

UNIVERSITÄTSKLINIKUM HAMBURG-EPPENDORF

Klinik für Intensivmedizin
Direktor: Prof. Dr. med. Stefan Kluge

Risikofaktoren, Prognose und Outcome autolog stammzelltransplantierte Tumorpatienten auf der Intensivstation

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.

vorgelegt von:

Lena Sanger
geb. Humbracht
aus Hameln

Hamburg 2021

**Angenommen von der
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg am: 27.09.2021**

**Veröffentlicht mit Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.**

Prüfungsausschuss, der Vorsitzende: Prof. Dr. Stefan Kluge

Prüfungsausschuss, zweiter Gutachter: Prof. Dr. Valentin Fuhrmann

Inhaltsverzeichnis

1. Fragestellung und Zielsetzung	5
2. Einleitung	6
2.1. Historischer Überblick	6
2.2. Grundprinzipien der Hochdosischemotherapie mit autologer Stammzelltransplantation	8
2.2.1. Induktionschemotherapie	8
2.2.2. Mobilisierung, Entnahme und Kryokonservierung der Stammzellen	9
2.2.3. Hochdosischemotherapie	10
2.2.4. Retransfusion der Stammzellen	11
2.3. Indikationen zur Hochdosischemotherapie mit autologer Stammzelltransplantation	11
2.3.1. Multiple Myelome	11
2.3.2. Lymphome	12
2.3.3. Keimzelltumore	12
2.3.4. Amyloidose	14
2.3.5. Sarkome	14
2.4. Risiken und Komplikationen nach Hochdosischemotherapie mit autologer Stammzelltransplantation	16
2.4.1. Toxizität der Hochdosischemotherapie	16
2.4.2. Verfahrensbedingte Nebenwirkungen und Komplikationen während der Transfusion der peripheren Stammzellen	18
2.5. Indikationen für eine Aufnahme auf die Intensivstation	18
2.5.1. Komplikationen onkologischer Patienten	20
3. Material und Methoden	23
3.1. Studiendesign und Patientenkollektiv	23
3.2. Datenerhebung	23
3.3. Statistik	26
4. Ergebnisse	27
4.1. Charakteristika des Patientenkollektivs	27
4.2. Charakteristika der HDT-Regime, Induktionsregime und Induktionsergebnisse	29
4.2.1. Induktionsregime und Induktionsergebnisse	29

4.2.2. Charakteristika der HDT-Regime	33
4.2.3. Tumorart und HDT-Regime	34
4.3. Charakteristika der ICU-Aufnahmediagnosen	35
4.4. Charakteristika der Intensivtherapie	40
4.5. Einfluss von Risikofaktoren für eine ICU-Aufnahme	42
4.6. Outcome	43
4.7. Prognostische Faktoren für das ICU-Überleben	44
5. Diskussion	46
5.1. ICU-Aufnahmediagnosen	46
5.1.1. ICU-Verlegung	46
5.1.2. Sepsis und septischer Schock	46
5.1.3. Lungenversagen mit respiratorischer Insuffizienz	47
5.1.4. Infektionen und Erregerspektrum	48
5.1.4. Weitere Komplikationen	49
5.2. Risikofaktoren für eine ICU-Aufnahme	50
5.2.1. Aplasiedauer als Risikofaktor	50
5.2.2. Alter als Risikofaktor	51
5.2.3. Komorbidität als Risikofaktor	52
5.3. Prognostische Faktoren	53
5.4. Therapieverlauf und Mortalität	54
6. Zusammenfassung	58
7. Summary	59
8. Abkürzungsverzeichnis	60
9. Literaturverzeichnis	64
10. Tabellenverzeichnis	78
11. Abbildungsverzeichnis	79
12. Danksagung	80
13. Lebenslauf	81
14. Eidesstattliche Erklärung	82

1. Fragestellung und Zielsetzung

Die retrospektive Datenanalyse zur Hochdosischemotherapie (HDT) mit nachfolgender autologer peripherer Blutstammzelltransplantation (Auto-PBSCT) erfolgte mit dem Ziel, die Inzidenz und Art von transplantationsassoziierten Komplikationen zu untersuchen und relevante Risikofaktoren zu finden, die eine intensivmedizinische Therapie erforderlich machen. Zudem sollte der intensivmedizinische Verlauf und das Outcome hinsichtlich Morbidität und Mortalität beurteilt werden.

In der Literatur finden sich viele Auswertungen zu prognostischen Faktoren und zum Outcome von kritisch kranken Patienten mit verschiedenen Tumorerkrankungen. Viele dieser Arbeiten beziehen sich jedoch auf einzelne Tumoridentitäten, zum Beispiel ausschließlich solide (Fisher et al. 2016, Xia & Wang 2016) oder hämatologische Erkrankungen (Hill et al. 2012, Hampshire et al. 2014). Auch stehen in den Studien über hämatologisch erkrankte Patienten auf der Intensivstation oft nicht primär die transplantationsassoziierten Erkrankungen im Vordergrund, sondern einzelne Komplikationen wie Neutropenie und das Auftreten von Infektionen bei kritisch kranken Tumorpatienten (Torres et al. 2015, Cornejo-Juarez et al. 2016, Bouteloup et al. 2017). Zudem findet in vielen anderen Arbeiten keine Differenzierung zwischen allogener und autologer Stammzelltransplantation statt (Yeo et al. 2012, Boyaci et al. 2014). Es gibt inzwischen einige Studien, die das Auftreten und die Prognose von einzelnen Komplikationen, zum Beispiel Infektionen (Reich et al. 2001, Auner et al. 2002), nach autologer Stammzelltransplantation thematisieren. Allerdings gibt es kaum Auswertungen über den Verlauf und das Outcome dieser Gruppe von onkologischen Patienten auf Intensivstationen.

Es existieren bisher nur wenige Studien, die bezüglich Patientenzahl, Altersverteilung und Grunderkrankungen ein mit dieser Studie vergleichbares Patientenkollektiv darstellen (Khassawneh et al. 2002, Trinkaus et al. 2009, Kerhuel et al. 2015).

Aufgrund weltweit zunehmender Zahlen von autolog stammzelltransplantierten Patienten ist es wichtig, einen Überblick über die Risiken, Komplikationen und deren Therapiemöglichkeiten auf Intensivstationen zu erhalten, um das interdisziplinäre therapeutische Management und letztendlich die Prognose dieser Patienten zu verbessern.

2. Einleitung

2.1. Historischer Überblick

Mit 24,6 % stellten Krebserkrankungen nach Herz-Kreislaufkrankungen im Jahr 2019 die zweithäufigste Todesursache in Deutschland dar (Statistisches Bundesamt 2019).

Anfang des 20. Jahrhunderts beobachtete der Immunologe und Nobelpreisträger Paul Ehrlich die Reaktion von verschiedenen Zellen und Geweben auf bestimmte Farbstoffe. Er entwickelte auf diese Weise Wirkstoffe, die zunächst zur Bekämpfung von Infektionskrankheiten gedacht waren. In den folgenden Jahren konnten diese aber zur Therapie von Tumorerkrankungen weiterentwickelt werden. Zunächst fand er heraus, dass der Farbstoff Trypanrot wirksam gegen die Parasiten der afrikanischen Schlafkrankheit war. Dies führte ihn zu einer Untersuchung anderer chemischer Substanzen. Hierbei war die erste chemische Substanz eine Arsenverbindung namens Atoxyl. Paul Ehrlich konnte feststellen, dass das Medikament im tierischen Körper in eine Verbindung umgewandelt wurde, die hochaktiv und von der ursprünglichen Substanz völlig verschieden war. 1910 konnte er schließlich auf der Basis dieser Kenntnisse eine Arsenverbindung namens Salvarsan synthetisieren, die damals die effektivste Substanz zur Behandlung der Syphilis wurde (Long 1952).

Als Goodman und Gilman nach dem Zweiten Weltkrieg Lymphom- und Leukämiepatienten mit stickstoffhaltigen Senfgasen behandelten, markierten sie den Anfang der modernen Chemotherapie (Goodman et al. 1946).

Die beiden Hauptsäulen in der onkologischen Therapie sind die systemische Chemotherapie mit Zytostatika und die operative Tumorentfernung. Daneben stellen die Radiotherapie und die Immunotherapie weitere therapeutische Möglichkeiten dar.

Dabei ist der Erfolg einer Chemotherapie abhängig von der verwendeten Dosierung. Nach dem Dosis-Wirkungsprinzip kann erst bei einer entsprechenden Dosis die Resistenz der Tumorzellen überwunden werden. In einer Studie von Devita et al. konnte die Bedeutung der Dosisintensität für den Erfolg der Behandlung gezeigt werden. Sie konnten für die Behandlung von Hodgkin-Lymphomen nachweisen,

dass mit einer Abnahme der Dosisintensität auch eine Abnahme des krankheitsfreien Überlebens einhergeht (Devita et al. 1970).

Der therapeutische Einsatz einer möglichst hohen Dosis ist jedoch limitiert durch eine damit einhergehende Toxizität. Die schwerwiegendste Form der Toxizität, insbesondere nach Hochdosischemotherapien, liegt in der ausgeprägten Knochenmarktoxizität mit damit einhergehender Neutropenie.

Die Entwicklung der autologen Stammzelltransplantation ermöglichte es, die Knochenmarktoxizität nach einer Chemotherapie zu relativieren. Die Retransfusion autologer Stammzellen nach Hochdosischemotherapien mit effektiver Anti-Tumor-Wirkung ermöglichte erst die Etablierung dieser Therapieoption.

Als Wegbereiter für die Entwicklung der Knochenmarktransplantation gilt der Mediziner und Nobelpreisträger Edward Donnall Thomas. Er führte 1959 erste erfolgreiche Versuche einer allogenen Stammzelltransplantation bei Leukämiepatienten durch (Thomas et al. 1959). Etwa zur gleichen Zeit wurden erste autologe Retransfusionen von patienteneigenen Knochenmarkzellen durchgeführt (Kurnick et al. 1958). Die Stammzelltransplantation als Therapiemöglichkeit hämatologischer und solider Tumore wurde in den Siebzigerjahren weiterentwickelt. Durch den Nachweis peripherer Stammzellen zunächst in Mäuseblut und später in Menschenblut (Goodman & Hodgson 1962, Barr et al. 1975) und die Entdeckung der hämatopoetischen Rekonstruktion nach deren Rückgabe (Goldman et al. 1979) konnten Reiffers et al. 1986 die erste autologe Transplantation peripherer Stammzellen bei einem Patienten mit akuter Leukämie erfolgreich durchführen (Reiffers et al. 1986).

Heutzutage ist die Hochdosischemotherapie mit nachfolgender autologer hämatopoetischer Stammzelltransplantation mit etwa 27.000 Transplantationen pro Jahr ein etabliertes Verfahren in der onkologischen Therapie an europäischen Kliniken und eine Standardtherapie bei verschiedenen Tumorerkrankungen (Pedrazzoli et al. 2006, Passweg et al. 2019).

2.2. Grundprinzipien der Hochdosischemotherapie mit autologer Stammzelltransplantation



Abbildung 1: Schematische Darstellung des Behandlungsablaufs einer Hochdosischemotherapie mit autologer Stammzelltransplantation

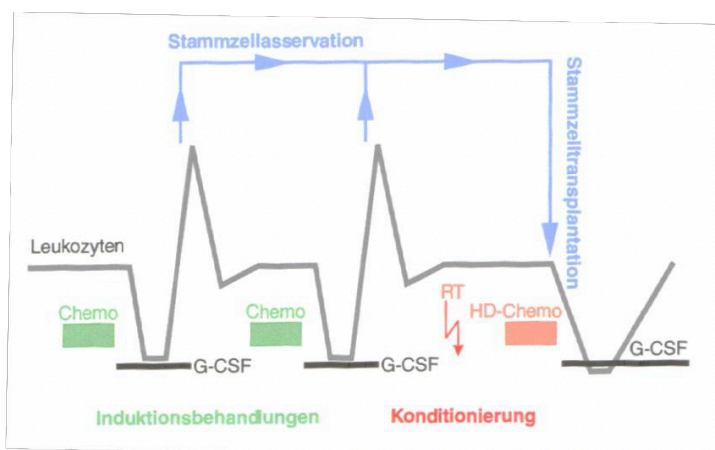


Abbildung 2: Schematische Darstellung des Ablaufs einer Hochdosischemotherapie mit autologer Stammzelltransplantation (Weissing 1999).

HD-Chemo: Hochdosischemotherapie, G-CSF: Granulozyten-Kolonie-stimulierender Faktor, RT: Radiotherapie.

2.2.1. Induktionschemotherapie

Vor der Hochdosischemotherapie und Stammzellensammlung wird in der Regel eine Induktionschemotherapie durchgeführt, die einer konventionell dosierten Chemotherapie entspricht. Als Induktionschemotherapie werden, je nach onkologischer Grunderkrankung, unterschiedlich viele Zyklen einer konventionellen Chemotherapie durchgeführt. Ziel der Induktionschemotherapie ist es, die

Tumormasse zu reduzieren und idealerweise eine komplette Remission zu erreichen (Scheffold et al. 2004). Dies ist insbesondere das Ziel bei Patienten mit Multiplen Myelomen und Lymphomen. Abhängig von der malignen Grunderkrankung und dem Therapieregime ist der Remissionsstatus nach Induktionstherapie ein wichtiger prognostischer Faktor für das Langzeitüberleben nach autologer Stammzelltransplantation (Kim et al. 2009, Brockelmann et al. 2017). Zudem erhöht sich durch die Tumorreduktion die Wahrscheinlichkeit, ein tumorzellarmes bzw. -freies Stammzellpräparat zu bekommen. Des Weiteren wird eine Induktionschemotherapie insbesondere bei Patienten mit Rezidiv eines Keimzelltumors auch als zytotoxisches Mobilisierungsprinzip zur Zytokin-unterstützten Gewinnung peripherer Blutstammzellen genutzt (Pirker 2004).

2.2.2. Mobilisierung, Entnahme und Kryokonservierung der Stammzellen

Hämatopoetische Stammzellen können aus Knochenmark, aus peripherem Blut oder aus Nabelschnurblut gewonnen werden (Baynes et al. 2000). Durch Differenzierung in die Vorläuferzellen der Granulozytopoese, der Thrombozytopoese und der Erythrozytopoese besitzen sie die Fähigkeit zur Wiederherstellung der Hämatopoese nach aplasiogener Chemo- oder Chemoradiotherapie (Wolf & Sayer 2006).

Im Gegensatz zur allogenen Transplantation, bei der die transplantierten Stammzellen von einem Spender stammen, werden die Stammzellen bei einer autologen Transplantation vom Patienten selbst entnommen.

Da Stammzellen im peripheren Blut in erheblich geringerer Konzentration vorzufinden sind als im Knochenmark, wäre bei einer gesunden Knochenmarkfunktion die Apherese von etwa 40 Litern Blut notwendig, um eine ausreichende Zellanzahl für die Transplantation zu sammeln (Kessinger et al. 1988). Weil dieses Verfahren auf diese Weise klinisch nicht umsetzbar ist, wird vor der Apherese eine Mobilisierungstherapie zur Erhöhung der Stammzellkonzentration im peripheren Blut durchgeführt. Die Mobilisierung wird mit Wachstumsfaktoren wie dem Granulozyten-Kolonie-stimulierenden Faktor (G-CSF) und dem Granulozyten-Makrophagen-Kolonie-stimulierenden Faktor (GM-CSF) (Sheridan et al. 1992) oder mit einer Kombination aus Wachstumsfaktoren und Chemotherapie durchgeführt (Lamy et al. 1994).

Der Vorgang der Hochdosischemotherapie mit anschließender autologer Stammzelltransplantation ist zur Verdeutlichung schematisch in Abbildung 1 und 2 dargestellt.

Die Stammzellen werden anschließend durch Leukozytenapharese mit entsprechenden Zellseparatoren gewonnen. Für eine erfolgreiche Transplantation ist die Aphaese von mindestens $2,5 \times 10^6$ Stammzellen pro Kilogramm Körpergewicht notwendig. Die separierten Stammzellen werden danach mittels Oberflächenanalyse auf ihren Anteil an CD34⁺-Stammzellen untersucht und anschließend nach Hinzufügen von Dimethylsulfoxid (DSMO) bei -196 °C in flüssigem Stickstoff kryokonserviert (Baynes et al. 2000).

Heutzutage werden 99 % der autologen Transplantationen in Europa mit mobilisierten Stammzellen aus dem peripheren Blut durchgeführt (Passweg et al. 2019), da sie verglichen mit einer autologen Transplantation mit Gewinnung der Stammzellen aus dem Knochenmark zu einer schnelleren Regeneration der Hämatopoese führen (Hartmann et al. 1997) und mittels Mobilisierung und Leukapherese ohne Operation in Vollnarkose eine hohe Zellkonzentration im Apheresat erreicht werden kann (Wolf & Sayer 2006). Zudem konnte nach peripherer Stammzellentnahme neben den Blutstammzellen eine größere Anzahl an immunkompetenten Lymphozyten im Apheresat nachgewiesen werden. Diese Lymphozytenzahl hatte letztendlich durch ein rascheres Engraftment mit einer kürzeren Aplasiephase von 7 bis 10 Tagen einen positiven Effekt auf die Immunrekonstitution der Patienten (Talmadge et al. 1997).

2.2.3. Hochdosischemotherapie

Die Hochdosischemotherapie ist eine dosisintensivierte Chemotherapie, bei der durch eine Erhöhung der Zytostatikadosis eine Steigerung der Wirkung auf den Tumor erreicht werden soll.

Entscheidend für die Wahl des Zytostatikums ist das Prinzip der Dosis-Wirkungsbeziehung (Weissinger 1999). Es wird demnach abhängig von der Tumorart jenes Zytostatikum gewählt, welches bei einer entsprechend hohen Dosierung die Resistenz der Tumorzellen überwinden kann.

Die myoablative Wirkung auf das hämatopoetische System stellt einen limitierenden Faktor für die Dosissteigerung der Zytostatika dar. Durch Entnahme und Kryokonservierung von patienteneigenen Knochenmarkstammzellen vor und

Retransfusion nach zytotoxischer Hochdosischemotherapie kann die vollständige Regeneration der Knochenmarkfunktion sichergestellt und somit eine Dosislimitation durch die Knochenmarkschädigung umgangen werden (Kessinger et al. 1988).

2.2.4. Retransfusion der Stammzellen

Nach der Hochdosischemotherapie werden die Stammzellen retransfundiert. Um eine toxische Schädigung des Transplantats durch das verwendete Chemotherapeutikum zu vermeiden, erfolgt hier die Retransfusion der Stammzellen mit einem zeitlichen Abstand von 24 bis 72 Stunden nach Hochdosischemotherapie (Klinker & Weissinger 2004).

2.3. Indikationen zur Hochdosischemotherapie mit autologer Stammzelltransplantation

2.3.1. Multiple Myelome

Multiple Myelome sind mit 51,5 % die häufigste Indikation für eine autologe Stammzelltransplantation. Bei Patienten mit einem Multiplen Myelom stellt eine autologe Stammzelltransplantation die Standardtherapie bei Erstdiagnose von jungen Myelom-Patienten unter 65 Jahren ohne wesentliche Vorerkrankungen dar (Al Hamed et al. 2019). Sie führt zu einer Erhöhung der Rate an kompletten Remissionen und zu einer längeren progressionsfreien Überlebenszeit im Vergleich zur ausschließlich medikamentösen Therapie (Child et al. 2003, Mohty & Harousseau 2014).

Auch bei Patienten über 65 Jahren und bei Patienten mit bekannter chronischer Niereninsuffizienz konnte in Studien eine längere progressionsfreie Überlebenszeit im Vergleich zur ausschließlich medikamentösen Therapie nachgewiesen werden (Neukirchen et al. 2016, Mahindra et al. 2017).

2.3.2. Lymphome

Rezidivierende Non-Hodgkin-Lymphome sind eine Standardindikation für eine Hochdosischemotherapie mit autologer Stammzelltransplantation.

In Studien wie der von Philip et al. konnte gezeigt werden, dass diese Patientengruppe nach Hochdosischemotherapie und autologer Stammzelltransplantation ein signifikant längeres Gesamtüberleben aufweist als nach alleiniger Salvage-Chemotherapie (Philip et al. 1995).

Für die Hochdosischemotherapie wird das BEAM-Protokoll (BCNU/Carmustin, Etoposid, Cytarabin und Melphalan) verwendet (Gisselbrecht et al. 2010).

Bei jungen Patienten unterhalb des 70. Lebensjahres mit Rezidiv eines diffus großzelligen B-Zell-Lymphoms (DLBCL) ohne wesentliche Komorbiditäten gilt eine konventionelle Salvage-Therapie mit anschließender Hochdosischemotherapie und autologer Stammzelltransplantation als Standardtherapie (Philip et al. 1995). Auch bei jüngeren Patienten unterhalb des 65. Lebensjahres mit einem Rezidiv eines Mantelzell-Lymphoms oder eines follikulären Lymphoms konnte nach einer Hochdosischemotherapie mit autologer Stammzelltransplantation ein signifikant verlängertes progressionsfreies Überleben und ein verlängertes Gesamtüberleben festgestellt werden (Dreyling et al. 2005, Jurinovic et al. 2018).

Für Patienten mit einem Hodgkin-Lymphom im 1. Rezidiv ist eine Reinduktionstherapie mit anschließender Hochdosischemotherapie und autologer Stammzelltransplantation der alleinigen konventionellen Chemotherapie bezüglich des rezidivfreien Überlebens überlegen (Schmitz et al. 2002).

Die Indikationen für die einzelnen Lymphom-Untergruppen, basierend auf aktuellen Studienergebnissen, sind in der nachfolgend aufgeführten Tabelle 1 nach Leitlinie der Deutschen Arbeitsgemeinschaft für Hämatopoetische Stammzelltransplantation und Zelluläre Therapie e. V. (DAG-HSZT) dargestellt (Alexaner et al. 2019).

2.3.3. Keimzelltumore

Mit Hochdosischemotherapie und autologer Stammzelltransplantation können bei refraktären und rezidivierenden Keimzelltumoren gute Heilungsraten erzielt werden (Adra et al. 2017).

Durch eine konventionelle Cisplatin-basierte Kombinationschemotherapie (Cisplatin, Etoposid und Bleomycin (PEB) oder Ifosfamid (PEI)) und gegebenenfalls

anschließende Lokalthherapie für postchemotherapeutische Residualtumore bei Nichtseminomen können selbst bei metastasierter Erkrankung Heilungsraten von 60 % bis 95 % erreicht werden (Fankhauser et al. 2018). Eine primäre Intensivierung der Therapie ohne Vorliegen eines Rezidivs kommt bei ausgewählten Nichtseminom-Patienten mit ungünstigen Prognosefaktoren (primär mediastinale Erkrankung, nicht-pulmonale viszerale Metastasen sowie inadäquater Abfall erhöhter Serumentumormarker nach 1 bis 2 Zyklen Erstlinienchemotherapie) in Betracht (Motzer et al. 2007).

Bei Auftreten von Rezidiven hat sich die Hochdosischemotherapie mit autologer Stammzelltransplantation in dieser onkologischen Patientengruppe seit Ende der Achtzigerjahre jedoch als Therapieoption etabliert, vor allem wenn die Prognose verschlechternde Faktoren vorliegen (Einhorn et al. 2007).

Bezüglich des Nutzens einer Hochdosischemotherapie im 1. Erkrankungsrezidiv konnte eine Studie von Lorch et al. einen signifikanten Vorteil von 10 % bis 15 % im progressionsfreien Überleben und Gesamtüberleben für eine Salvage-Hochdosischemotherapie plus autologe Stammzelltransplantation gegenüber konventionell dosierten Therapieansätzen nachweisen (Lorch et al. 2011). Aufgrund divergenter prospektiver Studienergebnisse ist die Durchführung einer Salvage-Hochdosischemotherapie mit autologer Stammzelltransplantation jedoch weiterhin umstritten (Pico et al. 2005).

Aktuell wird in einer im Jahr 2016 begonnene Studie die konventionelle paclitaxelhaltige Salvagetherapie (Paclitaxel, Ifosfamid, Cisplatin (TIP)) mit einer sequentiellen Hochdosischemotherapie (Carboplatin, Etoposid (CE)) verglichen und somit prospektiv der Nutzen einer Hochdosischemotherapie im 1. Rezidiv eines Keimzelltumors untersucht (Feldmann 2019). In einer retrospektiven Datenanalyse konnte eine Ansprechrate von 55 % und eine Langzeitüberlebensrate von 17 % für den Einsatz einer Hochdosischemotherapie als 2. Salvage-Systemtherapie nachgewiesen werden (Lorch et al. 2010). Dementsprechend sollte eine Hochdosischemotherapie mit autologer Stammzelltransplantation nach unzureichendem Behandlungserfolg von mindestens 2 konventionellen Cisplatin-basierten Chemotherapien evaluiert werden.

Randomisierte prospektive Studien zum Einsatz einer Hochdosischemotherapie als Salvage-Therapie ab dem 2. Erkrankungsrezidiv fehlen gegenwärtig (Oing et al. 2019).

2.3.4. Amyloidose

Eine Hochdosischemotherapie mit autologer Stammzelltransplantation ist eine Behandlungsoption für Patienten, bei denen eine Amyloidose früh im Krankheitsverlauf diagnostiziert wird.

