

AUS DEM LEHRSTUHL  
FÜR HÄMATOLOGIE UND ONKOLOGIE  
PROF. DR. MED. R. ANDREESEN  
DER MEDIZINISCHEN FAKULTÄT  
DER UNIVERSITÄT REGENSBURG

---

Überleben von allogenen stammzelltransplantierten  
Patienten bei Bedarf von intensivmedizinischer Betreuung

Inaugural-Dissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades  
der Medizin

der  
Medizinischen Fakultät  
der Universität Regensburg

vorgelegt von Caroline Zellner

2009



AUS DEM LEHRSTUHL  
FÜR HÄMATOLOGIE UND ONKOLOGIE  
PROF. DR. MED. R. ANDREESEN  
DER MEDIZINISCHEN FAKULTÄT  
DER UNIVERSITÄT REGENSBURG

---

Überleben von allogenen stammzelltransplantierten  
Patienten bei Bedarf von intensivmedizinischer Betreuung

Inaugural-Dissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades  
der Medizin

der  
Medizinischen Fakultät  
der Universität Regensburg

vorgelegt von Caroline Zellner

2009

Dekan:

Prof. Dr. Bernhard Weber

1. Berichterstatter:

Prof. Dr. Ernst Holler

2. Berichterstatter:

Prof. Dr. Pfeifer

Tag der mündlichen Prüfung:

26.November 2009

1	Einleitung.....	1
1.1	Allgemeines zur Knochenmarkstransplantation .....	1
1.2	GvHD als Komplikation der allogenen Stammzelltransplantation.....	3
1.3	KMT- Patienten mit Intensivaufenthalt.....	6
1.4	Bedarf von invasiver Beatmung.....	9
1.5	Zielsetzung der Arbeit.....	10
2	Patienten und Methodik .....	12
2.1	Einführung und Zeitraum der Studie.....	12
2.2	Patientenkollektiv .....	12
2.2.1	Teilnehmende Patienten.....	12
2.2.2	Demographische Daten .....	13
2.3	Diagnose und Grunderkrankung.....	14
2.4	Spendertyp und Stammzellenquelle .....	15
2.5	Konditionierung .....	16
2.6	Scores .....	16
2.7	GvHD .....	17
2.7.1	Akute GvHD.....	18
2.7.2	Chronische GvHD.....	19
2.8	Beatmung.....	20
2.9	Nierenfunktion .....	20
2.10	Laborparameter.....	20
2.11	Definition von Überleben .....	21
2.12	Statistische Methoden .....	22
3	Resultate .....	23
3.1	Auswirkung der Zeitspanne zwischen Knochenmarkstransplantation und Intensivaufnahme .....	24
3.1.1	Überleben ab ICU- Aufenthalt (Kaplan-Meier).....	24
3.1.2	Aufenthaltsdauer auf ICU (Kaplan-Meier).....	26
3.2	Auswirkung des Risikoscores SAPS II.....	27
3.2.1	Überleben ab ICU- Aufenthalt (Kaplan-Meier).....	27
3.2.2	Aufenthaltsdauer auf ICU (kategorialer Ansatz).....	29
3.3	Auswirkung des Risikoscores APACHE II.....	31
3.3.1	Überleben ab ICU- Aufenthalt (Kaplan-Meier).....	31
3.3.2	Aufenthaltsdauer auf ICU (Kaplan-Meier).....	33
3.4	Auswirkung des Spendertyps: related versus unrelated .....	34
3.4.1	Überleben ab ICU- Aufenthalt (Kaplan-Meier).....	34
3.4.2	Aufenthaltsdauer auf ICU (kategorialer Ansatz).....	35

