	3	18	
87	-	0	86,7	0	15	0	6	4	0,4	0	38	3	7	
88	41,3	4	-	4	15	0	0,6	0	5,4	2	23	3	13	
89	400	0	-	3	8	3	1,4	1	5,7	2	13	4	13	
90	215	2	-	4	3	4	3,5	3	3,2	2	90	2	17	
91	70	4	-	4	15	0	3,5	3	17,6	4	22	3	18	
92	X	X	-	4	15	0	0,9	0	8,1	3	14	4	X	
93	82	4	120	0	15	0	0,4	0	2,4	2	24	3	9	
94	106,6	3	-	4	15	0	0,4	0	1,7	1	126	1	9	
95	-	0	78,3	0	15	0	2,4	2	28,5	4	76	2	8	
96	78	4	76,7	0	14	1	2	2	2,4	2	30	3	12	
97	-	0	87	0	15	0	0,9	0	4,5	2	14	4	6	

#### 4. Danksagung

An erster Stelle danke ich meinem Betreuer, Herrn Dr. Lellek, für die geduldige und immer währende Unterstützung im gesamten Ablauf der vorliegenden Dissertationsschrift. Hilfe und Zuspruch waren mir hier gewiss, genauso eine zuverlässige Anlaufstelle für immer wieder neu auftretende Fragen, für die hohe fachliche Kompetenz erforderlich war.

Ebenso danke ich Frau Sehner vom Institut für Biometrie und Epidemiologie des UKE für die Bereitstellung der statistischen Analyse und insbesondere des logistischen Regressionsmodells. Herrn Prof. Dr. Dr. Zander bin ich dankbar verbunden, dass er über das Ende seiner beruflichen Tätigkeit hinaus als Doktorvater zur Verfügung stand.

Ansporn und Unterstützung fand ich insbesondere im privaten Umfeld, durch den Freundeskreis, meinen Freund und meine Familie. Ihnen gilt mein Dank weit über den Abschluss dieser Arbeit hinaus.

## 5. Curriculum vitae

### Schulbildung

1988-1992	Grundschule Winnenden
1992-2001	Lessing-Gymnasium Winnenden

### Hochschulbildung

2002	Studiumbeginn Humanmedizin an der Universität Freiburg i. Br.
2004	Physikum
2006	Fortsetzung des Studiums an der Universität Hamburg
2009	Approbation

### Berufstätigkeit

Juli 2009	Assistenzarzt in der Kinderchirurgie am Altonaer Kinderkrankenhaus, Altona, Hamburg
-----------	--

### Berufsorientierte Weiterbildung

Januar 2006	Ausbildung zum Rettungssanitäter, Deutsches Rotes Kreuz, Landesrettungsschule Württemberg
Dezember 2008	Erster Abschnitt Amerikanisches Staatsexamen, USMLE-STEP 1, Berlin
April 2008	Beginn Dissertation Interdisziplinäre Klinik und Poliklinik für Stammzelltransplantation, Abteilung für Hämatologie und Onkologie, Medizinische Klinik, UKE, Hamburg
November 2010	Zweiter Abschnitt Amerikanisches Staatsexamen, USMLE-STEP 2, Hamburg

## 6. Eidesstattliche Erklärung

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen einzeln nach Ausgabe (Auflage und Jahr des Erscheinens), Band und Seite des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe. Ferner versichere ich, dass ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.

Unterschrift: .....