Limitierend für eine Hochdosischemotherapie sind die bei Diagnose bestehenden Organschäden. Empfohlen wird eine Hochdosischemotherapie bei einem Alter <65 Jahren, einem ECOG-Status von 0 bis 2, einer linksventrikulären Ejektionsfraktion >40 %, einem NT-proBNP-Spiegel <5.000 ng/l, einem kardialen Troponin T <0,06 ng/ml, einem NYHA-Stadium von I bis II, einer Sauerstoffsättigung unter Raumluft >95 %, einem Gesamt-Bilirubin <2 mg/dl, einem systolischen Blutdruck >90 mmHg und einem Serum-Kreatinin von <1,7 mg/dl bzw. einer GFR >50 ml/min (Merlini et al. 2018).

2.3.5. Sarkome

Eine Hochdosischemotherapie mit autologer Stammzelltransplantation ist eine mögliche Komponente in der Behandlung von Ewing-Sarkomen.

Analog der Euro-EWING- und EWING2008-Studien-Protokolle besteht die Erstlinientherapie lokalisierter Ewing-Sarkome aus einer präoperativen Chemotherapie, einer nachfolgenden Resektion des Primärtumors und einer postoperativen, adjuvanten Kombinationschemotherapie (Casali et al. 2018). Nachdem 2 nicht-randomisierte Studien für eine konsolidierende Hochdosischemotherapie mit Busulfan und Melphalan Erfolge in der Behandlung des Ewing-Sarkoms zeigen konnten, wurde im Rahmen der internationalen Phase III-Studie R2Loc, als Komponente der großen Phase III-Studien Euro-EWING99 und EWING2008, eine Überlegenheit einer Hochdosischemotherapie mit Busulfan und Melphalan gegenüber VAI (Vincristin, Actinomycin D und Ifosfamid) bezüglich Ereignis-freiem Überleben und Gesamtüberleben gezeigt (Whelan et al. 2018). Dementsprechend könnte eine konsolidierende Therapie mit Busulfan und Melphalan in Zukunft eine mögliche Therapie bei Patienten mit lokalisierter Erkrankung und unzureichendem Ansprechen der Primärtherapie werden.

Tabelle 1: Indikationen für eine autologe Stammzelltransplantation modifiziert nach Leitlinie der DAG-HSZT e.V. (Alexaner et al. 2019)

Erkrankung	Remissionsstatus	Empfehlung
Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom	CR1, aalPI intermediate/hoch	CO
	CR/PR >1, Auto-PBSCT-naiv	S
	Refraktär	OE
Peripheres T-Zell-Lymphom	CR1	S
	CR/PR >1	CO
	Refraktär	NE
Mantelzell-Lymphom	CR1	S
	CR/PR >1, Auto-PBSCT-naiv	S
	Refraktär	NE
Follikuläres Lymphom	CR/PR1	NE
	CR/PR >1	S
	Transformation	S
	Refraktär	NE
Hodgkin-Lymphom	CR/PR >1, Auto-PBSCT-naiv	S
	CR/PR nach Rezidiv nach Auto-PBSCT	CO
	Refraktär	CO
Multiples Myelom	Standardrisiko	S
	Hochrisiko	S
	Rezidiv nach Auto-PBSCT	S
Amyloidose	Organbefall, ungünstige Prognose	CO
Testikuläre Keimzelltumore	Primäre non-pulmonale viszerale Metastasierung	OE
	Erstes Rezidiv nach Cisplatin-basierter Kombinationschemotherapie	OE
	Folgerezidiv nach 2 Linien Cisplatin-basierter Chemotherapie/ Refraktär	CO
Ovarielle Keimzelltumore	Rezidiv nach primärer Cisplatin-basierter Kombinationschemotherapie	CO
Ewing-Sarkom	Adjuvant bei „poor response“ des resezierten Primärtumors nach neoadjuvanter Chemotherapie	S/CO
	Teil der Primärtherapie nicht-pulmonal-metastasierter Ewing-Sarkome	OE
	Salvage-Therapie bei Rezidiv	NE

Auto-PBSCT: Autologe periphere Blutstammzelltransplantation; S: Standardindikation aufgrund der publizierten Daten und der Empfehlung der DAG-HSZT; CR: Komplette Remission (engl. Complete Remission) mit Angabe der Reihenfolge; PR: Teilremission, engl. Partial Remission; CO: engl. Clinical Option: Indikationsstellung nur in qualifizierten Zentren (JACIE (Joint Accreditation Committee ISH-EBMT) akkreditiert, >30 allogene SZT/ Jahr, bzw. >30 autologe SZT/Jahr); aalPI: Altersadjustierter Internationaler Prognostischer Index; NE: Nicht empfohlen; OE: engl. Ongoing Evaluation.

2.4. Risiken und Komplikationen nach Hochdosischemotherapie mit autologer Stammzelltransplantation

2.4.1. Toxizität der Hochdosischemotherapie

Die Behandlung mit Chemotherapeutika geht mit je nach Therapieprotokoll unterschiedlichen Nebenwirkungen einher. Diese betreffen vor allem schnell proliferierendes Gewebe.

Die in den meisten Hochdosistherapieregimen verwendeten Chemotherapeutika sind Carboplatin, Cisplatin, Cytarabin, Carmustin, Ifosfamid, Etoposid, Melphalan und Thiotepa. Cisplatin ist vor allem durch eine direkte Tubulusschädigung nephrotoxisch, ruft eine Ototoxizität hervor und führt über eine Demyelinisierung zu einer sensorischen peripheren Neuropathie. Carboplatin ist im Vergleich zu Cisplatin stärker hämatotoxisch, jedoch weniger nephrotoxisch, weniger neurotoxisch und weniger emetogen. Cytarabin wirkt stark myelosuppressiv, bewirkt eine Mukositis und Stomatitis und kann vor allem bei älteren Patienten eine akute oder chronische Enzephalopathie hervorrufen. Carmustin hat insbesondere eine kumulative Pulmotoxizität in Form einer Pneumonie und Lungenfibrose. Ifosfamid wirkt vor allem urotoxisch und verursacht eine hämorrhagische Zystitis. Nach Etoposid-Gabe treten vermehrt sekundäre Leukämien auf. Melphalan und Thiotepa wirken vor allem toxisch auf das Gewebe des Gastrointestinaltrakts. Thiotepa schädigt zusätzlich auch das Lebergewebe und das Lungengewebe (Scheulen et al. 2003, Pirker 2004).

Nach Link et al. sind im Folgenden tabellarisch die akuten Nebenwirkungen der Hochdosischemotherapie unterteilt anhand der verschiedenen Lokalisationen dargestellt (Link et al. 1997).

Tabelle 2: Modifizierte Nebenwirkungsliste der Hochdosischemotherapie (Link et al. 1997)

Knochenmark, Immunsystem	Panzytopenie (Neutropenie, Lymphopenie, Anämie und Thrombozytopenie) mit Infektionen, Sepsis und Blutungen
Nasen-Rachen-Raum	Stomatitis, Mukositis, Parotitis, Sinusitis
Haut	Erythem, Desquamation, Alopezie, Pigmentierungen
Gastrointestinaltrakt	Gastroenteritis, Ösophagitis, Kolitis, Ulzera, Ileus, Störungen des Elektrolyt- und Flüssigkeithaushaltes, Pankreatitis
Lunge	Pneumonie, obstruktive Bronchitis, diffuse alveoläre Blutungen, ARDS, Lungenfibrose
Urogenitaltrakt	Hämorrhagische Zystitis, akute Tubulusnekrose, Nierenversagen
Herz-Kreislauf-System	Akuter Myokardinfarkt, Herzrhythmusstörungen, kardiogener Schock, Herzinsuffizienz, Kardiomyopathie, Perikarderguss, arterielle Hypertonie
Leber	Gerinnungsstörungen, Cholestase, Hepatitis, Leberzellnekrose, Leberverschlusskrankheit
ZNS	Hirnödem, epileptische Ereignisse, psychische Veränderung, Enzephalopathie

Durch die Hochdosischemotherapie kann es zu verminderter Fertilität kommen. Nach stattgehabter Hochdosischemotherapie konnte ein höheres Risiko für Frühgeburten mit einer Inzidenz von 25 % nach Hochdosischemotherapie im Vergleich zu 8 % bis 10 % in der Normalbevölkerung nachgewiesen werden. Relativierend muss hierbei angemerkt werden, dass in dem Patientenkollektiv dieser Studie einige Patientinnen zusätzlich eine Ganzkörperbestrahlung erhielten (Sanders et al. 1996).

Ebenso besteht ein höheres Risiko für das Auftreten von sekundären Malignomen. Das geschätzte Risiko für eine sekundäre Malignität nach Hochdosischemotherapie und autologer Stammzelltransplantation ist 3,3-mal höher als in der Allgemeinbevölkerung (Forrest et al. 2003). Dabei beträgt die Inzidenz von sekundären myelodysplastischen Syndromen (MDS) und akuter myeloischer Leukämie (AML) 5 % bis 20 % und die Inzidenz von anderen hämatologischen oder soliden Tumoren 10 % (Darrington et al. 1994, Friedberg et al. 1999, Brown et al. 2005).

2.4.2. Verfahrensbedingte Nebenwirkungen und Komplikationen während der Transfusion der peripheren Stammzellen

Als Reaktion auf das Kryokonservierungsmittel DMSO können Fieber, Flush, abdominelle Krämpfe, Dyspnoe, allergische Reaktionen, Herzrhythmusstörungen, Hypertension und Nierenversagen auftreten (Davis et al. 1990, Baynes et al. 2000). Zudem kann der Geruch des Konservierungsmittels zu Übelkeit und Erbrechen führen (Stroncek et al. 1991).

Selten trat bisher bei einer autologen Stammzelltransplantation ein Hepatic-Sinusoidal-Obstruction-Syndrom (HSOS) auf, bei dem es zu einer Obstruktion der Lebersinus kommt. Diese führt zu einer portalen Hypertension. Mögliche Folgen dieser Obstruktion stellen Hepatomegalie, Hyperbilirubinämie und Aszites dar. Klinisch imponieren Oberbauchschmerzen (Matzdorff & Baumhäkel 2006).

2.5. Indikationen für eine Aufnahme auf die Intensivstation

Aufgrund der zuvor genannten Organtoxizitäten und Nebenwirkungen der Hochdosistherapie haben autolog stammzelltransplantierte Patienten ein erhöhtes Risiko, Komplikationen zu entwickeln, die eine intensivmedizinische Therapie erfordern. Diese Komplikationen sind größtenteils nicht Folge der einzelnen Tumorerkrankungen, sondern direkt behandlungsassoziiert im Rahmen der Chemotherapie.

Etwa 5 % bis 10 % aller Tumorpatienten entwickeln eine kritische Erkrankung, die eine Aufnahme auf die Intensivstation erfordert (Taccone et al. 2009). Je nach Tumorart variiert die ICU-Aufnahmerate zwischen 0,7 % und 12 % (Azoulay et al. 2004). Insgesamt stellen Patienten mit Tumorerkrankungen einen Anteil von 13,5 % bis 21,5 % an allen ICU-Aufnahmen dar (Soares et al. 2010, Bos et al. 2012). Dabei entwickeln Patienten mit hämatologischen Tumoren häufiger lebensbedrohliche Komplikationen, die eine ICU-Aufnahme erforderlich machen als Patienten mit soliden Tumoren. In einer Studie von Azoulay et al. wurden über 5 Jahre (1997 bis 2002) alle auf die Intensivstation aufgenommenen Patienten erfasst und nach Tumoridentitäten aufgegliedert. In diesem Zeitraum wurden insgesamt 203 onkologische Patienten aufgenommen. Davon bildeten Patienten mit hämatoonkologischen Erkrankungen (n = 172) mit 85 % einen deutlich größeren

Anteil der ICU-Aufnahmen im Vergleich zu 9 % an soliden Tumoren erkrankten Patienten (n = 19) (Azoulay et al. 2004).

Die ICU-Aufnahmerate von stammzelltransplantierten Patienten variierte in verschiedenen Studien zwischen 11 % und 40 % (Afessa et al. 1992, Soubani et al. 2004, Scales et al. 2008). Diese Varianz kann durch verschiedene Faktoren erklärt werden: Unterschiede in der Transplantationsdurchführung, Unterschiede in den ICU-Aufnahmekriterien und die Heterogenität der Inklusionskriterien (Alter, Komorbiditäten, Tumorart, Art der Transplantation). So konnten Galindo-Beccera et al. nachweisen, dass Patienten nach allogener Stammzelltransplantation deutlich häufiger Komplikationen entwickelten, die eine ICU-Aufnahme erforderlich machten als autolog stammzelltransplantierte Patienten (28 % vs. 12 %). Dieser Unterschied kann durch die Abwesenheit einer Graft-versus-Host-Disease (GvHD) bei der autologen Transplantation erklärt werden, welche in dieser Studie mit 37 % aller ICU-Aufnahmen die häufigste Indikation für eine Aufnahme auf die Intensivstation darstellte (Galindo-Becerra et al. 2015).

Jedoch selbst wenn hämatologische und solide Tumore separat betrachtet werden, erschweren die verbleibende Heterogenität der Tumorerkrankungen, die Unterschiede in verfügbaren Therapieoptionen, die begleitenden Komorbiditäten und die verschiedenen Indikationen für eine ICU-Aufnahme die Vergleichbarkeit der Studien untereinander.

Ende des 20. Jahrhunderts lag die Mortalitätsrate bei onkologischen Patienten bei nahezu 90 %, sodass aufgrund der schlechten prognostischen Aussichten vor allem Patienten mit soliden Tumoren, aber auch hämatoonkologische Patienten, nur selten auf die Intensivstation aufgenommen wurden (Egol et al. 1999). Heutzutage haben sich die onkologischen und intensivmedizinischen Behandlungsmöglichkeiten deutlich verbessert und zu einem Absinken der Mortalität auf 40 % geführt (Azoulay et al. 2013). In mehreren Studien wurde daher vorgeschlagen, dass onkologische Patienten mit einer Lebenserwartung von mindestens 1 Jahr bei akuten Komplikationen eine intensivmedizinische Behandlung erhalten sollten (Azoulay et al. 2011).

In einem Consensus Statement von Kiehl et al. wurden verschiedene Empfehlungen für intensivmedizinische Maßnahmen wie z.B. Beatmung und Dialyse herausgearbeitet und Indikationen für eine intensivmedizinische Therapie bei onkologischen Patienten näher definiert. Hierbei konnte geschlussfolgert

werden, dass die Schwere der akuten Erkrankung wichtiger für den prognostischen Verlauf ist als die Art und Schwere der Tumorerkrankung und es daher erforderlich ist, die ICU-Aufnahmekriterien für onkologische Patienten zu überdenken und neue Strategien für die intensivmedizinische Behandlung dieser Patienten zu entwickeln (Kiehl et al. 2018).

Aufgrund der zunehmenden Anzahl von onkologischen Patienten, die eine intensivmedizinische Behandlung benötigen, ist es erforderlich, bestimmte ICU-Aufnahmekriterien und standardisierte Aufnahmeverfahren sowie Therapiekonzepte für häufige spezifische Komplikationen bei onkologischen Patienten zu etablieren.

2.5.1. Komplikationen onkologischer Patienten

Die häufigsten behandlungsassoziierten Indikationen für die Aufnahme auf die Intensivstation bei onkologischen Patienten sind Infektionen als Folge einer chemotherapieinduzierten Neutropenie (Shimabukuro-Vornhagen et al. 2016). Trotz Fortschritten in der Prävention und der Behandlung von nosokomialen Infektionen haben onkologische Patienten ein höheres Risiko für die Entwicklung einer schweren Sepsis als Patienten ohne Tumorerkrankung. Laut Williams et al. stirbt fast jeder 10. onkologische Patient im Rahmen eines septischen Multiorganversagens. Das Risiko, eine schwere Sepsis zu entwickeln, ist 9-mal höher für Patienten mit hämatologischen Erkrankungen als für Patienten mit soliden Tumoren. Gegenüber der sonstigen Bevölkerung ist das Risiko bis zu 15-mal höher (Williams et al. 2004).

Bei der Hochdosischemotherapie geht die hohe Konzentration der Chemotherapeutika oft mit einer schweren Neutropenie einher. Dadurch ist eine Infektion die häufigste Komplikation nach Hochdosischemotherapie (Azoulay et al. 2013). Bei 60 % bis 80 % der autolog transplantierten Patienten treten infektiöse Komplikationen auf (Bertz et al. 2003). Sie sind eine der Hauptursachen für die therapieassoziierte Mortalität (Weaver et al. 1997). Haut und Schleimhaut, Respirations- und Gastrointestinaltrakt sowie Einstichstellen bei Knochenmarkaspirationen und Katheteranlagen sind hierbei bevorzugte Infektlokalisationen (Hughes et al. 2002).

In den letzten 4 Jahrzehnten hat sich zudem das Keimspektrum bei Infektionen von neutropenen Patienten deutlich verändert. Zu Beginn der Behandlung mit

Chemotherapeutika in den Sechziger- und Siebzigerjahren dominierten gramnegative Bakterien. Während der Achtzigerjahre kamen aufgrund der zunehmenden Verwendung von zentralen Venenkathetern und der Etablierung einer Infektprophylaxe mit Fluorchinolonen vermehrt grampositive Bakterien hinzu (Zinner 1999). Zurzeit sind koagulasenegative Staphylokokken die am häufigsten aus Blutkulturen isolierten Bakterien in den meisten onkologischen Zentren. Enterobacteriaceae wie zum Beispiel *Enterobacter species*, *Escherichia coli* und *Klebsiella species* sowie gramnegative Stäbchen wie *Pseudomonas* und *Stenotrophomonas species* finden sich seltener in den Blutkulturbefunden (Dettenkofer et al. 2003, Freifeld et al. 2011).

An Bedeutung haben auch multiresistente gramnegative Bakterien gewonnen, die eine steigende Anzahl an Infektionen bei neutropenen Patienten verursachen (Oliveira et al. 2007). Vor allem unter *Klebsiella species* und *E. coli*-Stämmen finden sich vermehrt Extended-Spectrum-Beta-Laktamase (ESBL) bildende Bakterien, die eine Beta-Lactam-Resistenz besitzen und antibiotisch nur noch auf Carbapeneme ansprechen (Johnson & Ramphal 1990). Auch Methicillin-resistente *Staphylokokkus aureus* (MRSA) und Vancomycin-resistente Enterokokken (VRE) treten zunehmend häufiger auf (Weinstock et al. 2007, Morris et al. 2008).

Candida species sind im Vergleich zu dem oben beschriebenen bakteriellen Spektrum deutlich seltener der Grund für eine Infektion bei neutropenen Patienten (Dettenkofer et al. 2003). *Aspergillus* verursacht vor allem Sinusitiden und Pneumonien mit einer Latenz von 2 oder mehr Wochen nach der neutropenen Phase (Freifeld et al. 2011).

Bei der Wahl des Antibiotikums sollte bedacht werden, dass 15 % der Infektionen bei onkologischen Patienten durch mehrere Erreger gleichzeitig verursacht sind. Deshalb sollte bei onkologischen Patienten mit febriler Neutropenie umgehend eine empirische antibiotische Therapie mit Breitspektrumantibiotika eingeleitet werden (Legrand et al. 2011).

Weiterhin haben neutropene Patienten ein deutlich erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines akuten Lungenversagens, das letztendlich eine invasive Beatmung erforderlich macht (Chi et al. 2013, Benz et al. 2014). Die Hauptursache für eine akute respiratorische Insuffizienz stellen Pneumonien dar (McGrath et al. 2010). Weitere Gründe für Lungenversagen bei onkologischen Patienten sind behandlungsassoziierte Schädigungen der Lunge, pulmonale Komorbiditäten,

diffuse alveoläre Blutungen, nichtinfektiöse Pneumonien und transfusionsassoziierte akute Lungeninsuffizienz (TRALI) (Shimabukuro-Vornhagen et al. 2016).

Des Weiteren stellt ein akutes Nierenversagen eine der Hauptindikationen für eine Aufnahme auf die Intensivstation dar. Es tritt bei 12 % bis 32 % aller onkologischen Patienten auf und erfordert dann häufig eine Dialysetherapie (Salahudeen et al. 2013, Khalil et al. 2014). Die Ursachen des Nierenversagens sind multifaktorieller Genese. Somit kann ein Nierenversagen sowohl durch den Tumor selbst als auch durch die Toxizität der Chemotherapie verursacht sein (Lameire et al. 2005). Hämatookologisch erkrankte Patienten haben ein höheres Risiko für Nierenversagen verglichen mit Patienten, die an soliden Tumoren erkrankt sind. So hatten in der Studie von Zeng et al. stammzelltransplantierte Patienten mit einer Inzidenz von 55,9 % ein deutlich höheres Risiko, ein akutes Nierenversagen zu entwickeln als Patienten mit soliden Tumoren, bei denen die Inzidenz 21 % betrug (Zeng et al. 2014).

Ein weiterer häufiger Grund für eine Aufnahme auf die Intensivstation ist eine neurologische Symptomatik, zum Beispiel eine Bewusstseinsstörung oder epileptische Ereignisse. Die neurologische Symptomatik kann sowohl im Rahmen einer Enzephalopathie durch die Neurotoxizität der Chemotherapeutika auftreten als auch die Folge einer infektassoziierten Enzephalitis mit septischem Verlauf sein (Legriel et al. 2010, Scott 2015).

Zudem gewinnt auch die Mukositis als Komplikation und potentielle Eintrittspforte für Keime weiter an Bedeutung, denn im Gegensatz zur Infektprophylaxe durch Antibiotika ist bis heute keine medikamentöse Prophylaxe dieser chemotherapieassoziierten Komplikation etabliert, sondern es sind lediglich symptomatische Behandlungen möglich.

3. Material und Methoden

3.1. Studiendesign und Patientenkollektiv

In diese retrospektive statistische Studie wurden 256 onkologische Patienten, 84 Frauen und 172 Männer, eingeschlossen, bei denen im Zeitraum vom 01.01.2008 bis zum 31.12.2014 im Onkologischen Zentrum des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf (UKE) eine Hochdosischemotherapie mit autologer Stammzelltransplantation durchgeführt wurde. Unter den onkologischen Erkrankungen fanden sich mehrheitlich Multiple Myelome, Keimzelltumore sowie Lymphome. Eine genauere Beschreibung der Aufteilung und der Häufigkeiten ist der Tabelle 3 im Ergebnisteil zu entnehmen.

Die Behandlung der onkologischen Erkrankung mit einer autologen Stammzelltransplantation wurde den jeweiligen Arztbriefen entnommen und galt als Einschlusskriterium in die Studie. Eine unvollständige Dokumentation des onkologischen Behandlungsverlaufs in Soarian Clinicals und des intensivtherapeutischen Verlaufs im Integrated Care Manager® (ICM) stellte ein Ausschlusskriterium dar. Aus diesem Grund wurden die Daten von 17 Patienten, die im Studienzeitraum mit einer Hochdosischemotherapie behandelt wurden, nicht in die Auswertung mit einbezogen.

Die Studie wurde von der Ethikkommission der Ärztekammer Hamburg (WF-111/20) genehmigt. Eine weiterführende Beratung und Einverständniserklärung der Ethikkommission war aufgrund des beobachtenden Charakters der retrospektiven statistischen Studie nicht erforderlich.

3.2. Datenerhebung

Die Identifizierung der Patienten wurde durch die Dokumentation der UKE-internen Patientennummern sichergestellt. Die Datenerhebung erfolgte anonymisiert anhand zuvor definierter Kriterien in tabellarischer Form. Es wurden alle Intensivaufenthalte nach autologer Stammzelltransplantation dokumentiert, die sich im Zeitraum von 365 Tagen nach Hochdosischemotherapie ereigneten. Aufenthalte auf Intensivstation in diesem Zeitraum vor Hochdosischemotherapie und autologer Transplantation gingen in die Datenerhebung nicht mit ein.

Es wurden -soweit vorhanden- folgende Daten bei allen Patienten der Studie erhoben: Alter zum Zeitpunkt der Hochdosischemotherapie, Geschlecht, Art der onkologischen Erkrankung bzw. ihres Rezidivs, Substanzen und Anzahl der Zyklen der Induktionschemotherapie sowie der Hochdosischemotherapie, Induktionsergebnis, Zeitraum der Aplasie sowie die Länge des Krankenhausaufenthalts. Aplasie wurde definiert als eine neutrophile Granulozytenzahl von weniger als $0,5 \times 10^9$ Zellen/Liter.

Zusätzlich zu der oben genannten Erhebung wurden bei den intensivpflichtigen Patienten folgende Daten bei ICU-Aufnahme dokumentiert: Alter, Aufnahmegrund, Komorbiditäten, Ejektionsfraktion zum Zeitpunkt der Aufnahme auf die Intensivstation, Zeit zwischen Hochdosischemotherapie und ICU-Aufnahme sowie Länge des Intensivaufenthalts.