3.5	<b>Auswirkung der Konditionierungstherapie:</b>	
	Standard versus reduced intensity conditioning.....	36
3.5.1	Überleben ab ICU- Aufenthalt (Kaplan-Meier) .....	36
3.5.2	Aufenthaltsdauer auf ICU (kategorialer Ansatz).....	38
3.6	<b>Auswirkung der Aplasiephase .....</b>	<b>39</b>
3.6.1	Überleben ab ICU- Aufenthalt (Kaplan-Meier) .....	39
3.6.2	Aufenthaltsdauer auf ICU (Kaplan-Meier).....	41
3.7	<b>Auswirkung der Thrombozytenzahl.....</b>	<b>42</b>
3.7.1	Überleben ab ICU- Aufenthalt (Kaplan-Meier) .....	42
3.7.2	Aufenthaltsdauer auf ICU (intervallskaliertes Ansatz).....	44
3.8	<b>Auswirkung des Auftretens eines akuten Nierenversagens .....</b>	<b>45</b>
3.8.1	Überleben ab ICU- Aufenthalt (Kaplan-Meier) .....	45
3.8.2	Aufenthaltsdauer auf ICU (kategorialer Ansatz).....	47
3.9	<b>Auswirkung des Vorliegens einer GvHD.....</b>	<b>49</b>
3.9.1	Überleben ab ICU- Aufenthalt (Kaplan-Meier) .....	49
3.9.2	Aufenthaltsdauer auf ICU (kategorialer Ansatz).....	51
3.10	<b>Auswirkung des Schweregrades der GvHD:</b>	
	Leichte/Keine versus schwere GvHD .....	52
3.10.1	Überleben ab ICU- Aufenthalt (Kaplan-Meier) .....	52
3.10.2	Aufenthaltsdauer auf ICU (kategorialer Ansatz).....	54
3.11	<b>Auswirkung des Bedarfs von invasiver Beatmung .....</b>	<b>55</b>
3.11.1	Überleben ab ICU- Aufenthalt (Kaplan-Meier) .....	56
3.11.2	Aufenthaltsdauer auf ICU (intervallskaliertes Ansatz).....	57
3.12	<b>Auswirkung des Bedarfs von Beatmung:</b>	
	invasiv versus nicht-invasiv .....	58
3.12.1	Überleben ab ICU- Aufenthalt (Kaplan-Meier) .....	58
3.12.2	Aufenthaltsdauer auf ICU (Kaplan-Meier).....	60
3.13	<b>Auswirkung des Alters bei KMT .....</b>	<b>61</b>
3.13.1	Überleben ab ICU- Aufenthalt (Kaplan-Meier) .....	61
3.13.2	Aufenthaltsdauer auf ICU (kategorialer Ansatz).....	63
3.14	<b>Auswirkung der Grunderkrankung: frühes versus fortgeschrittenes Stadium .....</b>	<b>64</b>
3.14.1	Überleben ab ICU- Aufenthalt (Kaplan-Meier) .....	64
3.14.2	Aufenthaltsdauer auf ICU (kategorialer Ansatz).....	66
3.15	<b>Veränderung durch das Regensburger Therapie- und Prognoseprotokoll,</b>	
	gesamtes Patientenkollektiv .....	67
3.15.1	Überleben ab ICU- Aufenthalt (Kaplan-Meier) .....	67
3.15.2	Aufenthaltsdauer auf ICU (kategorialer Ansatz).....	69
3.16	<b>Veränderung durch das Regensburger Therapie- und Prognoseprotokoll,</b>	
	Patienten mit mechanischer Ventilation $\geq$ 4 Tage.....	70
3.16.1	Überleben ab ICU- Aufenthalt (Kaplan-Meier) .....	70
3.16.2	Aufenthaltsdauer auf ICU (kategorialer Ansatz).....	72

---

3.17	Therapieeskalation .....	74
3.18	Behandlungs- und Komplikationsbedingte Mortalität und Tod durch Rezidiv .....	75
3.19	Charakteristika der Patienten mit $\geq 100$ Tage Überleben .....	76
3.20	Ergebnisse der Multivariatanalyse .....	77
4	Diskussion der Ergebnisse.....	79
4.1	Bedarf von mechanischer Beatmung.....	79
4.2	GvHD als Komplikation.....	81
4.3	Risikoscores .....	82
4.4	Akutes Nierenversagen .....	83
4.5	Thrombozyten .....	84
4.6	Nicht signifikante Ergebnisse.....	85
4.7	ICU Therapie- und Prognoseprotokoll .....	87
4.8	Behandlungs- und Komplikationsbedingte Mortalität und Tod durch Rezidiv .....	88
4.9	Multivariatanalyse .....	88
5	Zusammenfassung .....	90
6	Literaturverzeichnis .....	93
7	Anhang .....	
7.1	APACHE II-Score .....	
7.2	SAPS II-Score .....	
7.3	Auswertungsprotokoll .....	
7.4	Danksagung .....	
7.5	Lebenslauf.....	
7.6	Eidesstattliche Erklärung.....	