Des Weiteren wurden zum Aufnahmezeitpunkt, in den ersten 24 Stunden am Aufnahmetag (Tag 0) sowie an den 2 darauffolgenden Tagen (Tag 1 und Tag 2) des Intensivaufenthalts morgens weitere Parameter erhoben:

Vitalparameter (Herzfrequenz, systolischer und diastolischer Blutdruck, arterieller Mitteldruck (engl. Mean Arterial Pressure (MAP), Körpertemperatur und Atemfrequenz), Blutgasanalyse (pH-Wert, periphere Sauerstoffsättigung (saO_2 %), arterieller Sauerstoffpartialdruck (p_aO_2), arterieller CO_2 -Partialdruck (p_aCO_2), Bicarbonat (HCO_3), Laktat, Natrium, Kalium), Beatmungsparameter (Sauerstoffanteil der eingeatmeten Luft (F_iO_2 %), Verhältnis von arteriellem Sauerstoffpartialdruck zur inspiratorischen Sauerstofffraktion (p_aO_2/F_iO_2)), kleines Blutbild (Erythrozyten, Leukozyten, Thrombozyten, Hämatokrit (Hkt), Hämoglobin (Hb), mittleres korpuskuläres Volumen (MCV)), Leberfunktionsparameter (Bilirubin, Albumin, Aspartat-Aminotransferase (AST = GOT), Alanin-Aminotransferase (ALT = GPT), Gamma-Glutamyl-Transferase (GGT)), Nierenfunktionsparameter (Harnstoff, Kreatinin), Entzündungsparameter (C-reaktives Protein (CRP), Procalcitonin (PCT)), Gerinnungsparameter (Quick, engl. International Normalized Ratio (INR), partielle Thromboplastinzeit (PTT), Thrombinzeit), Laktat-Dehydrogenase (LDH) und Fibrinogen. Zudem wurden der Bewusstseinsstatus anhand der Glasgow Coma Scale (GCS), Harnvolumen, Einsatz und Dauer von Nierenersatzverfahren (engl. Renal Replacement Therapy (RRT)), Notwendigkeit und Dauer invasiver (Intubationsnarkose (ITN)) und nichtinvasiver (engl. Non-

Invasive Ventilation (NIV)) Beatmung sowie Einsatz und Dauer von Katecholaminen (Noradrenalin), Analgetika (Sufentanyl) und Sedativa (Propofol) dokumentiert.

Außerdem wurde das Auftreten von Blutungsereignissen mit stattgehabten Blutstillungsmaßnahmen, systemischen Infektionen (Sepsis, septischer Schock), Pneumonie (engl. Community-Acquired Pneumonia (CAP) oder Hospital-Acquired Pneumonia (HAP)) sowie anderen kardiologischen (ventrikuläre Tachykardie, Reanimationspflichtigkeit), neurologischen (Enzephalopathie, generalisierter epileptischer Anfall) und gastrointestinalen Erkrankungen (Darmileus) erfasst. Zudem beinhaltete die Datenerfassung mikrobiologische Befunde aus Blutkulturen sowie aus bronchoskopisch gewonnenem Material.

Bei einigen Parametern wurden die Daten während der ersten 24 Stunden auf der Intensivstation nur einmalig gemessen bzw. dokumentiert. In diesem Fall wurden diese Zeitpunkte in der statistischen Erhebung zu einem Feld „bei Aufnahme/am ersten ICU-Tag“ zusammengefasst.

Zur Beurteilung des Schweregrads der Erkrankung und zur Quantifizierung des Therapieaufwands während des Aufenthalts auf Intensivstation wurden das TISS 28 (engl. Therapeutic Intervention Scoring System 28), der SAPS II (engl. Simplified Acute Physiology Score II) und der SOFA-Score (engl. Sequential Organ Failure Assessment) zum Zeitpunkt der Aufnahme auf der Intensivstation erhoben. Mit dem Charlson-Komorbiditätsindex wurde die Art und Anzahl der Komorbiditäten der Patienten erfasst.

Die Tumorarten wurden wie folgt definiert und eingeteilt: Refraktäre Hodgkin-Lymphome (HL), Non-Hodgkin-Lymphome (NHL), primäre Lymphome des zentralen Nervensystems (ZNS-Lymphome), Sarkome (S), Keimzelltumoren (KZT) und Multiple Myelome (MM). Der Krankheitsstatus wurde nach den Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie (DGHO) definiert.

Für die Datenerhebung wurden die elektronischen Programme Integrated Care Manager® (ICM) Version 9.1 der Dräger Medical Deutschland GmbH und Soarian Clinicals der Siemens GmbH genutzt.

3.3. Statistik

Die Patientencharakteristika, der Krankheitsverlauf, das Auftreten und die Auswirkungen von Infektionen und anderen kritischen Erkrankungen nach Hochdosischemotherapie sowie deren Behandlung auf der Intensivstation und schließlich das Gesamtüberleben wurden statistisch beurteilt.

Die erhobenen Daten wurden mit IBM® SPSS® Statistics Version 24.0 (IBM Corp., Armonk, NY) und GraphPad Prism Version 6.0 anonymisiert ausgewertet.

Für alle Berechnungen wurde ein zweiseitiger p-Wert von 0,05 als statistisch signifikant angesehen.

Zur Beschreibung der Häufigkeitsverteilung wurden die Ergebnisse der Studie als Median mit 25 % bis 75 % Interquartilsabstand (IQR), als Mittelwert mit Standardabweichung oder als absolute Zahlen mit Prozentangaben dargestellt.

Um signifikante Risikofaktoren für eine Intensivaufnahme zu ermitteln, wurde mit einer multivariaten binären Regressionsanalyse die Odds Ratio (OR) berechnet.

Die Grenzwertoptimierungskurve (engl. Receiver Operating Characteristic (ROC)) und AUC-Analyse (engl. Area Under the Curve) wurden angewendet, um die prognostische Aussagekraft der Aplasiedauer und der Summe des Charlson-Komorbiditätsindex zu beurteilen. Mit dem Youden-Index wurden die Cut-off-Werte berechnet.

Bei Ausschluss einer Normalverteilung durch Anwendung des D'Agostino's K-squared-Test wurde zum Gruppenvergleich für unabhängige Stichproben der Mann-Whitney-U-Test verwendet. Auf diese Weise konnten prognostische Faktoren für das ICU-Überleben ermittelt werden.

4. Ergebnisse

4.1. Charakteristika des Patientenkollektivs

Das Patientenkollektiv umfasste insgesamt 256 Patienten, die im Rahmen einer onkologischen Erkrankung mit einer Hochdosischemotherapie und darauffolgender autologer Stammzelltransplantation behandelt wurden.

In einem Zeitraum von 6 Monaten entwickelten sich bei 15 Patienten (6 %) innerhalb von 30 Tagen nach autologer Stammzelltransplantation direkte Folgekomplikationen der Hochdosischemotherapie, die eine intensivmedizinische Therapie erforderlich machten (Patientenkollektiv 1 in den folgenden Tabellen). Bei weiteren 31 Patienten (12 %) war innerhalb von 6 Monaten nach Hochdosischemotherapie ein Intensivaufenthalt aus nicht direkt transplantationsassoziierten Komplikationen notwendig (Patientenkollektiv 2 in den folgenden Tabellen). Eine 3. Gruppe von 9 Patienten wurde in einem Zeitraum von 6 bis 12 Monaten nach der onkologischen Behandlung intensivpflichtig (Patientenkollektiv 3).

Von den 256 Patienten waren 172 Patienten (67 %) männlichen Geschlechts und 84 Patienten (33 %) weiblichen Geschlechts. Das mediane Alter der 256 Patienten betrug zum Zeitpunkt der Hochdosischemotherapie 56 Jahre (IQR 45-64). 104 Patienten (41 %) waren älter als 60 Jahre. Das Patientenkollektiv 1 beinhaltete 8 männliche Patienten (53 %) und 7 weibliche Patienten (47 %). Diese Patienten waren im Median 63 Jahre alt (IQR 43-67). Im Kollektiv 2 waren 28 Patienten (90 %) männlich und 3 Patienten (10 %) weiblich. Das mediane Alter im Patientenkollektiv 2 betrug 43 Jahre (IQR 27-50). 1 Patient (11 %) der insgesamt 9 Patienten im 3. Kollektiv war männlichen Geschlechts und 8 Patienten (89 %) dieses Kollektivs waren weiblichen Geschlechts. In diesem Kollektiv lag das mediane Alter bei 45 Jahren (IQR 31-59).

Das gesamte Kollektiv von 256 Patienten beinhaltete 122 Patienten (48 %) mit Multiplem Myelom, 49 Patienten (19 %) mit Non-Hodgkin-Lymphom, 48 Patienten (19 %) mit einem Keimzelltumor, 18 Patienten (7 %) mit ZNS-Lymphomen, 8 Patienten (3 %) mit einem Hodgkin-Lymphom und 11 Patienten (4 %) mit heterogenen Tumoridentitäten, unter anderem Sarkome.

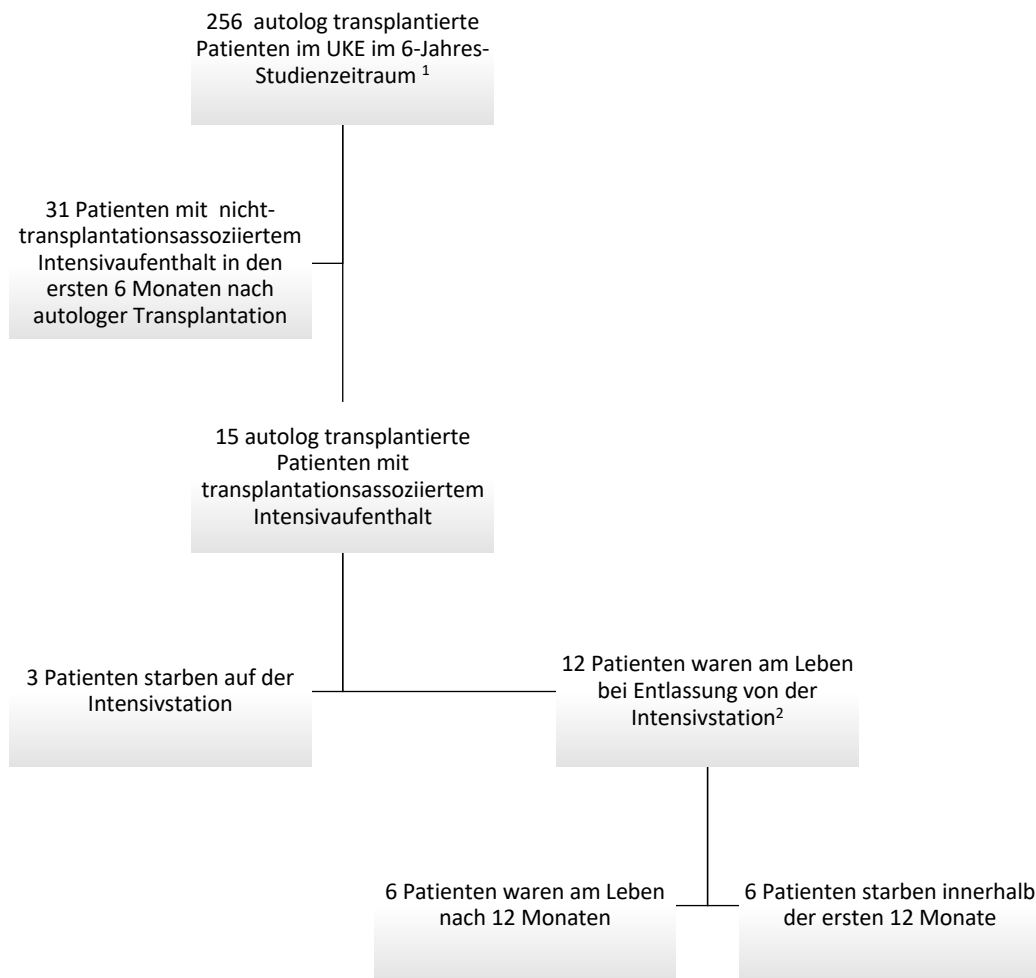


Abbildung 3: Flussdiagramm der Studie

¹Patientenkollektiv: Alle autolog transplantierten Patienten im Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf von 2008 bis 2014.

²Follow-Up bis 01.07.2016.

Tabelle 3: Demographische Daten und Tumorarten der Patienten mit Hochdosischemotherapie und anschließender autologer Stammzelltransplantation

Variablen	Alle Patienten	Patientenkollektiv 1	Patientenkollektiv 2	Patientenkollektiv 3
n (%) oder Median (IQR)	(n = 256)	(n = 15)	(n = 31)	(n = 9)
Demographische Daten				
Alter in Jahren bei HDT	56 (45-64)	63 (43-67)	43 (27-50)	45 (31-59)
Alter ≥60 Jahre bei HDT	104 (41)	9 (60)	3 (10)	4 (44)
Alter <60 Jahre bei HDT	152 (59)	6 (40)	28 (90)	5 (56)
Female: Male	84 (33):172 (67)	7 (47):8 (53)	3 (10):28 (90)	8 (89):1 (11)
Tumore				
Keimzelltumor	48 (19)	2 (13)	16 (52)	2 (22)
Seminom	6 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Nichtseminom	37 (14)	1 (7)	16 (51)	1 (11)
Mischtumor	5 (2)	1 (7)	0 (0)	1 (11)
Multiples Myelom	122 (48)	3 (20)	5 (16)	4 (44)
Non-Hodgkin-Lymphom	49 (19)	5 (33)	6 (19)	1 (11)
T-Zell-NHL	9 (4)	1 (7)	2 (6)	0 (0)
B-Zell-NHL	40 (16)	4 (27)	4 (13)	1 (11)
DLBCL	20 (8)	0 (0)	3 (10)	0 (0)
Follikuläres Lymphom	6 (2)	1 (7)	0 (0)	1 (11)
Mantelzell-Lymphom	7 (3)	1 (7)	0 (0)	0 (0)
Sonstige	7 (3)	2 (13)	1 (3)	0 (0)
ZNS-Lymphom	18 (7)	2 (13)	1 (3)	0 (0)
Hodgkin-Lymphom	8 (3)	0 (0)	1 (3)	1 (11)
Sonstige	11 (4)	1 (7)	2 (6)	1 (11)

Patientenkollektiv 1: Patienten mit transplantationsassoziiertem Intensivaufenthalt; Patientenkollektiv 2: Patienten mit nicht-transplantationsassoziiertem Aufenthalt in den ersten 6 Monaten nach Transplantation; Patientenkollektiv 3: Patienten, außer Patientenkollektiv 1 und 2, die in den ersten 365 Tagen nach HDT auf ICU aufgenommen wurden; NHL: Non-Hodgkin-Lymphom; DLBCL: Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom; ZNS: Zentrales Nervensystem.

4.2. Charakteristika der HDT-Regime, Induktionsregime und Induktionsergebnisse

4.2.1. Induktionsregime und Induktionsergebnisse

Patienten mit hämatologischer Tumorerkrankung wurden vor der Hochdosischemotherapie mit einer Induktionschemotherapie behandelt.

Von den an einem Multiplen Myelom erkrankten Patienten wurden 75 Patienten (61 %) mit dem VCD-Induktionsregime, bestehend aus Bortezomib, Cyclophosphamid und Dexamethason, 31 Patienten (25 %) mit dem VD-Regime (Bortezomib und Dexamethason), 3 Patienten (2 %) mit RAD (Lenalidomid, Adriamycin und

Dexamethason), 3 Patienten (2 %) mit AD (Adriamycin und Dexamethason) und 5 Patienten (4 %) mit RD (Lenalidomid und Dexamethason) behandelt. Nach Induktionstherapie mit VCD befanden sich 64 (52 %) der insgesamt 122 Patienten mit einem Multiplen Myelom in Teilremission (engl. Partial Remission (PR)). Bei 7 Patienten (6 %) dieser Patientengruppe konnte nach VCD-Therapie eine komplette Remission (engl. Complete Remission (CR)) erreicht werden. Bei 1 Patienten (1 %) lag eine stabile Erkrankung (engl. Stable Disease (SD)) oder Progression (engl. Progressive Disease, PD)) vor. Nach Induktionschemotherapie mit VD waren 26 Myelom-Patienten (31 %) in Teilremission, 1 Patient (1 %) in kompletter Remission und 3 Patienten (2 %) hatten eine stabile Erkrankung oder Progression. Bei allen Patienten mit RAD-Chemotherapie war die Tumorerkrankung nach der Induktionstherapie in Teilremission (n = 3, 2 %). Nach AD-Therapie war 1 Myelom-Patient (1 %) in Teilremission und 1 weiterer Patient (1 %) in kompletter Remission. 3 Patienten (2 %) befanden sich nach RD-Therapie in Teilremission und 2 Patienten (1 %) wiesen eine stabile Erkrankung oder Progression ihrer Myelom-Erkrankung auf.

Von den 40 Patienten (20 %) mit einem B-Zell-NHL wurden 19 Patienten (48 %) mit R-DHAP, bestehend aus Rituximab, Dexamethason, Cytarabin und Cisplatin, behandelt. 12 B-Zell-NHL-Patienten (30 %) erhielten eine Induktionschemotherapie mit R-CHOP (Rituximab, Cyclophosphamid, Hydroxydaunorubicin und Vincristin) und 17 Patienten (43 %) eine Induktionschemotherapie mit R-ICE (Rituximab, Ifosfamid, Carboplatin und Etoposid). Nach Induktionschemotherapie mit R-DHAP befanden sich 12 Patienten (30 %) in Teilremission und 3 Patienten (7 %) in Vollremission. Bei 4 (10 %) dieser 19 B-Zell-NHL-Patienten blieb die Erkrankung stabil oder befand sich in Progression. Nach R-CHOP wiesen 7 Patienten (17 %) der insgesamt 40 B-Zell-NHL-Patienten eine Teilremission und 4 Patienten (10 %) eine Vollremission auf. Bei 1 Patienten (3 %) nach R-CHOP wurde eine stabile Erkrankung oder Progression nachgewiesen. Nach R-ICE befanden sich 9 Patienten (23 %) in Teilremission und 2 Patienten (5 %) in Vollremission. Eine stabile Erkrankung oder Progression trat bei 4 Patienten (10 %) nach R-ICE-Therapie auf.

3 (33 %) der 9 Patienten (5 %) mit T-Zell-NHL erhielten eine Induktionstherapie mit DHAP (Dexamethason, Cytarabin und Cisplatin). 4 Patienten (44 %) mit T-Zell-NHL wurden mit CHOP (Cyclophosphamid, Hydroxydaunorubicin und Vincristin)

behandelt und 1 Patient (11 %) erhielt eine Induktionschemotherapie mit ICE (Ifosfamid, Carboplatin und Etoposid). Bei allen T-Zell-NHL-Patienten, die mit DHAP behandelt wurden, befand sich die Tumorerkrankung nach der Induktionschemotherapie in Vollremission (n = 3, 33 %). Alle Patienten, die mit CHOP behandelt wurden, wiesen nach der Induktionschemotherapie eine Teilremission auf (n = 4, 44 %). Der Patient mit ICE-Chemotherapie hatte anschließend eine stabile Erkrankung oder Progression.

Die 18 Patienten mit ZNS-Lymphom (9 %) wurden entweder im Rahmen der IELSG-Studie (n = 10, 56 %) oder Freiburger Studie (n = 8, 44 %) behandelt. Nach Induktionstherapieprotokoll gemäß der IELSG-Studie befanden sich 8 Patienten (44 %) in Teilremission und 1 Patient (6 %) in Vollremission. 1 weiterer Patient (6 %) wies eine stabile Erkrankung oder Progression auf. Nach Durchführung der Induktionschemotherapie mit dem Freiburger Protokoll befanden sich 6 Patienten (33 %) in Teilremission.

Von den 8 Patienten (3 %) mit einem Hodgkin-Lymphom erhielten 6 Patienten (75 %) eine Chemotherapie mit DHAP und 1 Patient (13 %) eine Chemotherapie mit R-ICE. 1 weiterer Patient (13 %) erhielt eine kombinierte Induktionschemotherapie mit BEACOPP (Cyclophosphamid, Etoposid, Adriamycin, Procarbazin, Vincristin, Bleomycin und Prednisolon). Nach Induktionschemotherapie mit DHAP war die Tumorerkrankung von 4 Hodgkin-Patienten (50 %) in Teilremission und von 2 Patienten (25 %) in kompletter Remission. Das Hodgkin-Lymphom des Patienten mit R-ICE war nach Induktionschemotherapie in Teilremission. Auch die Tumorerkrankung des Patienten, der als Induktionschemotherapie BEACOPP erhielt, war nach Induktionschemotherapie in Teilremission.

Patienten, die mit dem R-DHAP- oder DHAP-Regime behandelt wurden, waren im Median 55 Jahre alt (IQR 44-66). Von diesen insgesamt 28 Patienten waren 12 (43 %) männlichen und 16 (57 %) weiblichen Geschlechts. Bei den Patienten, die mit einer R-CHOP- oder CHOP-Induktionschemotherapie behandelt wurden, betrug das Alter im Median 59 Jahre (IQR 50-64). 12 (75 %) dieser Patienten waren männlichen und 4 (25 %) weiblichen Geschlechts. Das mediane Alter der Patienten mit einer R-ICE- oder ICE-Therapie lag bei 65 Jahren (IQR 58-69). Unter diesen 19 Patienten fanden sich 11 Männer (58 %) und 8 Frauen (42 %).

Tabelle 4: Induktionsregime und Induktionsergebnisse der Patienten mit hämatologischer Tumorerkrankung

Variablen n (%)		Alle Patienten (n = 197)					
Tumorart	Induktionsregime	Induktionsergebnis zum Zeitpunkt der Hochdosischemotherapie					
		PR	CR	SD/PD	NA		
Multiples Myelom	122 (62)	VCD	75 (61)	64 (52)	7 (6)	1 (1)	3 (2)
		VD	31 (25)	26 (31)	1 (1)	3 (2)	1 (1)
		RAD	3 (2)	3 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
		AD	3 (2)	1 (1)	1 (1)	0 (0)	1 (1)
		RD	5 (4)	3 (2)	0 (0)	2 (1)	0 (0)
		Sonstige	3 (2)	2 (2)	0 (0)	0 (0)	1 (1)
		NA	2 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (2)
B-Zell-NHL	40 (20)	R-DHAP	19 (48)	12 (30)	3 (7)	4 (10)	0 (0)
		R-CHOP	12 (30)	7 (17)	4 (10)	1 (3)	0 (0)
		R-ICE	17 (43)	9 (23)	2 (5)	4 (10)	0 (0)
		Sonstige	4 (10)	3 (7)	0 (0)	0 (0)	1 (3)
T-Zell-NHL	9 (5)	DHAP	3 (33)	0 (0)	3 (33)	0 (0)	0 (0)
		CHOP	4 (44)	4 (44)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
		ICE	1 (11)	0 (0)	0 (0)	1 (11)	0 (0)
		Sonstige	1 (11)	0 (0)	0 (0)	1 (11)	0 (0)
ZNS-Lymphom	18 (9)	IELSG-Studie	10 (56)	8 (44)	1 (6)	1 (6)	0 (0)
		Freiburger Studie	8 (44)	6 (33)	0 (0)	0 (0)	2 (11)
Hodgkin-Lymphom	8 (4)	DHAP	6 (75)	4 (50)	2 (25)	0 (0)	0 (0)
		R-ICE	1 (13)	1 (13)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
		BEACOPP/DHAP	1 (13)	1 (13)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

Patientenkollektiv 1: Patienten mit transplantationsassoziiertem Intensivaufenthalt; Patientenkollektiv 2: Patienten mit nicht-transplantationsassoziiertem Aufenthalt in den ersten 6 Monaten nach Transplantation; VCD: Bortezomib, Cyclophosphamid, Dexamethason; VD: Bortezomib, Dexamethason; RAD: Lenalidomid, Adriamycin, Dexamethason; AD: Adriamycin, Dexamethason; RD: Lenalidomid, Dexamethason; R-DHAP: Rituximab- Dexamethason, Cytarabin, Cisplatin; R-CHOP: Rituximab-Cyclophosphamid, Hydroxydaunorubicin, Vincristin (Oncovin®), Predniso(lo)n; R-ICE: Rituximab-Ifosfamid, Carboplatin, Etoposid; BEACOPP: Cyclophosphamid, Etoposid, Adriamycin, Procarbazin, Vincristin (Oncovin®), Bleomycin, Predniso(lo)n; NA: Nicht anwendbar; PR: Teilremission, engl. Partial Remission; CR: Komplette Remission, engl. Complete Remission; SD: Stabile Erkrankung, engl. Stable Disease; PD: Progression, engl. Progressive Disease.

4.2.2. Charakteristika der HDT-Regime

125 Patienten (49 %) erhielten eine Hochdosischemotherapie mit Melphalan.

54 Patienten (21 %) wurden mit dem Therapie-Regime BEAM, bestehend aus den Chemotherapeutika Bis-Chlorethyl-Nitroso-Urea (BCNU abgekürzt oder auch Carmustin genannt), Etoposid, Cytarabin und Melphalan, behandelt.

Bei 10 Patienten (4 %) wurde eine Hochdosischemotherapie mit dem PEI-Regime (Cisplatin, Etoposid, Ifosfamid) und bei 41 Patienten (16 %) eine Therapie mit dem CE-Regime, bestehend aus Carboplatin und Etoposid, angewandt.

Bei weiteren 18 Patienten (7 %) erfolgte die Hochdosischemotherapie mit Bis-Chlorethyl-Nitroso-Urea (BCNU).

8 Patienten (3 %) wurden mit verschiedenen weiteren Chemotherapeutika behandelt, die im Folgenden genauer aufgeschlüsselt sind. 1 Patient wurde mit der VIP-Kombination behandelt. Diese besteht aus den Chemotherapeutika Vinblastin, Ifosfamid und Cisplatin. 1 weiterer Patient wurde mit dem ICE-Regime behandelt, welches die Chemotherapeutika Ifosfamid, Carboplatin und Etoposid beinhaltet. 1 Patient erhielt eine Kombination aus Treosulfan und Melphalan. Des Weiteren wurde bei 1 Patienten eine Kombination der Chemotherapeutika Carboplatin, Etoposid, Cyclophosphamid angewandt. Bei 1 Patienten wurden Busulfan und Melphalan kombiniert. 1 Patient erhielt eine Kombination aus Thiotepa, Carboplatin und Etoposid. 2 weitere Patienten wurden mit einer kombinierten Hochdosischemotherapie aus Cytarabin und Melphalan behandelt.

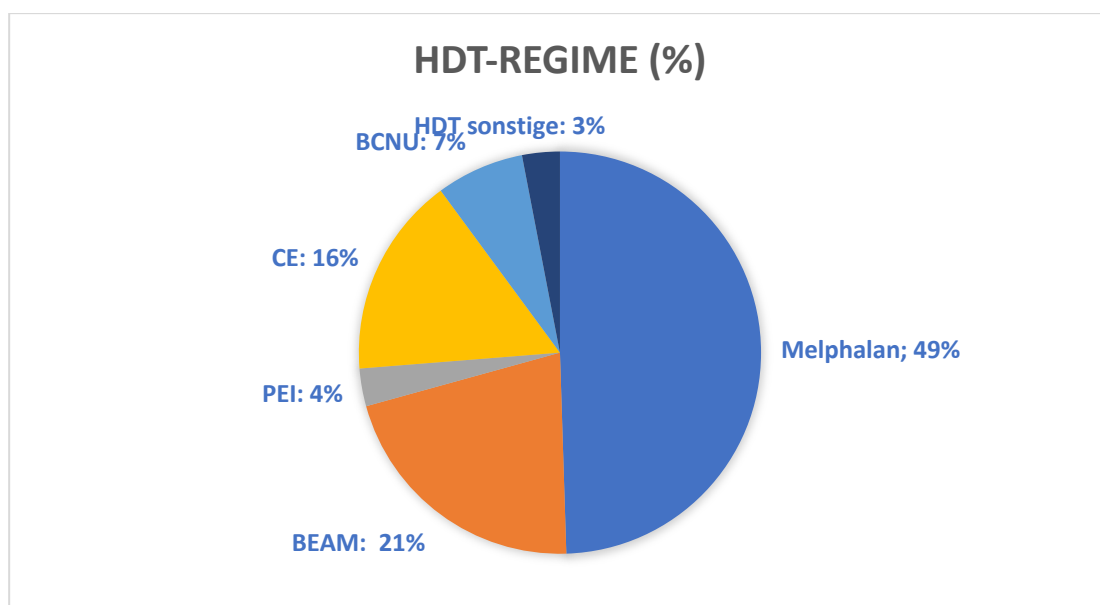


Abbildung 4: HDT-Regime

Tabelle 5: Art und Anzahl der HDT-Regime

Variablen n (%)	Alle Patienten (n = 256)
Melphalan	125 (49)
BEAM	54 (21)
PEI	10 (4)
CE	41 (16)
BCNU	18 (7)
Sonstige	8 (3)

HDT: Hochdosischemotherapie; BEAM: Bis-Chloroethyl-Nitroso-Urea (BCNU/Carmustin), Etoposid, Cytarabin, Melphalan; PEI: Cisplatin, Etoposid, Ifosfamid; CE: Carboplatin, Etoposid.

4.2.3. Tumorart und HDT-Regime

Unter den 15 Patienten im Kollektiv 1 befanden sich 5 an einem NHL erkrankte Personen (33 %), 3 an einem Multiplen Myelom erkrankte Personen (20 %), jeweils 2 Personen (13 %) mit Keimzelltumoren sowie mit ZNS-Lymphomen und mit Sarkom-Rezidiven und 1 Person (7 %) mit Amyloidose. Das 2. Patientenkollektiv beinhaltete 16 Patienten (52 %) mit Keimzelltumoren, 5 Patienten (16 %) mit Multiplem Myelom, 6 Patienten (19 %) mit einem Non-Hodgkin-Lymphom, 1 Patienten (3 %) mit einem ZNS-Lymphom, 1 weiteren Patienten (3 %) mit Hodgkin-Lymphom, 1 Patienten (3 %) mit einem Adenokarzinom unklaren Ursprungs und 1 Patienten (3 %) mit einem kleinzelligen neuroendokrinen Karzinom mit zerebraler Metastasierung.

Im Patientenkollektiv 1 wurde zur HDT der Keimzelltumoren das Hochdosisregime CE, bestehend aus Carboplatin und Etoposid, eingesetzt (n = 2, 13 %). Im 2. Patientenkollektiv wurden 3 Patienten (10 %) mit der Hochdosischemotherapie PEI (Cisplatin, Etoposid und Ifosfamid) behandelt, wohingegen im 1. Patientenkollektiv kein Patient eine Hochdosischemotherapie mit PEI erhielt.

Im 1. Patientenkollektiv wurden die 3 Patienten (20 %) mit Multiplem Myelom mit einer Hochdosischemotherapie mit Melphalan, die 5 Patienten (33 %) mit Non-Hodgkin-Lymphom mit einer Hochdosischemotherapie mit dem Therapieregime BEAM (Bis-Chloroethyl-Nitroso-Urea (BCNU), Etoposid, Cytarabin, Melphalan), die 2 ZNS-Lymphome (13 %) mit BCNU und Thiotepa, 1 Sarkom-Rezidiv (7 %) mit einer Kombination aus Treosulfan und Melphalan und 1 weiteres Sarkom-Rezidiv (7 %) mit einer Kombination aus Busulfan und Melphalan behandelt. Der 1 Patient (7 %) mit Amyloidose im Patientenkollektiv 1 wurde mit Melphalan behandelt.

Tabelle 6: Tumorart und HDT-Regime

Variablen n (%)	Patientenkollektiv 1 (n = 15)	Patientenkollektiv 2 (n = 31)
Keimzelltumor	2 (13)	16 (52)
PEI	0 (0)	3 (10)
CE	2 (13)	13 (42)
Multipl. Myelom	3 (20)	5 (16)
Melphalan	3 (20)	5 (16)
B-Zell-NHL	4 (27)	4 (13)
BEAM	4 (27)	4 (13)
T-Zell-NHL	1 (7)	2 (6)
BEAM	1 (7)	2 (6)
ZNS-Lymphom	2 (13)	1 (3)
BCNU/Thiotepa	2 (13)	1 (3)
Hodgkin-Lymphom	0 (0)	1 (3)
BEAM	0 (0)	1 (3)
Sarkom-Rezidiv	2 (13)	0 (0)
HDT sonstige	2 (13)	0 (0)
Tumoren sonstige	1 (7)	2 (6)
HDT sonstige	1 (7)	2 (6)

Patientenkollektiv 1: Patienten mit transplantationsassoziiertem Intensivaufenthalt; Patientenkollektiv 2: Patienten mit nicht-transplantationsassoziiertem Aufenthalt in den ersten 6 Monaten nach Transplantation; HDT: Hochdosischemotherapie; BEAM: Bis-Chloroethyl-Nitroso-Urea (BCNU/Carmustin), Etoposid, Cytarabin, Melphalan; PEI: Cisplatin Etoposid, Ifosfamid; CE: Carboplatin, Etoposid; ZNS: Zentrales Nervensystem.

4.3. Charakteristika der ICU-Aufnahmediagnosen

Der Hauptgrund für eine ICU-Aufnahme im Patientenkollektiv 1 waren Infektionen (n = 12, 80 %), wobei sich der Infektionsfokus hauptsächlich im Respirationstrakt befand (n = 8, 53 %).

Bei 1 Patienten in diesem Kollektiv war eine Katheter-Infektion der Grund für eine ICU-Aufnahme (n = 1, 7 %). Bei weiteren 3 Patienten (20 %) des Kollektivs lag eine klinische Infektion ohne Fokus vor. Bei den 12 Personen, die im Rahmen der HDT an Infektionen erkrankten, führte bei 10 Personen (67 %) ein septisches Geschehen zur Aufnahme auf die Intensivstation. 2 Patienten (13 %) entwickelten einen septischen Schock. Im Patientenkollektiv 2 traten Infektionen mit 26 % weniger häufig auf. Im Patientenkollektiv 1 wurde bei 8 Patienten (53 %) eine Hospital-

Acquired Pneumonia (HAP) diagnostiziert im Vergleich mit 6 HAP (19 %) bei Patienten im Kollektiv 2.

Im Patientenkollektiv 1 gelang bei 6 Personen (40 %) mit respiratorischer Infektion ein Keimnachweis in einer bronchoalveolären Lavage (BAL). Es wurde 1 koagulasenegativer Staphylokokkus gefunden. Zudem konnten 3-mal vergrünende Streptokokken, 3-mal Enterococcus species und 1-mal Corynebakterium nachgewiesen werden. Im Bereich der gramnegativen Bakterien wurden in den BAL 1-mal Escherichia coli und 1-mal Pseudomonas aeruginosa gefunden. Im Patientenkollektiv 1 wurden 11 Blutstrominfektionen (73 %), vorwiegend mit koagulasenegativen Staphylokokken, nachgewiesen im Vergleich zu 3 Blutstrominfektionen (10 %) in Kollektiv 2.

In der mikrobiologischen Identifizierung konnten im Patientenkollektiv 1 insgesamt 17 grampositive und 4 gramnegative Bakterien festgestellt werden. Bei den grampositiven Bakterien (n = 17) gelang am häufigsten der Nachweis von koagulasenegativen Staphylokokken in BAL (n = 1) und Blutkultur (n = 7), gefolgt von vergrünenden Streptokokken in BAL (n = 3) sowie Blutkultur (n = 1) und Enterococcus species in BAL (n = 3) und Blutkultur (n = 1). Bei den gramnegativen Bakterien (n = 4) fanden sich zu gleichen Teilen Escherichia coli (BAL n = 1, Blutkultur n = 1) und Pseudomonas aeruginosa (BAL n = 1, Blutkultur n = 1).

Des Weiteren fanden sich in den BAL und Blutkulturen des 1. Patientenkollektivs in 5 Fällen (33 %) schwere Mykosen, die 1 Candidose (3 %) in der Blutkultur und 3 Aspergillose (20 %) in der BAL beinhalteten. Im Vergleich dazu wurden im 2. Patientenkollektiv 4 Fälle (13 %) einer schweren Pilzinfektion, vorwiegend Aspergillose in BAL (n = 3, 10 %), und keine Candidose in der Blutkultur nachgewiesen.

Im Patientenkollektiv 1 wurden 4 VRE-Infektionen und 2 multiresistente gramnegative Bakterien (1 4MRGN und 1 ESBL) während des stationären Aufenthalts nachgewiesen im Vergleich zu 1 VRE-Infektion und 1 Infektion mit einem multiresistenten gramnegativen Bakterium im Kollektiv 2.

Eine genaue Auflistung des Erregerspektrums ist in Tabelle 8 dargestellt.

Bei 3 Patienten (20 %) im Kollektiv 1 waren nichtinfektiöse Diagnosen der Grund für eine ICU-Aufnahme. Darunter befanden sich 1 ICU-Aufnahme (7 %) mit ventrikulärer Tachykardie und Reanimation, 1 Person (7 %) mit einem epileptischen Anfall und 1 Person (7 %) mit einem Ileus.

Im Patientenkollektiv 2 wurden 19 Patienten (61 %) nach einer elektiven Tumorresektion auf die Intensivstation aufgenommen. Diese beinhalteten 11 Resektionen im thorakalen (35 %) und 4 Resektionen im abdominellen (13 %) Bereich bei Keimzelltumorpatienten, 1 Anlage einer externen Ventrikeldrainage bei NHL-Hirnmetastase (3 %) sowie 1 cerebrale Biopsieentnahme bei Hirnmetastase (3 %) und 2 Osteosynthesen (6 %) bei Osteolysen im Rahmen eines Multiplen Myeloms. Bei 3 Patienten (10 %) dieses Kollektivs waren Blutungen der Grund für eine ICU-Aufnahme. Bei 1 Patienten (3 %) führte ein Ileus zur ICU-Aufnahme. 1 weiterer Patient (3 %) musste im Rahmen eines epileptischen Anfalls auf die Intensivstation verlegt werden. Eine ICU-Aufnahme im Rahmen einer Infektion wurde im Patientenkollektiv 2 bei 8 Patienten (26 %) erforderlich.

Tabelle 7: Charakteristika der ICU-Aufnahmediagnosen

Variablen n (%)	Patientenkollektiv 1 (n = 15)	Patientenkollektiv 2 (n = 31)
Infektionen	12 (80)	8 (26)
Lokalisation		
Pneumonie	8 (53)	6 (19)
HAP	8 (53)	6 (19)
Katheter-Infektion	1 (7)	0 (0)
Unklarer Infektfokus	3 (20)	2 (6)
Sepsis	10 (67)	3 (10)
Septischer Schock	2 (13)	1 (3)
Bakteriämie	0 (0)	1 (3)
Keimnachweis		
BAL	6 (40)	2 (6)
Blutkultur	11 (73)	3 (10)
Mikrobiologische Identifizierung	21	9
Grampositive Bakterien	17	8
BAL	8	5
Blutkultur	9	3
Gramnegative Bakterien	4	1
BAL	2	0
Blutkultur	2	1
HSV-Pneumonie	1 (7)	0 (0)
Mykosen	5 (33)	4 (13)
Candidose	2 (13)	1 (3)
BAL	1 (3)	1 (3)
Blutkultur	1 (3)	0 (0)
Aspergillose	3 (20)	3 (10)
BAL	3 (20)	3 (10)
Nicht-infektiöse Diagnosen	3 (20)	5 (16)
VT mit Reanimation	1 (7)	0 (0)
Generalisierter epileptischer Anfall	1 (7)	1 (3)
Ileus	1 (7)	1 (3)
Blutung	0 (0)	3 (10)
Elektive Aufnahme nach Operation	0 (0)	19 (61)
Tumorresektion Thoraxbereich bei KZT	0 (0)	11 (35)
Tumorresektion abdomineller Bereich bei KZT	0 (0)	4 (13)
Anlage EVD bei NHL-Hirnmetastase	0 (0)	1 (3)
Cerebrale Biopsieentnahme bei Verdacht auf NHL-Hirnmetastase	0 (0)	1 (3)
Osteosynthesen bei Osteolysen bei Multiplem Myelom	0 (0)	2 (6)

Patientenkollektiv 1: Patienten mit transplantationsassoziiertem Intensivaufenthalt; Patientenkollektiv 2: Patienten mit nicht-transplantationsassoziiertem Aufenthalt in den ersten 6 Monaten nach Transplantation; HAP: engl. Hospital-Acquired Pneumonia; BAL: Bronchoalveoläre Lavage; EVD: Externe Ventrikeldrainage, KZT: Keimzelltumor; NHL: Non-Hodgkin-Lymphom; HSV: Herpes-simplex-Virus; VT: Ventrikuläre Tachykardie.

Tabelle 8: Mikrobiologische Analyse der Infektionen bei Patienten auf der Intensivstation

Variablen n = X	Patientenkollektiv 1 (n = 15)	Patientenkollektiv 2 (n = 31)
Grampositive Bakterien	17	6
BAL	8	5
Koagulase negative Staph.	1	0
Staph. haemolyticus	1	0
Vergrünende Streptokokken	3	0
Enterococcus species	3	2
Corynebacterium	1	1
Blutkultur	9	3
Koagulase negative Staph.	7	2
Staph. epidermidis	5	0
Staph. haemolyticus	2	1
Staph. hominis	0	1
Vergünende Streptokokken	1	0
Enterococcus species	1	1
Gramnegative Bakterien	4	1
BAL	2	0
Escherichia coli	1	0
Pseudomonas aeruginosa	1	0
Blutkultur	2	1
Escherichia coli	1	1
HSV Pneumonie	1	0
Schwere Pilzinfektion	5	4
Candidose	2	1
BAL	1	1
Blutkultur	1	0
Aspergillose in BAL	3	3
Multiresistente Keime (nachgewiesen während Krankenhausaufenthalt)		
VRE	4	1
ESBL	1	1
4MRGN	1	0

Patientenkollektiv 1: Patienten mit transplantationsassoziiertem Intensivaufenthalt; Patientenkollektiv 2: Patienten mit nicht-transplantationsassoziiertem Aufenthalt in den ersten 6 Monaten nach Transplantation, BAL: Bronchoalveoläre Lavage, VRE: Vancomycin-resistente Enterokokken, ESBL: Extended-Spectrum-Beta-Laktamase bildende Keime, 4MRGN: Multiresistente gramnegative Stäbchen, die gegen 4 Antibiotikaklassen resistent sind.

4.4. Charakteristika der Intensivtherapie

Das mediane Alter der 15 Patienten im 1. Kollektiv betrug zum Zeitpunkt der ICU-Aufnahme 64 Jahre (IQR 43-67). Von den 15 Patienten waren 7 Personen (47 %) weiblichen und 8 Personen (53 %) männlichen Geschlechts. Im Patientenkollektiv 2 lag das mediane Alter bei ICU-Aufnahme bei 44 Jahren (IQR 28-50). In diesem Kollektiv waren 28 Patienten (90 %) männlichen Geschlechts und 3 Patienten (10 %) weiblichen Geschlechts.

Die Zeit zwischen HDT und ICU-Aufnahme betrug im Kollektiv 1 im Median 14 Tage (IQR 11-15) gegenüber 93 Tagen im Patientenkollektiv 2 (IQR 56-122).

Bei 12 Patienten (80 %) des 1. Kollektivs lagen die Leukozytenzahlen zum Zeitpunkt der ICU-Aufnahme im aplastischen Bereich. Bei 1 Patienten (3 %) im Kollektiv 2 konnte eine Aplasie bei Verlegung auf die Intensivstation verzeichnet werden. Die mediane Dauer der Aplasie lag im Patientenkollektiv 1 bei 7 Tagen (IQR 6-8) und im Patientenkollektiv 2 bei 3 Tagen (IQR 4-7).

Im Patientenkollektiv 1 war das Ausmaß der Beeinträchtigung der Organfunktion mit einem medianen Wert von 8 (IQR 6-12) im SOFA-Score sowie der tägliche Pflege- und Therapieaufwand mit medianen Werten von 12 (IQR 5-19) im TISS und 59 (IQR 49-64) im SAPS höher als im Patientenkollektiv 2. Dabei war der SOFA-Score mit einem p-Wert von 0,001 auch statistisch signifikant höher im Patientenkollektiv 1 vs. Kollektiv 2 (8 (IQR 6-12) vs. 4 (2-8)). Diese Ergebnisse korrelierten mit mehr intensivmedizinischen Maßnahmen wie invasiver Beatmung (53 % im Kollektiv 1 vs. 6 % in Kollektiv 2), Gabe von Vasopressoren (67 % vs. 35 %) und Nierenersatztherapie (33 % vs. 6 %) im Kollektiv 1. Das Komorbiditätsausmaß im Charlson-Komorbiditätsindex war mit einem Wert von 4 (IQR 4-6 im Kollektiv 1 und IQR 2-6 im Kollektiv 2) in beiden Patientenkollektiven gleich hoch.

Bezüglich der kardialen Funktion hatten im 1. Kollektiv 7 Patienten (47 %) eine normale Ejektionsfraktion (EF >55 %) und 3 Patienten (20 %) eine reduzierte Ejektionsfraktion (EF <55 %). Bei 5 Patienten (33 %) war diese zum Zeitpunkt der Verlegung nicht angegeben. Im Patientenkollektiv 2 hatten 14 Patienten (45 %) eine normale Ejektionsfraktion.

Tabelle 9: Charakteristika der Intensivtherapie und Outcome-Daten

Variablen n (%) oder Median (IQR)	Patientenkollektiv 1 (n = 15)	Patientenkollektiv 2 (n = 31)	p-Wert
Demographische Daten			
Alter in Jahren bei ICU-Aufnahme	64 (43-67)	44 (28-50)	0,0081
Alter ≥60 Jahre bei ICU-Aufnahme	9 (60)	4 (13)	N/A
Alter <60 Jahre bei ICU-Aufnahme	6 (40)	27 (87)	N/A
Weiblich: Männlich	7 (47):8 (53)	3 (10):28 (90)	N/A
Zeit (in Tagen) zwischen HDT und ICU-Aufnahme	14 (11-15)	93 (56-122)	<0,0001
Behandlungsbedingte Komplikationen			
Aplasie ($\leq 0,5 \times 10^9/l$) bei ICU-Aufnahme	12 (80)	1 (3)	N/A
Dauer der Aplasie (in Tagen)	7 (6-8)	3 (4-7)	ns
SOFA	8 (6-12)	4 (2-8)	0,001
TISS	12 (5-19)	10 (5-15)	ns
SAPS	59 (49-64)	39 (25-57)	0,034
Charlson Komorbiditäts-Index	4 (4-6)	4 (2-6)	ns
Ejektionsfraktion			
Normal	7 (47)	14 (45)	N/A
Reduziert	3 (20)	3 (10)	N/A
N/A	5 (33)	14 (45)	N/A
Grund für ICU-Aufnahme			
Sepsis/Septischer Schock	12 (80)	4 (13)	N/A
Mit respiratorischer Insuffizienz	7 (47)	3 (6)	N/A
Kardiales Ereignis, Reanimation	1 (7)	0 (0)	N/A
Neurologische Dysfunktion	1 (7)	2 (6)	N/A
Blutung	0 (0)	3 (10)	N/A
Bridenileus	1 (7)	0 (0)	N/A
Elektive Aufnahme postoperativ	0 (0)	19 (61)	N/A
Tumorresektion Thoraxbereich bei KZT	0 (0)	11 (35)	N/A
Tumorresektion abdomineller Bereich Bei KZT	0 (0)	4 (13)	N/A
Anlage EVD bei NHL-Hirnmetastase	0 (0)	1 (3)	N/A
Cerebrale Biopsieentnahme bei Verdacht auf NHL-Hirnmetastase	0 (0)	1 (3)	N/A
Osteosynthesen bei Osteolysen bei Multiplem Myelom	0 (0)	2 (6)	N/A

Variablen n (%) oder Median (IQR)	Patientenkollektiv 1 (n = 15)	Patientenkollektiv 2 (n = 31)	p-Wert
Lebenserhaltende Therapie			
Vasopressoren	10 (67)	11 (35)	N/A
Invasive Beatmung	8 (53)	2 (6)	N/A
Nichtinvasive Beatmung	8 (53)	2 (6)	N/A
Nierenersatztherapie	5 (33)	2 (6)	N/A
Stationäre Zeit (in Tagen) auf ICU	8 (2-27)	1 (1-5)	0,0004
Stationäre Zeit (in Tagen) im Klinikum	46 (24-75)	14 (10-27)	<0,0001
Outcome			
Tod auf ICU	3 (20)	1 (3)	N/A
Tod innerhalb von 12 Monaten nach ICU-Entlassung	6 (40)	8 (26)	N/A
Todesursachen			
Tumorprogress	4 (26)	5 (16)	N/A
MOV bei Infektion/Sepsis	5 (33)	4 (13)	N/A

Patientenkollektiv 1: Patienten mit transplantationsassoziiertem Intensivaufenthalt; Patientenkollektiv 2: Patienten mit nicht-transplantationsassoziiertem Aufenthalt in den ersten 6 Monaten nach Transplantation; HDT: Hochdosischemotherapie; ICU: engl. Intensive Care Unit; SOFA: engl. Sequential Organ Failure Assessment; TISS: engl. Therapeutic Intervention Scoring System; SAPS: engl. Simplified Acute Physiology Score; MOV: Multiorganversagen; KZT: Keimzelltumor; NHL: Non-Hodgkin-Lymphom; EVD: Externe Ventrikeldrainage; N/A: Nicht anwendbar; ns: Nicht signifikant.

4.5. Einfluss von Risikofaktoren für eine ICU-Aufnahme

Im Rahmen einer multivariaten binären Regressionsanalyse wurde getestet, ob und inwieweit verschiedene unabhängige Variablen das Risiko für eine Intensivaufnahme signifikant erhöhen.

In der Analyse konnte für folgende Einflussgrößen keine Signifikanz nachgewiesen werden: Geschlecht, Tumorart und HDT-Regime, Induktionsregime, Anzahl der Leukozyten bei Erstdiagnose, Knochenmarkinfiltration, Anzahl der neutrophilen Granulozyten vor HDT und Ejektionsfraktion.

Unabhängige Risikofaktoren für die Aufnahme auf Intensivstation nach HDT und ASCT waren Alter zum Zeitpunkt der Hochdosischemotherapie (Odds Ratio (OR): 1,05; 95 %-Konfidenzintervall (CI): 1,00-1,09; p = 0,043), Aplasiedauer (OR: 1,37; CI: 1,07-1,75; p = 0,013) und der Charlson-Komorbiditätsindex (OR: 1,64; CI: 1,20-2,30; p = 0,002) (Tabelle 10).