## Verwendete Abkürzungen

A	Aufnahme
AK	Antikörper
ALL	Akute Lymphatische Leukämie
AML	Akute Myeloische Leukämie
ANV	Akutes Nierenversagen
BMT	Bone Marrow Transplantation = Knochenmarkstransplantation
bzw.	beziehungsweise
CLL	Chronische Lymphatische Leukämie
CML	Chronische Myeloische Leukämie
CVVHD	Kontinuierliche Veno-Venöse Hämodialyse
EBMT	European Group for Blood and Marrow Transplantation
Eosinoph. Leukämie	Eosinophile Leukämie
FiO <sub>2</sub>	Inspiratorische Sauerstofffraktion
fol. Lymphom	Follikuläres Lymphom
GvHD	Graft-versus-Host-Disease = Spender-gegen-Empfänger- Krankheit
GvHR	Graft-versus-Host-Reaktion = Spender-gegen-Empfänger- Reaktion
HLA	Humanes Leukozytenantigen
HSCT	Hämatopoetische Stammzelltransplantation
ICU	Intensiv care unit = Intensivstation
IS	Immunsuppression
KMT	Knochenmarkstransplantation
KOF	Körperoberfläche
Kum.	Kumulativ
MDS	Myelodysplastisches Syndrom
Met. Mamma CA	Metastasierendes Mammacarcinom
MM	Multiples Myelom
MV	Mechanische Ventilation
NHL	Non-Hodgkin-Lymphome
OMF	Osteomyelofibrose
PBSCT	Periphere Blutstammzelltransplantation



---

PEEP	Positiver Endexpiratorischer Druck
PNH	Paroxysmale Nächtliche Hämoglobinurie
RIC	Reduced Intensity Chemotherapy
sog.	sogenannt
u.a.	unter anderem
v.a.	vor allem
VOD	Veno-Occlusive-Disease
z.B.	zum Beispiel

# 1 Einleitung

## 1.1 Allgemeines zur Knochenmarktransplantation

Bei der zum Standard gewordenen hämatopoetischen Stammzelltransplantation (HSCT) werden Stammzellen des Empfängers gegen Spenderzellen ausgetauscht (Thomas et al. 1983). Oft ist dies die einzige kurative Möglichkeit für Patienten mit malignen hämatologischen Erkrankungen.

Die Stammzellen können entweder aus dem peripheren Blut (PBSCT) oder aus dem Knochenmark (BMT) entnommen werden.

Unter dem Gesichtspunkt der Herkunft der Stammzellen unterscheidet man in erster Linie zwischen autologen (patienteneigene Stammzellen) und allogenen (Stammzellen von Geschwistern, Verwandten und Fremdspendern). Dabei handelt es sich um die 2 wichtigsten Quellen. Eine weitere Quelle sind Stammzellen aus Nabelschnurblut.

Allogene Stammzelltransplantationen werden in erster Linie bei den verschiedenen Formen der Leukämie eingesetzt, wenn andere Behandlungsmethoden nicht zum Erfolg geführt haben, aber auch bei verschiedenen anderen Erkrankungen wie etwa malignen Lymphomen oder angeborenen Blutbildungsstörungen wie zum Beispiel der Paroxysmalen nächtlichen Hämoglobinurie.

Die klassische Methode ist dabei die Übertragung von rotem Knochenmark. Dem Spender wird zunächst aus den platten Knochen, in der Regel dem Beckenkamm, durch eine große Nadel etwa 1 Liter Knochenmark-Blut-Gemisch entnommen. Das daraus gewonnene Knochenmark, indem sich die Stammzellen befinden, wird anschließend dem Empfänger transfundiert. Die Prozedur der Entnahme dauert etwa 1-2 Stunden und erfolgt stationär unter Vollnarkose, wobei mit einem Krankenhausaufenthalt von 2-3 Tagen zu rechnen ist.