Unter Verwendung eines kalkulierten Cut-off-Punktes für Aplasie (6,5 Tage) und Summe des Charlson-Komorbiditätsindex (3,5) waren die Odds Ratios 4,84 (CI: 1,61-14,45; p = 0,005) und 5,65 (CI: 1,71-18,62; p = 0,004) (Tabelle 11).

Tabelle 10: Multivariate binäre Regressionsanalyse unabhängiger Risikofaktoren für die Aufnahme auf die Intensivstation in Bezug auf ihre HDT- und Auto-PBSCT-Behandlung

Variable	Regressions- koeffizient	OR (95% CI)	P-Wert
Aplasiedauer	0,312	1,37 (1,07-1,75)	0,013
Charlson-Summe	0,492	1,64 (1,20-2,30)	0,002
Alter bei HDT	0,048	1,05 (1,00-1,09)	0,043

Tabelle 11: Multivariate binäre Regressionsanalyse unabhängiger Risikofaktoren für die Aufnahme auf die Intensivstation in Bezug auf ihre HDT- und Auto-PBSCT-Behandlung unter Verwendung eines Cut-off-Punktes

Variable	Regressions- koeffizient	OR (95% CI)	P-Wert
Aplasiedauer (>6.5 Tage)	1,58	4,84 (1,61-14,45)	0,005
Charlson-Summe (>3.5)	1,73	5,65 (1,71-18,62)	0,004

4.6. Outcome

Im Patientenkollektiv 1 betrug die mediane stationäre Zeit im Klinikum 46 Tage (IQR 24-75). Davon verbrachten die Patienten im Median 8 Tage (IQR 2-27) auf der Intensivstation. Im Gegensatz dazu war die stationäre Verweildauer im Klinikum mit im Median 14 Tagen (IQR 10-27) und 1 Tag (IQR 1-5) auf der Intensivstation im Patientenkollektiv 2 signifikant kürzer (stationäre Zeit im Klinikum: $p = <0,0001$, stationäre Zeit auf ICU: $p = 0,0004$).

Von den 256 autolog stammzelltransplantierten Patienten im UKE waren 228 (89 %) nach 1 Jahr am Leben. 12 (80 %) der insgesamt 15 Patienten, die zeitnah nach HDT aus transplantationsassoziierten Gründen auf die Intensivstation verlegt wurden, überlebten den Aufenthalt auf der Intensivstation. 6 Patienten (40 %) des 1. Kollektivs waren 1 Jahr nach der intensivmedizinischen Therapie am Leben. Daraus lässt sich folgern, dass die unmittelbare behandlungsassoziierte Mortalität (der Anteil der verstorbenen Patienten durch eine unmittelbar transplantationsassoziierte Komplikation an den 256 insgesamt im UKE autolog transplantierten Patienten) bei 1,2 % für diese Patienten lag.

Die Patientengruppe mit Sarkomen und heterogenen Tumoridentitäten hatte die schlechteste Prognose mit einem medianen Überleben von 167 Tagen.

Für alle anderen Tumoridentitäten wurde das mediane Gesamtüberleben innerhalb des Beobachtungszeitraums nicht erreicht (Abbildung 5).

Bei den 15 Patienten im Kollektiv 1 war die Todesursache in 4 Fällen (26 %) ein Tumorprogress und in 5 Fällen (33 %) ein Multiorganversagen im Rahmen einer Infektion und Sepsis.

Im Patientenkollektiv 2 überlebten 30 Patienten (97 %) den Aufenthalt auf der Intensivstation. 1 Jahr nach der intensivmedizinischen Behandlung waren von den 31 Patienten im Kollektiv 2 noch 23 Patienten (74 %) am Leben. Die Todesursache im Patientenkollektiv 2 war bei 5 Patienten (16 %) ein Tumorprogress und bei 4 Patienten (13 %) ein Multiorganversagen im Rahmen einer Infektion und Sepsis.

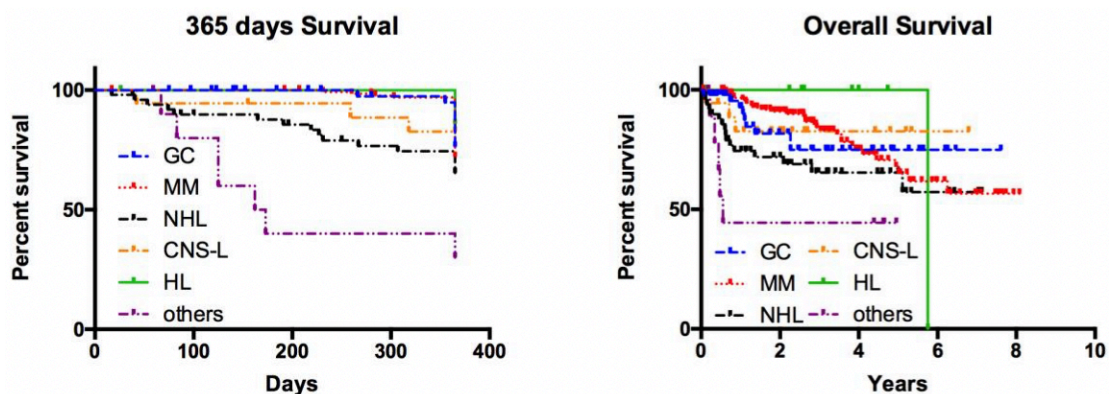


Abbildung 5: 365-Tages-Überleben und Gesamtüberleben aller Patienten, die mit Hochdosischemotherapie und autologer Stammzelltransplantation behandelt wurden

4.7. Prognostische Faktoren für das ICU-Überleben

Ferner wurden bei den autolog transplantierten Patienten prognostische Parameter für das ICU-Überleben erhoben. Signifikant prognostische Parameter für das Überleben auf ICU waren der pH-Wert ($p = 0,021$), der pO_2 -Gehalt des Blutes ($p = 0,047$), der Hämatokrit (Hkt) ($p = 0,003$) und die partielle Thromboplastinzeit (PTT) ($p = 0,039$) zum Aufnahmezeitpunkt auf die Intensivstation. Patienten mit höheren Werten im TISS ($p = 0,032$) und niedrigeren Werten in der Glasgow Coma Scale ($p = 0,006$) zum Aufnahmezeitpunkt auf der Intensivstation hatten eine signifikant geringere Wahrscheinlichkeit, den ICU-Aufenthalt zu überleben.

Für folgende Parameter konnte keine Signifikanz hinsichtlich der prognostischen Wirkung auf das ICU-Überleben nachgewiesen werden: Systolischer und diastolischer Blutdruck, arterieller Mitteldruck (MAP), Körpertemperatur,

Atemfrequenz, periphere Sauerstoffsättigung (saO₂ %), arterieller CO₂-Partialdruck (p_aCO₂), Bicarbonat (HCO₃), Laktat, Natrium, Kalium, Beatmungsparameter (Sauerstoffanteil der eingeatmeten Luft (F_iO₂ %), Verhältnis von arteriellem Sauerstoffpartialdruck zur inspiratorischen Sauerstofffraktion (p_aO₂/F_iO₂), Bilirubin, Albumin, Aspartat-Aminotransferase (AST = GOT), Gamma-Glutamyl-Transferase (GGT), Harnstoff, Kreatinin, C-reaktives Protein (CRP), Procalcitonin (PCT), Quick, INR, Thrombinzeit, Laktat-Dehydrogenase (LDH) und Fibrinogen, Harnvolumen sowie der SAPS- und SOFA-Score-Wert bei Aufnahme auf die Intensivstation.

Tabelle 12: Mann-Whitney-U-Test: Vital- und Laborwerte, Scores und GCS als prognostische Faktoren für das Überleben auf ICU

Parameter	ICU-Überlebende Median (IQR)	ICU-Verstorbene Median (IQR)	p-Wert
HF Tag 2	97 (85-116)	105 (94-127)	0,003
pH bA	7,38 (7,33-7,43)	7,38 (7,32-7,46)	0,021
p _a O ₂ bA	88,55 (68-115)	83 (57-112)	0,047
Hkt bA/Tag 0	28 (24-30)	26 (23-30)	0,003
ALT Tag 1	19 (11-38)	19 (10-38)	0,022
PTT bA/Tag 0	34 (30-42)	40 (34-43)	0,039
TISS bA	10 (7-18)	14 (5-19)	0,032
SAPS bA	56 (36-60)	57 (42-62)	0,859
SOFA bA	7 (2-9)	9 (7-14)	0,156
GCS bA	15 (6-15)	13 (10-15)	0,006
GCS Tag 0	15 (3-15)	13 (3-15)	0,091
GCS Tag 1	15 (13-15)	13 (3-15)	0,091
GCS Tag 2	13 (5-5)	13 (3-15)	0,432

HF: Herzfrequenz; p_aO₂: arterieller Sauerstoffpartialdruck; Hkt: Hämatokrit; ALT: Alanin-Aminotransferase (früher GPT); PTT: Partielle Thromboplastinzeit (engl. Partial Thromboplastin Time); SOFA: engl. Sequential Organ Failure Assessment; TISS: engl. Therapeutic Intervention Scoring System; SAPS: engl. Simplified Acute Physiology Score; GCS: engl. Glasgow Coma Scale.

5. Diskussion

5.1. ICU-Aufnahmediagnosen

Patienten haben nach Hochdosischemotherapie mit autologer Stammzelltransplantation ein erhöhtes Risiko für Komplikationen, die transplantationsabhängig und -unabhängig auftreten können und schließlich eine intensivmedizinische Behandlung erfordern.

5.1.1. ICU-Verlegung

Von allen Hochdosischemotherapien mit nachfolgenden autologen Stammzelltransplantationen, die im onkologischen Zentrum des UKEs durchgeführt wurden, wurden 6 % der Patienten im Rahmen einer schwerwiegenden Komplikation auf die Intensivstation verlegt. Die meisten dieser Patienten wurden in einem Zeitraum von 14 Tagen (IQR 11-15) während der neutropenen Phase nach Hochdosischemotherapie auf die ICU aufgenommen.

Die Inzidenz von intensivpflichtigen Patienten lag mit 6 % unter der bisher in Studien berichteten ICU-Aufnahmerate von 11 % bis 40 % bei stammzelltransplantierten Patienten (Afessa et al. 1992, Soubani et al. 2004).

Dies ist vermutlich darauf zurückzuführen, dass in diesen Studien sowohl autolog als auch allogene transplantierte Patienten eingeschlossen wurden. Bei allogenen Patienten resultiert durch eine prolongierte Neutropeniephase und eine weitere Immunsuppression nach Verabreichung von Steroiden zur Vorbeugung und Therapie einer Graft-versus-Host-Disease (GvHD) eine höhere Komplikationsrate als bei autolog transplantierten Patienten.

Der Anteil der Patienten, die nach autologer Transplantation im Rahmen von Komplikationen auf die Intensivstation verlegt werden mussten, ist vergleichbar mit der Studie von Kerhuel et al., die dieser Studie hinsichtlich Aufbau, Grunderkrankungen und Transplantationsart ähnelt (Kerhuel et al. 2015).

5.1.2. Sepsis und septischer Schock

Sepsis und septischer Schock stellen neben einer respiratorischen Insuffizienz die häufigsten ICU-Aufnahmegründe für hämatoonkologische Tumorpatienten dar.

Die Inzidenz von Sepsis und septischem Schock variiert dabei überwiegend zwischen 26 % und 75 % bei ICU-Aufnahme (Moran et al. 2005, Lamia et al. 2006, Lecuyer et al. 2007, Taccone et al. 2009, Boyaci et al. 2014, Cornejo-Juarez et al. 2016).

In dem am UKE untersuchten Patientenkollektiv waren Sepsis und septischer Schock (n = 12, 80 %) mit respiratorischer Insuffizienz (n = 7, 47 %) ebenfalls die häufigsten Gründe für eine Aufnahme auf die Intensivstation.

Die Unterschiede in der Häufigkeit von Sepsis und septischem Schock beruhen dabei vermutlich auf einer unterschiedlichen Zusammensetzung des eingeschlossenen Patientenkollektivs. In den meisten vorliegenden Studien zu onkologischen Patienten wurde nicht zwischen allogener und autologer Transplantation unterschieden. Zudem beinhaltete das Patientenkollektiv vieler dieser Studien solide Tumore ohne Stammzelltransplantation, die aufgrund der fehlenden Neutropenie ein geringeres Risiko für Infektionen und Sepsis aufweisen (Moran et al. 2005, Lecuyer et al. 2007).

5.1.3. Lungenversagen mit respiratorischer Insuffizienz

In vorherigen Studien konnte nachgewiesen werden, dass eine respiratorische Insuffizienz mit einer Inzidenz von 39 % bis 86 % neben Sepsis und septischem Schock bei onkologischen Patienten der häufigste Grund für eine ICU-Aufnahme war (Lamia et al. 2006, Huynh et al. 2009, Boyaci et al. 2014, Cornish et al. 2016). Auch in dieser Studie stellte eine respiratorische Insuffizienz bei 7 Patienten (47 %) einen Hauptgrund für eine Aufnahme auf die Intensivstation dar.

Shimabukuro-Vornhagen et al. konnten zeigen, dass das Risiko eines akuten Lungenversagens bei Patienten mit hämatologischen Malignomen höher war als bei Patienten mit soliden Tumoren (Shimabukuro-Vornhagen et al. 2016). Insbesondere bei neutropenen Patienten und Patienten, die sich einer allogenen Stammzelltransplantation unterzogen, bestand ein sehr hohes Risiko für die Entwicklung eines akuten Lungenversagens (Chi et al. 2013, Benz et al. 2014).

Die Häufigkeit der respiratorischen Insuffizienz lag in dieser Studie mit 47 % höher als in der vergleichbaren Studie von Kerhuel et al., in der sie bei 26 % der Patienten den Grund für eine ICU-Aufnahme darstellte (Kerhuel et al. 2015). Dies könnte an der unterschiedlichen Zusammensetzung des Patientenkollektivs liegen. In die Studie von Kerhuel et al. wurden vorwiegend junge Lymphom-Patienten mit wenig

Begleiterkrankungen und gutem Performance-Status eingeschlossen, wohingegen das Patientenkollektiv dieser Studie neben Lymphom- und Keimzelltumorpatienten auch einen Großteil älterer Myelom-Patienten beinhaltete.

In der Studie von Boyaci et al. hingegen war die Inzidenz der respiratorischen Insuffizienz mit 87 % deutlich höher als in dieser Studie und in den meisten Studien über onkologisch erkrankte Patienten auf Intensivstationen. Auch hier könnte die Zusammensetzung des Patientenkollektivs Einfluss auf die Inzidenz gehabt haben, da das Patientenkollektiv viele Patienten mit rezidivierenden akuten Leukämien beinhaltete. Diese haben ein höheres Risiko für Komplikationen und insgesamt eine schlechtere Prognose (Yeo et al. 2012, Boyaci et al. 2014).

5.1.4. Infektionen und Erregerspektrum

Infektionen stellen bei onkologischen Patienten die häufigsten Ursachen für ein akutes Lungenversagen dar. 65 % der Fälle mit akutem Lungenversagen sind bei onkologischen Patienten auf Infektionen zurückzuführen (Azoulay et al. 2014).

In dieser Studie konnte eine Pneumonie bei 8 intensivpflichtigen Patienten (53 %) festgestellt werden. Sie war damit die häufigste Infektion, die zu einer Aufnahme auf die Intensivstation führte. In der Studie von Kerhuel et al., welche im Studiendesign dieser Arbeit ähnelt und ebenfalls ausschließlich die Verläufe von autolog transplantierten Patienten untersucht, stellten Pneumonien mit 33 % ebenso einen Großteil der Infektionen dar (Kerhuel et al. 2015).

Ein weiterer Infektfokus war in der Arbeit von Kerhuel et al. die neutropene Enterokolitis, welche im Patientenkollektiv dieser Arbeit nicht auftrat (Kerhuel et al. 2015). Hier ist anzunehmen, dass die neutropene Enterokolitis vor allem im Rahmen der Hochdosischemotherapie-Protokolle von Lymphom-Patienten auftrat, die in dem Patientenkollektiv dieser Arbeit nur in geringer Anzahl vertreten waren. Bei dem überwiegenden Anteil der septischen Verläufe lag in dieser Arbeit eine respiratorische Genese vor (n = 8, 53 %). Dies stimmt mit den Ergebnissen anderer Arbeiten überein, in denen ebenso überwiegend ein pulmonaler Fokus nachgewiesen werden konnte (Taccone et al. 2009, Torres et al. 2015).

Wenig überraschend handelte es sich in dieser Studie ausschließlich um nosokomiale Pneumonien, da die Patienten nach Hochdosischemotherapie zeitnah direkt von der onkologischen Station auf die Intensivstation verlegt wurden.

Mikrobiologisch konnten vorwiegend grampositive Bakterien mit einer hohen Anzahl von oropharyngealen (koagulasenegative Staphylokokken) und intestinalen (Enterococcus species) Bakterien als verursachende Erreger der Infektionen in BAL und Blutkulturen nachgewiesen werden. In der mikrobiologischen Identifizierung zeigte sich, dass im Patientenkollektiv 1 mehr grampositive Blutstrominfektionen auftraten als im Kollektiv 2 (9 vs. 3). Die meisten dieser Infektionen wurden durch koagulasenegative Staphylokokken verursacht.

Diese Dominanz der grampositiven Bakterien wurde auch durch die Ergebnisse anderer Studien bestätigt und ist am ehesten auf die gestörte Schleimhautbarriere bei muköser Toxizität der Hochdosischemotherapie und auf die Verwendung von zentralen Venenkathetern zurückzuführen (Auner et al. 2002, Kerhuel et al. 2015). Bei Patienten im 1. Kollektiv wurden mehr multiresistente Keime während des Krankenhausaufenthalts (4 VRE, 2 multi-resistente gramnegative Bakterien) nachgewiesen im Vergleich zum 2. Patientkollektiv (1 VRE und 1 multi-resistentes gramnegatives Bakterium), die eine erweiterte antibiotische Therapie benötigten. Diese hohe Häufigkeit von multiresistenten Infektionen könnte mit einem schwereren Krankheitsverlauf assoziiert sein (Johnstone et al. 2018, Xie et al. 2020).

Interessanterweise waren Patienten, die innerhalb von 6 Monaten nach erfolgreicher Hochdosischemotherapie und Stammzelltransplantation auf die Intensivstation aufgenommen wurden, immer noch anfällig für eine schwere Pilzinfektion. Dieses erhöhte Risiko für Mykosen sollte demnach auch bedacht werden, wenn Patienten erst mehrere Monate nach erfolgter HDT und autologer Stammzelltransplantation auf die Intensivstation aufgenommen werden.

5.1.4. Weitere Komplikationen

Kardiale, neurologische und gastrointestinale Komplikationen traten bei hämatoonkologischen Patienten nach Stammzelltransplantation deutlich seltener auf als infektiöse Komplikationen und führten deshalb im Vergleich mit Sepsis und respiratorischer Insuffizienz seltener zu einer ICU-Aufnahme (Huynh et al. 2009, Boyaci et al. 2014).

Auch in dieser Studie war die Inzidenz dieser Komplikationen deutlich geringer verglichen mit septischem Schock und respiratorischer Insuffizienz. Im Gegensatz zu 7 Patienten (47 %) mit respiratorischer Insuffizienz und 12 Patienten (80 %) mit

Sepsis oder septischem Schock war nur bei einem Patienten (7 %) eine ventrikuläre Tachykardie mit Reanimation, bei einem Patienten (7 %) ein generalisierter epileptischer Anfall und bei einem weiteren Patienten (7 %) ein Ileus der Grund für eine ICU-Aufnahme.

5.2. Risikofaktoren für eine ICU-Aufnahme

Während die Gründe für eine ICU-Aufnahme sowie prognostische Faktoren hinsichtlich des Outcomes von onkologischen Patienten auf Intensivstationen gut bekannt sind, gibt es bisher wenig Daten zur Auswirkung von transplantationsspezifischen Faktoren, die zum Auftreten dieser Komplikationen beitragen und letztendlich somit Risikofaktoren für eine ICU-Aufnahme darstellen. Während es wenige Studien gibt, die sich mit den Risikofaktoren für eine ICU-Aufnahme von allogenen transplantierten Patienten beschäftigen (Benz et al. 2014), liegen nach aktuellem Wissensstand bisher keine vergleichbaren Studien für autolog transplantierte Patienten vor.

In dieser Arbeit stellten die Aplasiedauer, das Alter zum Zeitpunkt der Hochdosischemotherapie sowie der Charlson-Komorbiditätsindex unabhängige Risikofaktoren für eine Intensivaufnahme dar und sollen im Folgenden näher beleuchtet werden.

5.2.1. Aplasiedauer als Risikofaktor

Im Gegensatz zu signifikant höheren Überlebensraten bei kompletter oder partieller Remission der Tumorerkrankung, einer geringeren Anzahl von Komorbiditäten sowie einem guten Performance-Status konnte bisher kein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Vorhandensein einer Neutropenie und einem schlechteren Outcome nachgewiesen werden (Peigne et al. 2009, Azoulay et al. 2013). Neutropenie ist jedoch weiterhin ein wichtiger unabhängiger Risikofaktor für das Auftreten einer Sepsis oder eines septischen Schocks (Tolsma et al. 2014).

Dieser Zusammenhang kann durch die Erkenntnisse dieser Arbeit bestätigt werden. Von den Patienten, die direkt nach Hochdosischemotherapie und autologer Stammzelltransplantation auf die Intensivstation kamen, lagen die Leukozytenzahlen von fast allen Patienten (n = 12, 80 %) im aplastischen Bereich. 12 Patienten (80 %) dieses Kollektivs entwickelten eine Infektion, die in 10 Fällen

(67 %) einen septischen Verlauf nahm und in 2 Fällen (13 %) zu einem septischen Schock führte.

In der eigenen Untersuchung konnte die Dauer einer Aplasie nicht direkt mit einer höheren Mortalität und einem schlechteren Outcome assoziiert werden, jedoch stellte eine längere aplastische Phase einen unabhängigen Risikofaktor für eine ICU-Aufnahme dar (OR: 1,37; CI: 1,07-1,75; $p = 0,013$). Die mediane Dauer der Aplasie lag bei Patienten, die transplantationsassoziiert auf die Intensivstation aufgenommen wurden bei 7 Tagen (IQR 6-8).

Passend zu diesem Ergebnis konnte eine Studie von Bouteloup et al. aus dem Jahr 2017 durch Metaanalyse von Studien der Jahre 2005 bis 2015 zeigen, dass eine Neutropenie mit einem 10 % höheren Mortalitätsrisiko bei kritisch erkrankten Patienten verbunden ist. Allerdings lag keine signifikante Korrelation zwischen dem Ausmaß der Neutropenie und dem Mortalitätsrisiko vor, sodass eine Neutropenie nicht als ausschlaggebendes Kriterium für die Entscheidung gegen eine ICU-Aufnahme herangezogen werden konnte (Bouteloup et al. 2017).

Auch die Verfügbarkeiten von modernen Breitspektrumantibiotika sowie des Wachstumsfaktors G-CSF bewirken, dass die Neutropenie als alleiniger prognostischer Faktor an Bedeutung verloren hat (Mokart et al. 2015). Zusammenfassend kann eine Neutropenie zu einem schlechteren Outcome von autolog transplantierten Patienten auf der Intensivstation beitragen. Eine Signifikanz als alleiniger prognostischer Faktor für ein schlechteres Outcome konnte jedoch in bisherigen Studien nicht bestätigt werden (Azoulay et al. 2013, Azoulay et al. 2014). Bei der Entscheidung für oder gegen eine ICU-Aufnahme sollten somit weitere prognostische Faktoren betrachtet werden.

5.2.2. Alter als Risikofaktor

Neben der Dauer der Aplasie war ein höheres Alter zum Zeitpunkt der Hochdosischemotherapie mit einem p-Wert von 0,043 (OR: 1,05; CI: 1,00-1,09) ein signifikant unabhängiger Risikofaktor für eine Aufnahme auf die Intensivstation.

Wie zuvor beschrieben gibt es bisher wenige Studien, die das Alter von onkologischen Patienten als Risikofaktor für eine ICU-Aufnahme untersucht haben. Hinsichtlich des Einflusses als Prognosefaktor konnten Soares et al. jedoch feststellen, dass ein höheres Alter mit einer erhöhten Mortalität in den ersten 6 Monaten nach ICU-Behandlung assoziiert ist. Wie erwartet waren die Häufigkeit und

der Schweregrad von Komorbiditäten in dieser Gruppe höher (Soares et al. 2006, Soares et al. 2010). Relativierend muss ergänzt werden, dass die Mortalität der älteren Patienten zum Großteil auch von dem Aktivitätsstatus der Tumorerkrankung sowie von dem Schweregrad des Organversagens abhing. Somit folgerten Soares et al., dass ältere Tumorpatienten abhängig von der Art und Aktivität der Tumorerkrankung sowie dem Vorliegen von Komorbiditäten in einzelnen Fällen dennoch erheblich von einer intensivmedizinischen Behandlung profitieren können. Da in die Studie von Soares et al. vorwiegend Patienten mit soliden Tumoren und keine Patienten nach Stammzelltransplantation eingeschlossen waren, ist eine weitergehende Datenerhebung erforderlich um zu ermitteln, inwieweit das Alter bei autolog transplantierten Patienten ein Risiko für die Entwicklung von Komplikationen darstellt.

5.2.3. Komorbidität als Risikofaktor

Patienten, bei denen aufgrund einer onkologischen Erkrankung eine autologe Stammzelltransplantation durchgeführt wird, haben oft multiple Begleiterkrankungen.

Im Rahmen dieser Arbeit war der Charlson-Komorbiditätsindex ein unabhängiger Risikofaktor für eine ICU-Aufnahme (OR: 1,64; CI: 1,20-2,30; $p = 0,002$).

Ein alleiniger Zusammenhang zwischen höherem Charlson-Komorbiditätsindex und höherem Risiko einer ICU-Aufnahme muss jedoch kritisch gesehen werden, weil im eigenen Patientenkollektiv bei vielen jüngeren Patienten ein Keimzelltumor vorlag. Somit führte bereits das alleinige Vorliegen dieser Tumoridentität zu einem hohen Index-Wert, da das Vorhandensein eines soliden Tumors im Charlson-Komorbiditätsindex mit 6 Punkten bewertet wird.

Auch wenn ein höheres Alter, eine längere Aplasiedauer und ein höherer Wert im Charlson-Komorbiditätsindex mit einer höheren Wahrscheinlichkeit für eine ICU-Aufnahme korrelieren können, sollten im klinischen Kontext weitere Faktoren bedacht werden, um das Risiko einer ICU-Aufnahme möglichst früh vorhersagen zu können. Dadurch könnte die Aufnahme von kritisch kranken onkologischen Patienten auf die Intensivstation zeitnaher realisiert und somit das Outcome verbessert werden (Schellongowski et al. 2011, de Montmollin et al. 2013).

5.3. Prognostische Faktoren

Wichtige signifikante prognostische Faktoren für das Überleben auf der Intensivstation waren in dieser Studie der pH-Wert ($p = 0,021$), der p_aO_2 in der arteriellen Blutgasanalyse ($p = 0,047$) und die partielle Thromboplastinzeit ($p = 0,039$) zum Aufnahmezeitpunkt auf der Intensivstation. Diese Parameter sind kennzeichnend für den Beginn eines septischen Geschehens im Rahmen einer Infektion, welches bei autolog transplantierten Patienten der Hauptgrund für eine Aufnahme auf die Intensivstation ist. Somit ist es prognostisch bedeutsam, Patienten nach autologer Transplantation bei Veränderungen dieser Werte möglichst zügig intensivmedizinisch zu behandeln, um auf diese Weise die Überlebenschance dieser Patienten zu erhöhen.

Signifikante Parameter für das Überleben auf der Intensivstation waren auch die Werte der Glasgow Coma Scale (GCS) ($p = 0,006$) und des TISS ($p = 0,032$) zum Aufnahmezeitpunkt auf der Intensivstation. Die Glasgow Coma Scale stellt ein insbesondere klinisch gut anwendbares und auch auf den peripheren onkologischen Stationen allgemein bekanntes Scoring-System zur Einschätzung der Vigilanz dar und kann somit zur Beurteilung der Intensivpflichtigkeit bei onkologischen Patienten beitragen. Nicht verwunderlich war der GCS-Wert jedoch nach Einleitung der intensivmedizinischen Maßnahmen nicht mehr signifikant für das Überleben, da die Patienten bereits größtenteils im Rahmen von Intubation und Beatmung sediert und narkotisiert waren.

Patienten, die direkt behandlungsassoziiert nach ihrer Hochdosischemotherapie und anschließender autologer Stammzelltransplantation auf die ICU aufgenommen wurden, hatten einen statistisch signifikant höheren SOFA-Score verglichen mit den Patienten im Kollektiv 2, die erst innerhalb von 6 Monaten nach HDT und autologer Stammzelltransplantation aufgenommen wurden ($p = 0,001$). Ein höherer SOFA-Score korrelierte mit mehr erforderlichen intensivmedizinischen Maßnahmen wie invasiver Beatmung (53 % in Patientenkollektiv 1 vs. 6 % in Kollektiv 2), Einsatz von Vasopressoren (67 % vs. 35 %) und Dialyse (33 % vs. 6 %). Dies zeigt, dass etablierte ICU-Scores auch zuverlässig bei onkologischen Patienten angewendet werden können (Sawicka et al. 2014).

Des Weiteren hatten Patienten im Kollektiv 1 nicht nur einen statistisch signifikant längeren Aufenthalt auf der Intensivstation ($p = 0,0004$), sondern auch einen längeren stationären Aufenthalt im Krankenhaus ($p = 0,0001$). Nur 26 % der

Patienten, die unmittelbar behandlungsassoziiert nach Hochdosischemotherapie und autologer Stammzelltransplantation auf die ICU aufgenommen wurden, starben aufgrund eines Tumorprogresses innerhalb von 365 Tagen. Dies zeigt, dass die Entscheidung für eine ICU-Aufnahme nur anhand des zu dem Zeitpunkt bestehenden Gesundheitszustandes getroffen und nicht von der Schwere der Tumorerkrankung oder dem voraussichtlichen 1-Jahres-Überleben in dieser Patientengruppe beeinflusst werden sollte (McGrath et al. 2010).

Auch in dem Consensus Statement von Kiehl et al. konnte gezeigt werden, dass onkologische Patienten eindeutig von einer ICU-Aufnahme profitieren. Daher ist es notwendig, die ICU-Aufnahmekriterien für onkologische Patienten zu überdenken und neue Strategien für die intensivmedizinische Behandlung dieser Patientengruppe zu entwickeln (Kiehl et al. 2018).

Aufgrund des kleinen Patientenkollektivs in dieser Studie sind weitere größere Studien erforderlich, um die Ergebnisse zu bestätigen und weitere prognostische Faktoren für das Outcome dieser Patientengruppe zu ermitteln.

5.4. Therapieverlauf und Mortalität

Daten über das Outcome von kritisch kranken Patienten nach Hochdosischemotherapie und autologer Stammzelltransplantation sind rar.

Der Fokus der meisten vorherigen Studien lag bisher auf onkologischen Patienten im Allgemeinen (sowohl solide als auch hämatoonkologische Tumoren), auf den Krankheitsverläufen von allogenen stammzelltransplantierten Patienten oder das Studienkollektiv beinhaltete sowohl allogene als auch autolog stammzelltransplantierte Patienten.

In dieser Studie wurden 15 der autolog transplantierten Patienten (6 %) aufgrund von Komplikationen auf die Intensivstation verlegt. 3 dieser Patienten (20 %) verstarben auf der Intensivstation. Von den 12 Patienten (80 %), die lebend von der Intensivstation entlassen werden konnten, war die Hälfte (n = 6, 50 %) nach 12 Monaten am Leben. Alle Behandlungsgruppen, abgesehen von der Subgruppe, die Sarkome und heterogene Tumoridentitäten beinhaltete, erreichten nicht ihr medianes Überleben im gesamten Beobachtungszeitraum von 8 Jahren. Somit lässt sich ein längeres Überleben nach intensivmedizinischer Therapie bei diesen Patienten nachweisen (Larche et al. 2003).

Die Behandlungsgruppe der Sarkome und seltenen Tumoridentitäten hatte die schlechteste Prognose mit einem medianen Überleben von nur 167 Tagen. Dadurch wird ersichtlich, dass es weiterhin keine prognostisch aussichtsreichen kurativen Behandlungsoptionen für Sarkome gibt (Potter et al. 1985, Crews et al. 2004).

Die ICU-Mortalität von 20 % war hiermit auch deutlich geringer als in anderen Studien, die auch allogene transplantierte Patienten beinhalteten. In Studien über allogene Stammzelltransplantationen wurden mit 18 % mehr als doppelt so viele Patienten intensivpflichtig (Jackson et al. 1998) und die ICU-Mortalität war mit 50 % bis 69 % deutlich höher (Lamia et al. 2006, Huynh et al. 2009, Boyaci et al. 2014, Galindo-Becerra et al. 2015). Auch das 1-Jahres-Überleben war mit 15 % bis 19 % in dieser Patientengruppe deutlich geringer (Bayraktar et al. 2013, Townsend et al. 2013, Escobar et al. 2015). Die Gründe hierfür liegen wahrscheinlich in der Prozedur der allogenen Transplantation. Das Immunsystem ist durch eine allogene Transplantation mit prolongierter Neutropenie sowie Verabreichung von Steroiden zur Vorbeugung und Therapie von akuter oder chronischer GvHD wesentlich mehr supprimiert als im Rahmen einer autologen Stammzelltransplantation (Kerhuel et al. 2015). Daraus resultiert ein erhöhtes Risiko für Infektionen und andere Komplikationen, welche wiederum zu höheren ICU-Aufnahmeraten sowie einer erhöhten ICU-Mortalität führen können.

Im Vergleich mit den Mortalitätsraten von hämatologischen Patienten weisen Patienten mit soliden Tumoren in den meisten Studien eine deutlich niedrigere ICU-Mortalitätsrate auf (Oeyen et al. 2013). Diese niedrige Mortalitätsrate in Studien, deren Patientenkollektiv solide Tumore beinhaltet, liegt weniger an der Tumorart an sich, sondern mehr an der ICU-Aufnahme zur postoperativen Überwachung nach geplanter operativer Versorgung. Diese Patienten haben generell eine gute Prognose mit einer geringeren ICU- und Krankenhausmortalität (Bos et al. 2013). Selbst die Patienten, die aufgrund postoperativer Komplikationen von der peripheren Station zurück auf die ICU verlegt werden müssen, haben ein geringes Mortalitätsrisiko (Bos et al. 2012). Patienten mit soliden Tumoren, die wegen infektiösen Komplikationen intensivpflichtig wurden, haben wiederum ein deutlich höheres Mortalitätsrisiko als Patienten nach chirurgischer Behandlung (Soares et al. 2010).

Diese Unterschiede werden auch durch die Ergebnisse dieser Arbeit gestützt. Im Patientenkollektiv 2 war der Anteil an soliden Keimzelltumoren mit 16 Patienten (52 %) deutlich höher als im Patientenkollektiv 1 (n = 2, 13 %). Die 31 Patienten des 2. Kollektivs wurden im Gegensatz zu den Patienten im Kollektiv 1 vorwiegend elektiv nach postoperativen Tumorresektionen (n = 19, 61 %) zur Überwachung auf die Intensivstation aufgenommen. Mit einem verstorbenen Patienten auf der Intensivstation (3 %) sowie 8 verstorbenen Patienten (26 %) nach 12 Monaten war die Mortalität dieser Patienten deutlich geringer als im 1. Patientenkollektiv.

Die Komplikations- und Mortalitätsraten der Patienten, die in dieser Studie aufgrund von direkt transplantationsassoziierten Komplikationen auf die Intensivstation verlegt wurden, können am besten mit 3 ähnlichen Studien, die ebenso die Verläufe von autolog transplantierten Patienten auf ICU thematisieren, verglichen werden.

In einer Studie von Khassawneh et al. lag die Mortalität von 78 autolog transplantierten Patienten mit Notwendigkeit einer invasiven Beatmung auf ICU bei 74 %. In der Studie von Trinkaus et al. konnte eine ICU-Aufnahmerate von 3,3 % innerhalb von 100 Tagen nach autologer Stammzelltransplantation sowie eine Mortalitätsrate von 38 % festgestellt werden. Die ICU-Mortalität in dieser Arbeit (20 %) ist vergleichbar mit der Mortalitätsrate von 18,5 % in der Studie von Kerhuel et al. und deutlich geringer als in den Studien von Khassawneh et al. sowie Trinkaus et al. (Khawassawneh et al. 2002, Trinkaus et al. 2009, Kerhuel et al. 2015). Dies könnte an der geringeren Intubationsrate in dieser Studie im Vergleich zu derjenigen in der Arbeit von Khassawneh et al. liegen (53 % in dieser Studie vs. 100 % in der Studie von Khassawneh et al. 2002). In vielen vorherigen Studien über onkologische Patienten auf ICU konnte gezeigt werden, dass eine mechanische Ventilation signifikant mit einer schlechteren Prognose und höheren Mortalitätsrate assoziiert ist (Moran et al. 2005, Huynh et al. 2009, Yeo et al. 2012).

Weiterhin war der Anteil der Patienten mit Multiplem Myelom und Amyloidose in den Studien von Khawassawneh et al. sowie Trinkaus et al. mit mehr als 60 % bis 80 % des Patientenkollektivs höher als in dieser Studie (48 %) und in der Studie von Kerhuel et al. (n = 0, 0 %) (Khawassawneh et al. 2002, Trinkaus et al. 2009, Kerhuel et al. 2015). Es konnte nachgewiesen werden, dass zwar die Tumorart keinen Einfluss auf das Kurzzeitüberleben von Tumorpatienten auf ICU hat (Soares et al. 2008, McGrath et al. 2010), hingegen die Komorbidität und das Alter jedoch diesbezüglich einen wesentlichen Einfluss ausüben (Soares et al. 2006, Soares et

al. 2010, Wildes et al. 2008). Das Vorliegen vieler Komorbiditäten bei vorwiegend älteren Patienten mit Multiplen Myelomen könnte auf diese Weise zu einer höheren Mortalität in der Studie von Khawassawneh et al. sowie Trinkaus et al. geführt haben. Dennoch konnte in dieser Studie nachgewiesen werden, dass Patienten mit einem Multiplen Myelom seltener als Patienten mit einem NHL Komplikationen entwickelten, die eine Intensivaufnahme erforderlich machten. Hier wäre eine weitere Datenerhebung sinnvoll, um das Ausmaß von Komplikationen nach HDT und autologer Stammzelltransplantation in Bezug auf die einzelnen Tumoridentitäten zu beschreiben.

Zusammenfassend konnte sowohl in der Studie von Kerhuel et al. als auch in dieser Studie gezeigt werden, dass eine Hochdosischemotherapie mit nachfolgender autologer Stammzelltransplantation in einem spezialisierten Zentrum ein sicheres Verfahren mit einer niedrigen Komplikationsrate darstellt (Kerhuel et al. 2015). Eine intensivmedizinische Behandlung ist zumeist aufgrund von infektiösen Komplikationen erforderlich und verbessert nachweislich das 1-Jahres-Überleben.

6. Zusammenfassung

Eine Hochdosischemotherapie (HDT) mit anschließender autologer peripherer Blutstammzelltransplantation (Auto-PBSCT) ist eine kurative Behandlungsmethode für mehrere Tumorarten. Potenziell letale Komplikationen von HDT und Auto-PBSCT sind neutropene Sepsis und andere Infektionen. Während viel über die Behandlung von Patienten mit allogener Stammzelltransplantation auf der Intensivstation (ICU) bekannt ist, sind Daten zu Inzidenz, klinischem Verlauf sowie Outcome kritisch erkrankter Patienten nach Hochdosischemotherapie und autologer Stammzelltransplantation weniger gut untersucht. Es wurden Daten von 256 Patienten mit verschiedenen Tumorentitäten (122 Multiple Myelome, 49 Non-Hodgkin-Lymphome, 48 Keimzelltumoren, 8 Hodgkin-Lymphome, 18 ZNS-Lymphome und 11 verschiedene Tumortypen einschließlich Sarkome) untersucht, die nach HDT und Auto-PBSCT an einem Universitätsklinikum in den Jahren zwischen 2008 und 2014 behandelt wurden.

Die 256 Patienten waren im Durchschnitt 56 Jahre (IQR 45-64) alt und 67 % der Patienten waren männlich. Von 256 Patienten lebten 228 (89 %) nach einem Jahr und 15 Patienten (6 %) mussten direkt transplantationsassoziiert im Anschluss an die autologe Stammzelltransplantation auf der Intensivstation behandelt werden. Der Hauptgrund für die ICU-Aufnahme war eine Sepsis mit septischem Schock ($n = 12$, 80 %), wobei der primäre Infektfokus im Bereich der Atemwege lag ($n = 8$, 53 %). 12 Patienten (80 %) überlebten ihren Aufenthalt auf der Intensivstation und 6 Patienten (40 %) lebten nach einem Jahr. Somit liegt die unmittelbar behandlungsassoziierte Mortalität bei 1,2 %. Unabhängige Risikofaktoren für die Notwendigkeit einer Behandlung auf der Intensivstation nach einer Auto-PBSCT waren das Alter (Odds Ratio (OR): 1,05; 95%-Konfidenzintervall (CI): 1,00-1,09; $p = 0,043$), die Aplasiedauer (OR: 1,37; CI: 1,07-1,75; $p = 0,013$) und der Charlson-Komorbiditätsindex (OR: 1,64; CI: 1,20-2,30; $p = 0,002$).

Zusammenfassend hat eine Hochdosischemotherapie mit autologer Stammzelltransplantation in einem erfahrenen onkologischem Zentrum eine geringe behandlungsassoziierte Mortalität. Eine intensivmedizinische Behandlung ist hauptsächlich in Folge von infektiösen Komplikationen erforderlich und verbessert nachweislich das 1-Jahres-Überleben der onkologischen Patienten nach Hochdosischemotherapie mit autologer Stammzelltransplantation.

7. Summary

High dose chemotherapy (HDT) followed by autologous peripheral blood stem cell transplantation (auto-PBSCT) is standard of care including a curative treatment option for several cancers. In general, life-threatening complications of this standardized treatment are rare and mainly caused by infections with or without concurrent neutropenia. While much is known about the management of patients with allogenic SCT at the intensive care unit (ICU), data regarding incidence, clinical impact and outcome of critical illness following auto-PBSCT is less reported.

256 consecutive patients with different cancer entities undergoing HDT and subsequent ASCT (122 with multiple myeloma, 49 with Non-Hodgkin lymphoma, 48 with germ cell tumours, 8 with Hodgkin lymphoma, 18 with CNS lymphoma and 11 with various cancers including sarcomas) were included at a tertiary referral centre. Median age of all patients was 56 years (IQR 45-64) and 67 % were male. 1-year survival was 89 % and 15 patients (6 %) required treatment at the ICU following HDT. The main reason of ICU admission was sepsis with septic shock (n = 12, 80 %) with the predominant focus being the respiratory tract (n = 8, 53 %). 3 patients died, 12 recovered from the severe complication and 6 (40 %) were alive at one year, resulting in an immediate treatment-related mortality of 1,2 %. Independent risk factors for ICU admission were age (odds ratio (OR): 1,05; 95 %-confidence interval (CI): 1,00-1,09; p = 0,043), duration of aplasia (OR: 1,37; CI: 1,07-1,75; p = 0,013) and Charlson comorbidity score (OR: 1,64; CI: 1,20-2,30; p = 0,002).

HDT followed by ASCT performed at an experienced centre is in general associated with a low risk for treatment related mortality. ICU-treatment is warranted mainly due to infectious complications and has a strong positive impact on 1-year-survival.

8. Abkürzungsverzeichnis

aaIPI	Altersadjustierter Internationaler Prognostischer Index
AD	Adriamycin, Dexamethason
ALT	Alanin-Aminotransferase
AML	Akute myeloische Leukämie
ARDS	Akutes Lungenversagen (engl. Acute Respiratory Distress Syndrome)
AST	Aspartat-Aminotransferase
AUC	engl. Area Under the Curve
Auto-	Autologe periphere Blutstammzelltransplantation (engl.
PBSCT	Autologous Peripheral Blood Stem Cell Transplantation)
bA	Bei Aufnahme (auf die Intensivstation)
BAL	Bronchoalveoläre Lavage
BEAM	Bis-Chloroethyl-Nitroso-Urea (BCNU/Carmustin), Etoposid, Cytarabin, Melphalan
BEACOPP	Cyclophosphamid, Etoposid, Adriamycin, Procarbazin, Vincristin, Bleomycin, Prednisolon
BNP	B-Typ-natriuretisches Peptid (engl. Brain Natriuretic Peptide)
CAP	Ambulant erworbene Pneumonie (engl. Community-Acquired Pneumonia)
CE	Carboplatin, Etoposid
CHOP	Cyclophosphamid, Hydroxydaunorubicin, Vincristin
CO	Klinische Option (engl. Clinical Option)
CR	Komplette Remission (engl. Complete Remission)
CRP	C-reaktives Protein
DAG-HSZT	Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Hämatopoetische Stammzelltransplantation und Zelluläre Therapie e. V.
DHAP	Rituximab, Dexamethason, Cytarabin, Cisplatin
DLBCL	Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom (engl. Diffuse Large B-Cell Lymphoma)
DSMO	Dimethylsulfoxid
EBMT	European Group for Blood and Bone Marrow Transplantation
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group

ESBL	Extended-Spectrum-Beta-Laktamase
EVD	Externe Ventrikeldrainage
F _i O ₂	Inspiratorische Sauerstofffraktion
GCS	engl. Glasgow Coma Scale
G-CSF	Granulozyten-Kolonie-stimulierender Faktor (engl. Granulocyte-Colony Stimulating Factor)
GGT	Gamma-Glutamyl-Transferase
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
GM-CSF	Granulozyten-Makrophagen-Kolonie-stimulierender Faktor (engl. Granulocyte-Macrophage-Colony Stimulating Factor)
GOT	Glutamat-Oxalacetat-Transaminase
GPT	Glutamat-Pyruvat-Transaminase
GvHD	engl. Graft-versus-Host-Disease
HAP	Nosokomial erworbene Pneumonie (engl. Hospital-Acquired Pneumonia)
Hb	Hämoglobin
HDT	Hochdosischemotherapie
HF	Herzfrequenz
Hkt	Hämatokrit
HSOS	engl. Hepatic-Sinusoidal-Obstruction-Syndrome
HSV	Herpes-simplex-Virus
ICE	Ifosfamid, Carboplatin, Etoposid
ICU	Intensivstation (engl. Intensive Care Unit)
ICM	engl. Integrated Care Manager
IELSG	International Extranodal Lymphoma Study Group
INR	engl. International Normalized Ratio
IQR	Interquartilsabstand (engl. Interquartile Range)
ITN	Intubationsnarkose
JACIE	Joint Accreditation Committee ISH-EBMT
KZT	Keimzelltumor
LDH	Laktatdehydrogenase
MAP	Arterieller Mitteldruck (engl. Mean Arterial Pressure)
MCV	Mittleres korpuskuläres Volumen (engl. Mean Corpuscular Volume)

MDS	Myelodysplastisches Syndrom
MOV	Multiorganversagen
MRSA	Methicillin-resistenter Staphylokokkus aureus
n	Anzahl
NA	Nicht anwendbar
NE	Nicht empfohlen
NHL	Non-Hodgkin-Lymphom
NIV	Nichtinvasive Beatmung (engl. Non-Invasive Ventilation)
ns	Nicht signifikant
NYHA	New York Heart Association
OE	Unter Evaluation (engl. Ongoing Evaluation)
p _a CO ₂	Arterieller Kohlendioxidpartialdruck
p _a O ₂	Arterieller Sauerstoffpartialdruck
PCT	Procalcitonin
PD	engl. Progressive Disease
PEB	Cisplatin, Etoposid, Bleomycin
PEI	Cisplatin, Etoposid, Ifosfamid
PR	Partielle Remission (engl. Partial Remission)
PTT	Partielle Thromboplastinzeit (engl. Partial Thromboplastin Time)
RAD	Lenalidomid, Adriamycin, Dexamethason
R-CHOP	Rituximab, Cyclophosphamid, Hydroxydaunorubicin, Vincristin
R-ICE	Rituximab, Ifosfamid, Carboplatin, Etoposid
ROC	Grenzwertoptimierungskurve (engl. Receiver Operating Characteristic)
RRT	Nierenersatztherapie (engl. Renal Replacement Therapy)
S	Standardindikation
saO ₂	Periphere Sauerstoffsättigung
SAPS	engl. Simplified Acute Physiology Score
SD	Stabile Erkrankung (engl. Stable Disease)
SOFA	engl. Sequential Organ Failure Assessment
TIP	Paclitaxel, Ifosfamid, Cisplatin
TISS	engl. Therapeutic Intervention Scoring System
TRALI	Transfusionsassoziierte akute Lungeninsuffizienz (engl. Transfusion Related Acute Lung Injury)

UKE	Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf
VAI	Vincristin, Actinomycin D, Ifosfamid
VCD	Bortezomib, Cyclophosphamid, Dexamethason
VD	Bortezomib, Dexamethason
VIP	Vinblastin, Ifosfamid, Cisplatin
VRE	Vancomycin-resistenter Enterococcus
vs.	Versus
VT	Ventrikuläre Tachykardie
ZNS	Zentrales Nervensystem

9. Literaturverzeichnis

Adra, N., Abonour, R., Althouse, S. K., Albany, C., Hanna, N. H. & Einhorn, L. H. (2017). "High-Dose Chemotherapy and Autologous Peripheral-Blood Stem-Cell Transplantation for Relapsed Metastatic Germ Cell Tumors: The Indiana University Experience." *J Clin Oncol* 35(10): 1096-1102.

Afessa, B., Tefferi, A., Hoagland, H. C., Letendre, L. & Peters, S. G. (1992). "Outcome of recipients of bone marrow transplants who require intensive-care unit support." *Mayo Clin Proc* 67(2): 117-122.

Alexander, T., Arnold, R., Blank, N., Blau, I., Borchmann, P., Bornhäuser, M., Dreger, P., Dreyling, M., Einsele, H., Engelhardt, M., Glass, B., Goldschmidt, H., Gramatzki, M., Hänel, M., Hasselblatt, P., Hegenbart, U., Henes, J., Heesen, C., Hübel, K., Illerhaus, G., Jarisch, A. Jost, E., Kiese, M., Koenecke, C., Kröger, N., Lang, P., Lorch, A., Metzner, B., Müller, L. P., Oing, C., Schlegel, P.-G., Salwender, H., Schönland, S, Straka, C., Wagner-Drouet, E.-M., Worel, N., Wuchter, P. & Wulf, G., DAG-HSZT e.V. (2019). "Leitlinien zur autologen Stammzelltransplantation von der Deutschen Arbeitsgemeinschaft für Hämatopoetische Stammzelltransplantation und Zelluläre Therapie e. V." URL: https://www.dag-kbt.de/Leitlinie_zur_autologen_SCT.html (Stand: 24.01.2021, 15:00).

Al Hamed, R., Bazarbachi, A. H., Malard, F., Harousseau, J. L. & Mohty, M. (2019). "Current status of autologous stem cell transplantation for multiple myeloma." *Blood Cancer J* 9(4): 44.

Auner, H. W., Sill, H., Mulabecirovic, A., Linkesch, W. & Krause, R. (2002). "Infectious complications after autologous hematopoietic stem cell transplantation: comparison of patients with acute myeloid leukemia, malignant lymphoma, and multiple myeloma." *Ann Hematol* 81(7): 374-377.

Azoulay, E., Thiery, G., Chevret, S., Moreau, D., Darmon, M., Bergeron, A., Yang, K., Meignin, V., Ciroldi, M., Le Gall, J. R., Tazi, A. & Schlemmer, B. (2004). "The prognosis of acute respiratory failure in critically ill cancer patients." *Medicine (Baltimore)* 83(6): 360-370.

Azoulay, E., Soares, M., Darmon, M., Benoit, D., Pastores, S. & Afessa, B. (2011). "Intensive care of the cancer patient: recent achievements and remaining challenges." *Annals of Intensive Care* 1(5): 1-13.

Azoulay, E., Mokart, D., Pene, F., Lambert, J., Kouatchet, A., Mayaux, J., Vincent, F., Nyunga, M., Bruneel, F., Laisne, L. M., Rabbat, A., Lebert, C., Perez, P., Chaize, M., Renault, A., Meert, A. P., Benoit, D., Hamidfar, R., Jourdain, M., Darmon, M., Schlemmer, B., Chevret, S. & Lemiale, V. (2013). "Outcomes of critically ill patients with hematologic malignancies: prospective multicenter data from France and Belgium--a groupe de recherche respiratoire en reanimation onco-hematologique study." *J Clin Oncol* 31(22): 2810-2818.

Azoulay, E., Lemiale, V., Mokart, D., Pene, F., Kouatchet, A., Perez, P., Vincent, F., Mayaux, J., Benoit, D., Bruneel, F., Meert, A. P., Nyunga, M., Rabbat, A. & Darmon, M. (2014). "Acute respiratory distress syndrome in patients with malignancies." *Intensive Care Med* 40(8): 1106-1114.

Barr, R. D., Whang-Peng, J. & Perry, S. (1975). "Hemopoietic stem cells in human peripheral blood." *Science* 190(4211): 284-285.

Baynes, R. D., Hamm, C., Dansey, R., Klein, J., Cassells, L., Karanes, C., Abella, E. & Peters, W. P. (2000). "Bone marrow and peripheral blood hematopoietic stem cell transplantation: focus on autografting." *Clin Chem* 46(8 Pt 2): 1239-1251.

Bayraktar, U. D., Shpall, E. J., Liu, P., Ciurea, S. O., Rondon, G., de Lima, M., Cardenas-Turanzas, M., Price, K. J., Champlin, R. E. & Nates, J. L. (2013). "Hematopoietic cell transplantation-specific comorbidity index predicts inpatient mortality and survival in patients who received allogeneic transplantation admitted to the intensive care unit." *J Clin Oncol* 31(33): 4207-4214.

Benz, R., Schanz, U., Maggiorini, M., Seebach, J. D. & Stussi, G. (2014). "Risk factors for ICU admission and ICU survival after allogeneic hematopoietic SCT." *Bone Marrow Transplant* 49(1): 62-65.

Bertz, H., Auner, H. W., Weissinger, F., Salwender, H. J., Einsele, H., Egerer, G., Sandherr, M., Schuttrumpf, S., Sudhoff T. & Maschmeyer, G. (2003). "Antimicrobial therapy of febrile complications after high-dose chemo-/radiotherapy and autologous hematopoietic stem cell transplantation-guidelines of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Oncology (DGHO)." *Ann Hematol* 82 Suppl 2: S167-174.

Bos, M. M., de Keizer, N. F., Meynaar, I. A., Bakhshi-Raiez, F. & de Jonge, E. (2012). "Outcomes of cancer patients after unplanned admission to general intensive care units." *Acta Oncol* 51(7): 897-905.

Bos, M. M., Bakhshi-Raiez, F., Dekker, J. W., de Keizer, N. F. & de Jonge, E. (2013). "Outcomes of intensive care unit admissions after elective cancer surgery." *Eur J Surg Oncol* 39(6): 584-592.

Bos, M. M., Verburg, I. W., Dumaij, I., Stouthard, J., Nortier, J. W., Richel, D., van der Zwan, E. P., de Keizer, N. F. & de Jonge, E. (2015). "Intensive care admission of cancer patients: a comparative analysis." *Cancer Med* 4(7): 966-976.

Bouteloup, M., Perinel, S., Bourmaud, A., Azoulay, E., Mokart, D. & Darmon, M. (2017). "Outcomes in adult critically ill cancer patients with and without neutropenia: a systematic review and meta-analysis of the Groupe de Recherche en Reanimation Respiratoire du patient d'Onco-Hematologie (GRRR-OH)." *Oncotarget* 8(1): 1860-1870.

Boyaci, N., Aygencel, G., Turkoglu, M., Yegin, Z. A., Acar, K. & Sucak, G. T. (2014). "The intensive care management process in patients with hematopoietic stem cell transplantation and factors affecting their prognosis." *Hematology* 19(6): 338-345.

Brockelmann, P. J., Muller, H., Casasnovas, O., Hutchings, M., von Tresckow, B., Jurgens, M., McCall, S. J., Morschhauser, F., Fuchs, M., Borchmann, P., Moskowitz, C. H. & Engert, A. (2017). "Risk factors and a prognostic score for survival after autologous stem-cell transplantation for relapsed or refractory Hodgkin lymphoma." *Ann Oncol* 28(6): 1352-1358.

Brown, J. R., Yeckes, H., Friedberg, J. W., Neuberg, D., Kim, H., Nadler, L. M. & Freedman, A. S. (2005). "Increasing incidence of late second malignancies after conditioning with cyclophosphamide and total-body irradiation and autologous bone marrow transplantation for non-Hodgkin's lymphoma." *J Clin Oncol* 23(10): 2208-2214.

Casali, P. G., Bielack, S., Abecassis, N., Aro, H. T., Bauer, S., Biagini, R., Bonvalot, S., Boukovinas, I., Bovee, J., Brennan, B., Brodowicz, T., Broto, J. M., Brugieres, L., Buonadonna, A., De Alava, E., Dei Tos, A. P., Del Muro, X. G., Dileo, P., Dhooge, C., Eriksson, M., Fagioli, F., Fedenko, A., Ferraresi, V., Ferrari, A., Ferrari, S., Frezza, A. M., Gaspar, N., Gasperoni, S., Gelderblom, H., Gil, T., Grignani, G., Gronchi, A., Haas, R. L., Hassan, B., Hecker-Nolting, S., Hohenberger, P., Issels, R., Joensuu, H., Jones, R. L., Judson, I., Jutte, P., Kaal, S., Kager, L., Kasper, B., Kopeckova, K., Krakorova, D. A., Ladenstein, R., Le Cesne, A., Lugowska, I., Merimsky, O., Montemurro, M., Morland, B., Pantaleo, M. A., Piana, R., Picci, P., Piperno-Neumann, S., Pousa, A. L., Reichardt, P., Robinson, M. H., Rutkowski, P., Safwat, A. A., Schoffski, P., Sleijfer, S., Stacchiotti, S. Strauss, S. J., Sundby Hall, K., Unk, M., Van Coevorden, F., van der Graaf, W. T. A., Whelan, J., Wardelmann, E., Zaikova, O., Blay, J. Y., & Ern, E. (2018). "Bone sarcomas: ESMO-PaedCan-EURACAN Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up." *Ann Oncol* 29(Suppl 4): iv79-iv95.

Chi, A. K., Soubani, A. O., White, A. C. & Miller, K. B. (2013). "An update on pulmonary complications of hematopoietic stem cell transplantation." *Chest* 144(6): 1913-1922.

Child, J. A., Morgan, G. J., Davies, F. E., Owen, R. G., Bell, S. E., Hawkins, K., Brown, J., Drayson, M. T. & Selby, P. J. (2003). "High-dose chemotherapy with hematopoietic stem-cell rescue for multiple myeloma." *N Engl J Med* 348(19): 1875-1883.

Cornejo-Juarez, P., Vilar-Compte, D., Garcia-Horton, A., Lopez-Velazquez, M., Namendys-Silva, S. & Volkow-Fernandez, P. (2016). "Hospital-acquired infections at an oncological intensive care cancer unit: differences between solid and hematological cancer patients." *BMC Infect Dis* 16: 274.

Cornish, M., Butler, M. B. & Green, R. S. (2016). "Predictors of Poor Outcomes in Critically Ill Adults with Hematologic Malignancy." *Can Respir J* 2016: 9431385.

Crews, K. R., Liu, T., Rodriguez-Galindo, C., Tan, M., Meyer, W. H., Panetta, J. C. Link, M. P. & Daw, N. C. (2004). "High-dose methotrexate pharmacokinetics and outcome of children and young adults with osteosarcoma." *Cancer* 100(8): 1724-1733.

Darrington, D. L., Vose, J. M., Anderson, J. R., Bierman, P. J., Bishop, M. R., Chan, W. C., Morris, M. E., Reed, E. C., Sanger, W. G. & Tarantolo, S. R. (1994). "Incidence and characterization of secondary myelodysplastic syndrome and acute myelogenous leukemia following high-dose chemoradiotherapy and autologous stem-cell transplantation for lymphoid malignancies." *J Clin Oncol* 12(12): 2527-2534.

Davis, J. M., Rowley, S. D., Braine, H. G., Piantadosi, S. & Santos, G. W. (1990). "Clinical toxicity of cryopreserved bone marrow graft infusion." *Blood* 75(3): 781-786.

de Montmollin, E., Tandjaoui-Lambiotte, Y., Legrand, M., Lambert, J., Mokart, D., Kouatchet, A., Lemiale, V., Pene, F., Bruneel, F., Vincent, F., Mayaux, J., Chevret, S. & Azoulay, E. (2013). "Outcomes in critically ill cancer patients with septic shock of pulmonary origin." *Shock* 39(3): 250-254.

Dettenkofer, M., Ebner, W., Bertz, H., Babikir, R., Finke, J., Frank, U., Ruden, H. & Daschner, F. D. (2003). "Surveillance of nosocomial infections in adult recipients of allogeneic and autologous bone marrow and peripheral blood stem-cell transplantation." *Bone Marrow Transplant* 31(9): 795-801.

Devita Jr., V. T., Serpick, A. A. & Carbone, P. P. (1970). "Combination chemotherapy in the treatment of advanced Hodgkin's disease." *Ann Intern Med* 73(6): 881-895.

Dreyling, M., Lenz, G., Hoster, E., Van Hoof, A., Gisselbrecht, C., Schmits, R., Metzner, B., Truemper, L., Reiser, M., Steinhauer, H., Boiron, J. M., Boogaerts, M. A., Aldaoud, A., Silingardi, V., Kluin-Nelemans, H. C., Hasford, J., Parwaresch, R., Unterhalt, M. & Hiddemann, W. (2005). "Early consolidation by myeloablative radiochemotherapy followed by autologous stem cell transplantation in first remission significantly prolongs progression-free survival in mantle-cell lymphoma: results of a prospective randomized trial of the European MCL Network." *Blood* 105(7): 2677-2684.

Egol, A., Fromm, R., Guntupalli, K. K., Fitzpatrick, M., Kaufman, D., Nasraway, S., Ryon, D. & Zimmerman, J. (1999). "Guidelines for intensive care unit admission, discharge, and triage. Task Force of the American College of Critical Care Medicine, Society of Critical Care Medicine." *Crit Care Med* 27(3): 633-638.

Einhorn, L. H., Williams, S. D., Chamness, A., Brames, M. J., Perkins, S. M. & Abonour, R. (2007). "High-dose chemotherapy and stem-cell rescue for metastatic germ-cell tumors." *N Engl J Med* 357(4): 340-348.

Escobar, K., Rojas, P., Ernst, D., Bertin, P., Nervi, B., Jara, V., Garcia, M. J., Ocqueteau, M., Sarmiento, M. & Ramirez, P. (2015). "Admission of hematopoietic cell transplantation patients to the intensive care unit at the Pontificia Universidad Catolica de Chile Hospital." *Biol Blood Marrow Transplant* 21(1): 176-179.

Fankhauser, C. D., Sander, S., Roth, L., Beyer, J. & Hermanns, T. (2018). "Improved survival in metastatic germ-cell cancer." *Ann Oncol* 29(2): 347-351.

Feldman, D., Alliance for Clinical Trials in Oncology (2019). "Standard-Dose Combination Chemotherapy or High-Dose Combination Chemotherapy and Stem Cell Transplant in Treating Patients With Relapsed or Refractory Germ Cell Tumors." URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02375204#contacts> (Stand: 24.01.2021, 15:00).

Fisher, R., Dangoisse, C., Crichton, S., Whiteley, C., Camporota, L., Beale, R. & Ostermann, M. (2016). "Short-term and medium-term survival of critically ill patients with solid tumours admitted to the intensive care unit: a retrospective analysis." *BMJ Open* 6(10): e011363.

Forrest, D. L., Nevill, T. J., Naiman, S. C., Le, A., Brockington, D. A., Barnett, M. J., Lavoie, J. C., Nantel, S. H., Song, K. W., Shepherd, J. D., Sutherland, H. J., Toze, C. L., Davis, J. H. & Hogge, D. E. (2003). "Second malignancy following high-dose therapy and autologous stem cell transplantation: incidence and risk factor analysis." *Bone Marrow Transplant* 32(9): 915-923.

Freifeld, A. G., Bow, E. J., Sepkowitz, K. A., Boeckh, M. J., Ito, J. I., Mullen, C. A., Raad, I. I., Rolston, K. V., Young, J. A. & Wingard, J. R. (2011). "Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 update by the infectious diseases society of america." *Clin Infect Dis* 52(4): e56-93.

Friedberg, J. W., Neuberg, D., Stone, R. M., Alyea, E., Jallow, H., LaCasce, A., Mauch, P. M., Gribben, J. G., Ritz, J., Nadler, L. M., Soiffer, R. J. & Freedman, A. S. (1999). "Outcome in patients with myelodysplastic syndrome after autologous bone marrow transplantation for non-Hodgkin's lymphoma." *J Clin Oncol* 17(10): 3128-3135.

Galindo-Becerra, S., Labastida-Mercado, N., Rosales-Padron, J., Garcia-Chavez, J., Soto-Vega, E., Rivadeneyra-Espinoza, L., Leon-Pena, A. A., Fernandez-Lara, D., Dominguez-Cid, M., Anthon-Mendez, J., Arizpe-Bravo, D., Ruiz-Delgado, G. J. & Ruiz-Arguelles, G. J. (2015). "Outcome of Recipients of Hematopoietic Stem Cell Transplants Who Require Intensive Care Unit Support: A Single Institution Experience." *Acta Haematol* 134(2): 119-124.

Gisselbrecht, C., Glass, B., Mounier, N., Singh Gill, D., Linch, D. C., Trneny, M., Bosly, A., Ketterer, N., Shpilberg, O., Hagberg, H., Ma, D., Briere, J., Moskowitz, C. H. & Schmitz, N. (2010). "Salvage regimens with autologous transplantation for relapsed large B-cell lymphoma in the rituximab era." *J Clin Oncol* 28(27): 4184-4190.

Goldman, J. M., Catovsky, D., Hows, J., Spiers, A. S. & Galton, D. A. (1979). "Cryopreserved peripheral blood cells functioning as autografts in patients with chronic granulocytic leukaemia in transformation." *Br Med J* 1(6174): 1310-1313.

Goodman, J. W. & Hodgson, G. S. (1962). "Evidence for stem cells in the peripheral blood of mice." *Blood* 19: 702-714.

Goodman, L. S., Wintrobe, M. M., Dameshek, W., Goodman, M. J., Gilman, A. & McLennan, M. T. (1946). "Nitrogen mustard therapy; use of methyl-bis (beta-chloroethyl) amine hydrochloride and tris (beta-chloroethyl) amine hydrochloride for Hodgkin's disease, lymphosarcoma, leukemia and certain allied and miscellaneous disorders." *J Am Med Assoc.* 132: 126-32.

Hampshire, P. A., Pugh, R. & Hajimichael, P. (2014). "Outcomes for critically ill patients with haematological malignancies in specialist and non-specialist centres in the United Kingdom." *Journal of Cancer Therapeutics and Research* 3(1): 5.

Hartmann, O., Le Corroller, A. G., Blaise, D., Michon, J., Philip, I., Norol, F., Janvier, M., Pico, J. L., Baranzelli, M. C., Rubie, H., Coze, C., Pinna, A., Meresse, V. & Benhamou, E. (1997). "Peripheral blood stem cell and bone marrow transplantation for solid tumors and lymphomas: hematologic recovery and costs. A randomized, controlled trial." *Ann Intern Med* 126(8): 600-607.

Hill, Q. A., Kelly, R. J., Patalappa, C., Whittle, A. M., Scally, A. J., Hughes, A., Ashcroft, A. J. & Hill, A. (2012). "Survival of patients with hematological malignancy admitted to the intensive care unit: prognostic factors and outcome compared to unselected medical intensive care unit admissions, a parallel group study." *Leuk Lymphoma* 53(2): 282-288.

Hughes, W. T., Armstrong, D., Bodey, G. P., Bow, E. J., Brown, A. E., Calandra, T., Feld, R., Pizzo, P. A., Rolston, K. V., Shenep, J. L. & Young, L. S. (2002). "2002 guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer." *Clin Infect Dis* 34(6): 730-751.

Huynh, T. N., Weigt, S. S., Belperio, J. A., Territo, M. & Keane, M. P. (2009). "Outcome and prognostic indicators of patients with hematopoietic stem cell transplants admitted to the intensive care unit." *J Transplant* 2009: 917294.

Jackson, S. R., Tweeddale, M. G., Barnett, M. J., Spinelli, J. J., Sutherland, H. J., Reece, D. E., Klingemann, H. G., Nantel, S. H., Fung, H. C., Toze, C. L., Phillips, G. L. & Shepherd, J. D. (1998). "Admission of bone marrow transplant recipients to the intensive care unit: outcome, survival and prognostic factors." *Bone Marrow Transplant* 21(7): 697-704.

Johnson, M. P. & Ramphal, R. (1990). "Beta-lactam-resistant *Enterobacter* bacteremia in febrile neutropenic patients receiving monotherapy." *J Infect Dis* 162(4): 981-983.

Johnstone, J., Chen, C., Rosella, L., Adomako, K., Policarpio, M. E., Lam, F., Prematunge, C., Garber, G. & Ontario, V. R. E. I. (2018). "Patient- and hospital-level predictors of vancomycin-resistant *Enterococcus* (VRE) bacteremia in Ontario, Canada." *Am J Infect Control* 46(11): 1266-1271.

Jurinovic, V., Metzner, B., Pfreundschuh, M., Schmitz, N., Wandt, H., Keller, U., Dreger, P., Dreyling, M., Hiddemann, W., Unterhalt, M., Hoster, E. & Weigert, O. (2018). "Autologous Stem Cell Transplantation for Patients with Early Progression of Follicular Lymphoma: A Follow-Up Study of 2 Randomized Trials from the German Low Grade Lymphoma Study Group." *Biol Blood Marrow Transplant* 24(6): 1172-1179.

Kerhuel, L., Amorim, S., Azoulay, E., Thieblemont, C. & Canet, E. (2015). "Clinical features of life-threatening complications following autologous stem cell transplantation in patients with lymphoma." *Leuk Lymphoma* 56(11): 3090-3095.

Kessinger, A., Armitage, J. O., Landmark, J. D., Smith, D. M. & Weisenburger, D. D. (1988). "Autologous peripheral hematopoietic stem cell transplantation restores hematopoietic function following marrow ablative therapy." *Blood* 71(3): 723-727.

Khalil, M. A., Latif, H., Rehman, A., Kashif, W. U., Awan, S., Khalil, Z., Mushtaq, U., Ahmad, M., Khalil, M. A., Ranga Sami, M. & Tan, J. (2014). "Acute kidney injury in lymphoma: a single centre experience." *Int J Nephrol* 2014: 272961.

Khassawneh, B. Y., White Jr., P., Anaissie, E. J., Barlogie, B. & Hiller, F. C. (2002). "Outcome from mechanical ventilation after autologous peripheral blood stem cell transplantation." *Chest* 121(1): 185-188.

Kiehl, M. G., Beutel, G., Boll, B., Buchheidt, D., Forkert, R., Fuhrmann, V., Knobl, P., Kochanek, M., Kroschinsky, F., La Rosee, P., Liebrechts, T., Luck, C., Olgemoeller, U., Schalk, E., Shimabukuro-Vornhagen, A., Sperr, T. Staudinger, W. R., von Bergwelt Baidon, M., Wohlfarth, P., Zeremski, V., Schellongowski, P., Consensus of the German Society of Hematology and Medical Oncology (DGHO), Austrian Society of Hematology and Oncology (OeGHO), German Society for Medical Intensive Care Medicine and Emergency Medicine (DGIIN) & Austrian Society of Medical and General Intensive Care and Emergency Medicine (ÖGIAIN) (2018). "Consensus statement for cancer patients requiring intensive care support." *Ann Hematol* 97(7): 1271-1282.

Kim, J. S., Kim, K., Cheong, J. W., Min, Y. H., Suh, C., Kim, H., Jo, D. Y., Ryoo, H. M., Yoon, S. S. & Lee, J. H. (2009). "Complete remission status before autologous stem cell transplantation is an important prognostic factor in patients with multiple myeloma undergoing upfront single autologous transplantation." *Biol Blood Marrow Transplant* 15(4): 463-470.

Klinker, E. & Weissinger, F. (2004). "Autologe Stammzelltransplantation." *Bayerisches Ärzteblatt* 2: 118-120.

Kurnick, N. B., Montano, A. & Gerdes, J. C. (1958). "Preliminary observations on the treatment of postirradiation hematopoietic depression in man by the infusion of stored autogenous bone marrow." *Ann Int Med* 49: 973-986.

Lameire, N. H., Flombaum, C. D., Moreau, D. & Ronco, C. (2005). "Acute renal failure in cancer patients." *Ann Med* 37(1): 13-25.

Lamia, B., Hellot, M. F., Girault, C., Tamion, F., Dachraoui, F., Lenain, P. & Bonmarchand, G. (2006). "Changes in severity and organ failure scores as prognostic factors in onco-hematological malignancy patients admitted to the ICU." *Intensive Care Med* 32(10): 1560-1568.

Lamy, T., Drenou, B., Grulois, I., Leberre, C., Dauriac, C., Amiot, L., Godard, M., Fauchet, R. & LePrise, P. Y. (1994). "Improvement of hematologic recovery after high-dose intensification using peripheral blood progenitor cells (PBPC) mobilized by chemotherapy and GM-CSF." *Ann Hematol* 69(6): 297-302.

Larche, J., Azoulay, E., Fieux, F., Mesnard, L., Moreau, D., Thiery, G., Darmon, M., Le Gall, J. R. & Schlemmer, B. (2003). "Improved survival of critically ill cancer patients with septic shock." *Intensive Care Med* 29(10): 1688-1695.

Lecuyer, L., Chevret, S., Thiery, G., Darmon, M., Schlemmer, B. & Azoulay, E. (2007). "The ICU trial: a new admission policy for cancer patients requiring mechanical ventilation." *Crit Care Med* 35(3): 808-814.

Legrand, M., Max, A., Schlemmer, B., Azoulay, E. & Gachot, B. (2011). "The strategy of antibiotic use in critically ill neutropenic patients." *Ann Intensive Care* 1(1): 22.

Legriél, S., Marijon, H., Darmon, M., Lemiale, V., Bedos, J. P., Schlemmer B. & Azoulay, E. (2010). "Central neurological complications in critically ill patients with malignancies." *Intensive Care Med* 36(2): 232-240.

Link H., Kolb, H. J., Ebell, W., Hossfeld, D. K., Zander, A., Niethammer, D., Wandt, H., Grosse-Wilde, H. & Schaefer, U.W. (1997). "Die Transplantation hämatopoetischer Stammzellen Teil I: Definitionen, prinzipielle Anwendungsmöglichkeiten, Komplikationen." *Med Klin (Munich)* 1997; 92(8): 480–491.

Long, P. H. (1952). "Paul Ehrlich and modern chemotherapy." *Bull N Y Acad Med* 28(5): 344-346.

Lorch, A., Neubauer, A., Hackenthal, M., Dieing, A., Hartmann, J. T., Rick, O., Bokemeyer, C. & Beyer, J. (2010). "High-dose chemotherapy (HDCT) as second-salvage treatment in patients with multiple relapsed or refractory germ-cell tumors." *Ann Oncol* 21(4): 820-825.

Lorch, A., Bascoul-Mollevis, C., Kramar, A., Einhorn, L., Necchi, A., Massard, C., De Giorgi, U., Flechon, A., Margolin, K., Lotz, J. P., Germa-Lluch, J. R., Powles, T., Kollmannsberger, C. & Beyer, J. (2011). "Conventional-dose versus high-dose chemotherapy as first salvage treatment in male patients with metastatic germ cell tumors: evidence from a large international database." *J Clin Oncol* 29(16): 2178-2184.

Mahindra, A., Hari, P., Fraser, R., Fei, M., Huang, J., Berdeja, J., Callander, N., Costa, L., Diaz, M. A., Freytes, C., Gale, R. P., Girnius, S., Holmberg, L., Kharfan-Dabaja, M., Kumar, S., Kyle, R., Lazarus, H., Lee, C., Maiolino, A., Moreb, J., Nishihori, T., Pawarode, A., Saad, A., Savani, B. N., Schriber, J., William, B., Wirk, B. M., Krishnan, A., Nieto, Y. & D'Souza, A. (2017). "Autologous hematopoietic cell transplantation for multiple myeloma patients with renal insufficiency: a center for international blood and marrow transplant research analysis." *Bone Marrow Transplant* 52(12): 1616-1622.

Matzdorff, A. & Baumhäkel, M. (2006). "Gerinnungsstörungen und Thrombosen." In: *Supportivtherapie bei malignen Erkrankungen: Prävention und Behandlung von Erkrankungssymptomen und therapiebedingten Nebenwirkungen*. Link, H., Bokemeyer, C. & Feyer, P. (Hrg.), Deutscher Ärzteverlag, Köln, 271-284.

McGrath, S., Chatterjee, F., Whiteley, C. & Ostermann, M. (2010). "ICU and 6-month outcome of oncology patients in the intensive care unit." *QJM* 103(6): 397-403.

Merlini, G., Dispenzieri, A., Santhorawala, V., Schonland, S. O., Palladini, G., Hawkins, P. N. & Gertz, M. A. (2018). "Systemic immunoglobulin light chain amyloidosis." *Nat Rev Dis Primers* 4(1): 38.

Mohty, M. & Harousseau, J. L. (2014). "Treatment of autologous stem cell transplant-eligible multiple myeloma patients: ten questions and answers." *Haematologica* 99(3): 408-416.

Mokart, D., Darmon, M., Resche-Rigon, M., Lemiale, V., Pene, F., Mayaux, J., Rabbat, A., Kouatchet, A., Vincent, F., Nyunga, M., Bruneel, F., Lebert, C., Perez, P., Renault, A., Hamidfar, R., Jourdain, M., Meert, A. P., Benoit, D., Chevret, S. & Azoulay, E. (2015). "Prognosis of neutropenic patients admitted to the intensive care unit." *Intensive Care Med* 41(2): 296-303.

Moran, J. L., Solomon, P. J. & Williams, P. J. (2005). "Assessment of Outcome Over a 10-year Period of Patients Admitted to a Multidisciplinary Adult Intensive Care Unit with Haematological and Solid Tumours." *Anaesth Intensive Care* 33: 26-35.

Morris, P. G., Hassan, T., McNamara, M., Hassan, A., Wiig, R., Grogan, L., Breathnach, O. S., Smyth, E. & Humphreys, H. (2008). "Emergence of MRSA in positive blood cultures from patients with febrile neutropenia--a cause for concern." *Support Care Cancer* 16(9): 1085-1088.

Motzer, R. J., Nichols, C. J., Margolin, K. A., Bacik, J., Richardson, P. G., Vogelzang, N. J., Bajorin, D. F., Lara Jr., P. N., Einhorn, L., Mazumdar, M. & Bosl, G. J. (2007). "Phase III randomized trial of conventional-dose chemotherapy with or without high-dose chemotherapy and autologous hematopoietic stem-cell rescue as first-line treatment for patients with poor-prognosis metastatic germ cell tumors." *J Clin Oncol* 25(3): 247-256.

Neukirchen, J., Arat, P., Teutloff, Ch. & Gerrlich, C. (2016). "Favourable Outcome of Elderly Patients with Multiple Myeloma Treated with Tandem Melphalan 100 High-Dose Therapy, Autologous Stem Cell Transplantation and Novel Agents - a Single Center Experience." *Blood* 128: 3460.

Oeyen, S. G., Benoit, D. D., Annemans, L., Depuydt, P. O., Van Belle, S. J., Troisi, R. I., Noens, L. A., Pattyn, P. & Decruyenaere, J. M. (2013). "Long-term outcomes and quality of life in critically ill patients with hematological or solid malignancies: a single center study." *Intensive Care Med* 39(5): 889-898.

Oing, C., Lorch, A., Schlegel, P.-G. & Lang, P., DAG-HSZT (2019). "Solide Tumore". In: Leitlinien zur autologen Stammzelltransplantation von der Deutschen Arbeitsgemeinschaft für Hämatopoetische Stammzelltransplantation und Zelluläre Therapie e. V. URL: https://www.dag-kbt.de/files/downloads/Leitlinien_auto_Kap-2.5_Solide%20Tumore.pdf (Stand: 24.01.2021, 15:00).

Oliveira, A. L., de Souza, M., Carvalho-Dias, V. M., Ruiz, M. A., Silla, L., Tanaka, P. Y., Simoes, B. P., Trabasso, P., Seber, A., Lotfi, C. J., Zanichelli, M. A., Araujo, V. R., Godoy, C., Maiolino, A., Urakawa, P., Cunha, C. A., de Souza, C. A., Pasquini, R. & Nucci, M. (2007). "Epidemiology of bacteremia and factors associated with multi-drug-resistant gram-negative bacteremia in hematopoietic stem cell transplant recipients." *Bone Marrow Transplant* 39(12): 775-781.

Passweg, J. R., Baldomero, H., Basak, G. W., Chabannon, C., Corbacioglu, S., Duarte, R., Kuball, J., Lankester, A., Montoto, S., de Latour, R. P., Snowden, J. A., Styczynski, J., Yakoub-Agha, I., Arat, M., Mohty, M. & Kroger, N. (2019). "The EBMT activity survey report 2017: a focus on allogeneic HCT for nonmalignant indications and on the use of non-HCT cell therapies." *Bone Marrow Transplant* 54(10):1575-1585.

Pedrazzoli, P., Ledermann, J. A., Lotz, J. P., Leyvraz, S., Aglietta, M., Rosti, G., Champion, K. M., Secondino, S., Selle, F., Ketterer, N., Grignani, G., Siena, S. & Demirer, T. (2006). "High dose chemotherapy with autologous hematopoietic stem cell support for solid tumors other than breast cancer in adults." *Ann Oncol* 17(10): 1479-1488.

Peigne, V., Rusinova, K., Karlin, L., Darmon, M., Femand, J. P., Schlemmer, B. & Azoulay, E. (2009). "Continued survival gains in recent years among critically ill myeloma patients." *Intensive Care Med* 35(3): 512-518.

Philip, T., Guglielmi, C., Hagenbeek, A., Somers, R., Van der Lelie, H., Bron, D., Sonneveld, P., Gisselbrecht, C., Cahn, J. Y. & Harousseau, J. L. (1995). "Autologous bone marrow transplantation as compared with salvage chemotherapy in relapses of chemotherapy-sensitive non-Hodgkin's lymphoma." *N Engl J Med* 333(23): 1540-1545.

Pico, J. L., Rosti, G., Kramar, A., Wandt, H., Koza, V., Salvioni, R., Theodore, C., Lelli, G., Siegert, W., Horwich, A., Marangolo, M., Linkesch, W., Pizzocaro, G., Schmoll, H. J., Bouzy, J., Droz, J. P. & Biron, P. (2005). "A randomised trial of high-dose chemotherapy in the salvage treatment of patients failing first-line platinum chemotherapy for advanced germ cell tumours." *Ann Oncol* 16(7): 1152-1159.

Pirker, R. (2004). "Zytostatische Chemotherapie." In: Die Onkologie Teil 1: Epidemiologie - Pathogenese - Grundprinzipien der Therapie. Hiddemann, W., Huber, H. & Bartram, C. (Hrg.), 1. Auflage, Springer, Berlin, Heidelberg, 419-421.

Potter, D. A., Glenn, J., Kinsella, T., Glatstein, E., Lack, E. E., Restrepo, C., White, D. E., Seipp, C. A., Wesley, R. & Rosenberg, S. A. (1985). "Patterns of recurrence in patients with high-grade soft-tissue sarcomas." *J Clin Oncol* 3(3): 353-366.

Reich, G., Mapara, M. Y., Reichardt, P., Dorken, B. & Maschmeyer, G. (2001). "Infectious complications after high-dose chemotherapy and autologous stem cell transplantation: comparison between patients with lymphoma or multiple myeloma and patients with solid tumors." *Bone Marrow Transplant* 27(5): 525-529.

Reiffers, J., Bernard, P., David, B., Vezon, G., Sarrat, A., Marit, G., Moulinier, J. & Broustet, A. (1986). "Successful autologous transplantation with peripheral blood hemopoietic cells in a patient with acute leukemia." *Exp Hematol* 14(4): 312-315.

Salahudeen, A. K., Doshi, S. M., Pawar, T., Nowshad, G., Lahoti A. & Shah, P. (2013). "Incidence rate, clinical correlates, and outcomes of AKI in patients admitted to a comprehensive cancer center." *Clin J Am Soc Nephrol* 8(3): 347-354.

Sanders, J. E., Hawley, J., Levy, W., Gooley, T., Buckner, C. D., Deeg, H. J., Doney, K., Storb, R., Sullivan, K., Witherspoon, R. & Appelbaum, F. R. (1996). "Pregnancies following high-dose cyclophosphamide with or without high-dose busulfan or total-body irradiation and bone marrow transplantation." *Blood* 87(7): 3045-3052.

Sawicka, W., Owczuk, R., Wujtewicz, M. A. & Wujtewicz, M. (2014). "The effectiveness of the APACHE II, SAPS II and SOFA prognostic scoring systems in patients with haematological malignancies in the intensive care unit." *Anaesthesiol Intensive Ther* 46(3): 166-170.

Scales, D. C., Thiruchelvam, D., Kiss, A., Sibbald, W. J. & Redelmeier, D. A. (2008). "Intensive care outcomes in bone marrow transplant recipients: a population-based cohort analysis." *Crit Care* 12(3): R77.

Scheffold, C., Berdel, W. E. & Kienast, J. (2004). "Hochdosischemotherapie und Stammzelltransplantation: Induktionstherapie." In: Die Onkologie Teil 1: Epidemiologie - Pathogenese - Grundprinzipien der Therapie. Hiddemann, W., Huber, H. & Bartram, C. (Hrg.), 1. Auflage, Springer, Berlin, Heidelberg, 543.

Schellongowski, P., Staudinger, T., Kundi, M., Laczika, K., Locker, G. J., Bojic, A., Robak, O., Fuhrmann, V., Jager, U., Valent P. & Sperr, W. R. (2011). "Prognostic factors for intensive care unit admission, intensive care outcome, and post-intensive care survival in patients with de novo acute myeloid leukemia: a single center experience." *Haematologica* 96(2): 231-237.

Scheulen, M. E., Strumberg, D., Barth, J. & Wießler, M. (2003). "Antineoplastisch wirksame Substanzen." In: Therapiekonzepte Onkologie. Seeber, S. & Schütte, S. (Hrg.), 4. Auflage, Springer, Berlin, Heidelberg, 82-141.

Schmitz, N., Pfistner, B., Sextro, M., Sieber, M., Carella, A. M., Haenel, M., Boissevain, F., Zschaber, R., Muller, P., Kirchner, H., Lohri, A., Decker, S., Koch, B., Hasenclever, D., Goldstone, A. H. & Diehl, V. (2002). "Aggressive conventional chemotherapy compared with high-dose chemotherapy with autologous haemopoietic stem-cell transplantation for relapsed chemosensitive Hodgkin's disease: a randomised trial." *Lancet* 359(9323): 2065-2071.

Scott, B. J. (2015). "Neuro-Oncologic Emergencies." *Semin Neurol* 35(6): 675-682.

Sheridan, W. P., Begley, C. G., Juttner, C. A., Szer, J., To, L. B., Maher, D., McGrath, K. M., Morstyn, G. & Fox, R. M. (1992). "Effect of peripheral-blood progenitor cells mobilised by filgrastim (G-CSF) on platelet recovery after high-dose chemotherapy." *Lancet* 339(8794): 640-644.

Shimabukuro-Vornhagen, A., Boll, B., Kochanek, M., Azoulay, E. & von Bergwelt-Baildon, M. S. (2016). "Critical care of patients with cancer." *CA Cancer J Clin* 66(6):496-517.

Soares, M., Carvalho, M. S., Salluh, J. I., Ferreira, C. G., Luiz, R. R., Rocco, J. R. & Spector, N. (2006). "Effect of age on survival of critically ill patients with cancer." *Crit Care Med* 34(3): 715-721.

Soares, M., Salluh, J. I. F., Torres, V. B. L., Leal, J. V. R. & Spector, N. (2008). "Short- and long-term outcomes of critically ill patients with cancer and prolonged ICU length of stay." *Chest* 134(3): 520-526.

Soares, M., Caruso, P., Silva, E., Teles, J. M., Lobo, S. M., Friedman, Dal Pizzol, G.F., Mello, P. V., Bozza, F. A., Silva, U. V., Torelly, A. P., Knibel, M. F., Rezende, E., Netto, J. J., Piras, C., Castro, A., Ferreira, B. S., Rea-Neto, A., Olmedo, P. B. & Salluh, J. I. (2010). "Characteristics and outcomes of patients with cancer requiring admission to intensive care units: a prospective multicenter study." *Crit Care Med* 38(1): 9-15.

Soubani, A. O., Kseibi, E., Bander, J. J., Klein, J. L., Khanchandani, G., Ahmed, H. P. & Guzman, J. A. (2004). "Outcome and prognostic factors of hematopoietic stem cell transplantation recipients admitted to a medical ICU." *Chest* 126(5): 1604-1611.

Statistisches Bundesamt (Destatis) (2019). "Todesursachen in Deutschland im Jahr 2019." URL: https://www.destatis.de/DE/Presse/Pressemitteilungen/2021/02/PD21_N010_231.html (Stand: 24.01.2021, 20:10).

Stroncek, D. F., Fautsch, S. K., Lasky, L. C., Hurd, D. D., Ramsay, N. K. & McCullough, J. (1991). "Adverse reactions in patients transfused with cryopreserved marrow." *Transfusion* 31(6): 521-526.

Taccone, F. S., Artigas, A. A., Sprung, C. L., Moreno, R., Sakr, Y. & Vincent, J. L. (2009). "Characteristics and outcomes of cancer patients in European ICUs." *Crit Care* 13(1): R15.

Talmadge, J. E., Reed, E., Ino, K., Kessinger, A., Kuszynski, C., Heimann, D., Varney, M., Jackson, J., Vose, J. M. & Bierman, P. J. (1997). "Rapid immunologic reconstitution following transplantation with mobilized peripheral blood stem cells as compared to bone marrow." *Bone Marrow Transplant* 19(2): 161-172.

Thomas, E. D., Lochte Jr., H. L., Cannon, J. H., Sahler, O. D. & Ferrebee, J. W. (1959). "Supralethal whole body irradiation and isologous marrow transplantation in man." *J Clin Invest* 38: 1709-1716.

Tolsma, V., Schwebel, C., Azoulay, E., Darmon, M., Souweine, B., Vesin, A., Goldgran-Toledano, D., Lugosi, M., Jamali, S., Cheval, C., Adrie, C., Kallel, H., Descorps-Declere, A., Garrouste-Orgeas, M., Bouadma, L. & Timsit, J. F. (2014). "Sepsis severe or septic shock: outcome according to immune status and immunodeficiency profile." *Chest* 146(5): 1205-1213.

Torres, V. B., Azevedo, L. C., Silva, U. V., Caruso, P., Torelly, A. P., Silva, E., Carvalho, F. B., Vianna, A., Souza, P. C., Godoy, M. M., Azevedo, J. R., Spector, N., Bozza, F. A., Salluh, J. I. & Soares, M. (2015). "Sepsis-Associated Outcomes in Critically Ill Patients with Malignancies." *Ann Am Thorac Soc* 12(8): 1185-1192.

Townsend, W. M., Holroyd, A., Pearce, R., Mackinnon, S., Naik, P., Goldstone, A. H., Linch, D. C., Peggs, K. S., Thomson, K. J., Singer, M., Howell, D. C. & Morrism, E. C. (2013). "Improved intensive care unit survival for critically ill allogeneic haematopoietic stem cell transplant recipients following reduced intensity conditioning." *Br J Haematol* 161(4): 578-586.

Trinkaus, M. A., Lapinsky, S. E., Crump, M., Keating, A., Reece, D. E., Chen, C., Hallett, D. C., Franke, N., Winter, A. & Mikhael, J. R. (2009). "Predictors of mortality in patients undergoing autologous hematopoietic cell transplantation admitted to the intensive care unit." *Bone Marrow Transplant* 43(5): 411-415.

Weaver, C. H., Schwartzberg, L. S., Hainsworth, J., Greco, F. A., Li, W., Buckner, C. D. & West, W. H. (1997). "Treatment-related mortality in 1000 consecutive patients receiving high-dose chemotherapy and peripheral blood progenitor cell transplantation in community cancer centers." *Bone Marrow Transplant* 19(7): 671-678.

Weinstock, D. M., Conlon, M., Iovino, C., Aubrey, T., Gudiol, C., Riedel, E., Young, J. W., Kieh, T. E. & Zuccotti, G. (2007). "Colonization, bloodstream infection, and mortality caused by vancomycin-resistant enterococcus early after allogeneic hematopoietic stem cell transplant." *Biol Blood Marrow Transplant* 13(5): 615-621.

Weissinger, F. (1999). "Ablauf der Hochdosischemotherapie mit autologer peripherer Stammzelltransplantation (PBSZT)." In: *Grundlagen der autologen peripheren Stammzelltransplantation*. Weissinger, F. & Wilhelm, M. (Hrg.), 1. Auflage, UNI-MED Verlag, Bremen, 12-14.

Whelan, J., Le Deley, M. C., Dirksen, U., Le Teuff, G., Brennan, B., Gaspar, N., Hawkins, D. S., Amler, S., Bauer, S., Bielack, S., Blay, J. Y., Burdach, S., Castex, M. P., Dilloo, D., Eggert, A., Gelderblom, H., Gentet, J. C., Hartmann, W., Hassenpflug, W. A., Hjorth, L., Jimenez, M., Klingebiel, T., Kontny, U., Kruseova, J., Ladenstein, R., Laurence, V., Lervat, C., Marec-Berard, P., Marreaud, S., Michon, J., Morland, B., Paulussen, M., Ranft, A., Reichardt, P., van den Berg, H., Wheatley, K., Judson, I., Lewis, I., Craft, A., Juergens, H., Oberlin, O. & E. W. I. N. G. Euro and E.-. Investigators (2018). "High-Dose Chemotherapy and Blood Autologous Stem-Cell Rescue Compared With Standard Chemotherapy in Localized High-Risk Ewing Sarcoma: Results of Euro-E.W.I.N.G.99 and Ewing-2008." *J Clin Oncol*: JCO2018782516.

Wildes, T. M., Augustin, K. M., Sempek, D., Zhang, Q. J., Vij, R., Dipersio, J. F. & Devine, S. M. (2008). "Comorbidities, not age, impact outcomes in autologous stem cell transplant for relapsed non-Hodgkin lymphoma." *Biol Blood Marrow Transplant* 14(7): 840-846.

Williams, M. D., Braun, L. A., Cooper, L. M., Johnston, J., Weiss, R. V., Qualy, R. L. & Linde-Zwirble, W. (2004). "Hospitalized cancer patients with severe sepsis: analysis of incidence, mortality, and associated costs of care." *Crit Care* 8(5): R291-298.

Wolf, H. H. & Sayer, H. G. (2006). "Klinische Bedeutung hämatopoetischer Stammzellen." In: *Kompendium Internistische Onkologie Band 1*. Schmoll, H.-J., Höffken, K. & Possinger, K. (Hrg.), 4. Auflage, Springer, Berlin, Heidelberg, 2299-2317.

Xia, R. & Wang, D. (2016). "Intensive care unit prognostic factors in critically ill patients with advanced solid tumors: a 3-year retrospective study." *BMC Cancer* 16: 188.

Xie, O., Slavin, M. A., Teh, B. W., Bajel, A., Douglas, A. P. & Worth, L. J. (2020). "Epidemiology, treatment and outcomes of bloodstream infection due to vancomycin-resistant enterococci in cancer patients in a vanB endemic setting." *BMC Infect Dis* 20(1): 228.

Yeo, C. D., Kim, J. W., Kim, S. C., Kim, Y. K., Kim, K. H., Kim, H. J., Lee, S. & Rhee, C. K. (2012). "Prognostic factors in critically ill patients with hematologic malignancies admitted to the intensive care unit." *J Crit Care* 27(6): 739 e731-736.

Zeng, X., McMahon, G. M., Brunelli, S. M., Bates, D. W. & Waikar, S. S (2014). "Incidence, outcomes, and comparisons across definitions of AKI in hospitalized individuals." *Clin J Am Soc Nephrol* 9(1): 12-20.

Zinner, S. H. (1999). "Changing epidemiology of infections in patients with neutropenia and cancer: emphasis on gram-positive and resistant bacteria." *Clin Infect Dis* 29(3): 490-494.

10. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Indikationen für eine autologe Stammzelltransplantation modifiziert nach Leitlinie der DAG-HSZT e.V. (Alexaner et al. 2019).....	15
Tabelle 2: Modifizierte Nebenwirkungsliste der Hochdosischemotherapie (Link et al. 1997)	17
Tabelle 3: Demographische Daten und Tumorarten der Patienten mit Hochdosischemotherapie und anschließender autologer Stammzelltransplantation.....	29
Tabelle 4: Induktionsregime und Induktionsergebnisse der Patienten mit hämatologischer Tumorerkrankung.....	32
Tabelle 5: Art und Anzahl der HDT-Regime	34
Tabelle 6: Tumorart und HDT-Regime	35
Tabelle 7: Charakteristika der ICU-Aufnahmediagnosen	38
Tabelle 8: Mikrobiologische Analyse der Infektionen bei Patienten auf der Intensivstation	39
Tabelle 9: Charakteristika der Intensivtherapie und Outcome-Daten.....	41
Tabelle 10: Multivariate binäre Regressionsanalyse unabhängiger Risikofaktoren für die Aufnahme auf die Intensivstation in Bezug auf ihre HDT- und Auto-PBSCT-Behandlung	43
Tabelle 11: Multivariate binäre Regressionsanalyse unabhängiger Risikofaktoren für die Aufnahme auf die Intensivstation in Bezug auf ihre HDT- und Auto-PBSCT-Behandlung unter Verwendung eines Cut-off-Punktes	43
Tabelle 12: Mann-Whitney-U-Test: Vital- und Laborwerte, Scores und GCS als prognostische Faktoren für das Überleben auf ICU	45

11. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Schematische Darstellung des Behandlungsablaufs einer Hochdosischemotherapie mit autologer Stammzelltransplantation.....	8
Abbildung 2: Schematische Darstellung des Ablaufs einer Hochdosischemotherapie mit autologer Stammzelltransplantation (Weissinger 1999).	8
Abbildung 3: Flussdiagramm der Studie.....	28
Abbildung 4: HDT-Regime.....	33
Abbildung 5: 365-Tages-Überleben und Gesamtüberleben aller Patienten, die mit Hochdosischemotherapie und autologer Stammzelltransplantation behandelt wurden.....	44

12. Danksagung

An dieser Stelle möchte ich allen herzlich danken, die durch ihre Unterstützung diese Arbeit förderten.

Mein besonderer Dank gilt meinem Doktorvater Prof. Dr. med. Valentin Fuhrmann und meinem Betreuer Dr. med. Panagiotis Karagiannis für die Bereitstellung des interessanten Themas und für die persönliche Betreuung sowie konstruktive Kritik bei der Datenerhebung, Datenauswertung und beim Niederschreiben der Studienergebnisse.

Ganz besonders möchte ich mich bei meinen Eltern, meiner Familie und meinen Freunden bedanken, die mich während des Studiums und der Fertigstellung der Promotion unermüdlich unterstützt haben.

Von ganzem Herzen danke ich meinem Ehemann, der mir jederzeit und in jeder Hinsicht zur Seite gestanden hat.

.

13. Lebenslauf

Lebenslauf wurde aus datenschutzrechtlichen Gründen entfernt

14. 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.

Ich erkläre mich einverstanden, dass meine Dissertation vom Dekanat der Medizinischen Fakultät mit einer gängigen Software zur Erkennung von Plagiaten überprüft werden kann.

Unterschrift:

Lena Sänger