Inzwischen wurde die klassische Knochenmarkspende von der Peripheren Blutstammzellspende weitgehend abgelöst. Dabei wird dem Spender etwa 5 Tage lang das Hormon G-CSF injiziert, welches bewirkt, dass Stammzellen im Knochenmark mobilisiert werden und in das Blutsystem übergehen. Dort können sie dann mittels Stammzellapherese herausgefiltert werden.

Bei Durchführung einer allogenen Stammzelltransplantation sollten die Histokompatibilitätsmerkmale übereinstimmen. Diese sogenannten HLA-Antigene („human leucocyte antigens“) sind genetisch festgelegte Merkmale, die sich z.T. an der Oberfläche kernhaltiger Zellen des Menschen befinden und für die Unterscheidung von körperfremd und körpereigen wichtig sind. Transplantationsrelevant sind vier HLA-Merkmale. Da jeder Mensch von Vater und Mutter je ein Merkmal erbt, sind insgesamt 8 HLA-Merkmale bei der

Spenderauswahl zu berücksichtigen. Bei Unterschieden der HLA-Identität zwischen Spender und Empfänger kann es zu schweren Immunreaktionen im Sinne von GvH-Reaktionen bzw. zur Abstoßung des Transplantats kommen.

Vor der Übertragung der Stammzellen bedarf der Empfänger einer Hochdosischemotherapie, die zum Teil durch eine Strahlentherapie ergänzt wird.

Diese sogenannte Konditionierungstherapie wirkt myeloablativ, das heißt durch die Zerstörung des Knochenmarks und damit auch der hämatopoetischen Stammzellen kommt es zu einem Verlust sämtlicher diesen Zellen unterliegenden Funktionen, wie Blutbildung und Infektabwehr.

Die dadurch erreichte supraletale Aplasie des Knochenmarks dauert zwischen 10 und 20 Tage (Thomas et al. 1975). Danach kommt es zum Anwachsen des Transplantats, dem sogenannten Engraftment, das sich in einem Wiederanstieg der Leukozytenzahl und schließlich auch verzögert in einer Zunahme der Thrombozyten- und Retikulozytenzahl zeigt (Atkinson 1990).

Da die allogene KMT einen schwerwiegenden Eingriff in das fein aufeinander abgestimmte System „Körper“ darstellt, besteht eine hohe Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von Komplikationen. Dabei sterben etwa 20 bis 30 % der Patienten, vor allem im ersten Jahr nach der Stammzelltransplantation aufgrund spezifischer Komplikationen (Holler 1991).

Die am häufigsten vorkommenden Komplikationen im Rahmen einer KMT sind die Toxizität infolge der Konditionierungstherapie, die GvHD (zu deutsch: Gast-gegen-Wirt-Krankheit), deren Auftreten durch Immunsuppression verhindert werden soll, sowie Infektionen jeglicher Art und das Wiederauftreten der ursprünglichen Krankheit selbst (Sullivan et al. 1984).

Demnach ist das erwünschte Ziel einer allogenen Stammzelltransplantation einen vollständigen Chimärismus, d.h. eine Immuntoleranz zwischen den genetisch unterschiedlichen Zellen des Spenders und des Empfängers herzustellen, ohne dass Infektionen oder eine GvHD festzustellen sind.

## 1.2 GvHD als Komplikation der allogenen Stammzelltransplantation

Unter GvHD versteht man eine immunologische Reaktion, bei der vor allem die im Transplantat enthaltenen T-Lymphozyten eines Spenders gegen den Empfängerorganismus reagieren (Ferrara et al. 1991 und Santos et al. 1985). Auch möglich ist der umgekehrte Weg, nämlich die Abstoßung des Transplantats durch den Empfänger. Ursächlich für die GvHD ist eine Differenz der Antigene von Spender und Empfänger. Die aktivierten T-Zellen bringen direkt zytotoxische Mechanismen in Gang und setzen Lymphokine wie Interleukin 2, Interferon und den Tumornekrosefaktor frei, die bereits selbst gewebschädigend wirken und darüberhinaus wiederum andere Zellen aktivieren (Piguet et al. 1987, Möller et al. 1990, Holler et al. 1993, Xun et Thompson 1994, Grimm et al. 1998).

Es kommt zu entzündlichen Reaktionen v.a. in der Haut, im Gastrointestinaltrakt, der Leber und der Lunge, die je nach Grad der Gewebsinkompatibilität, der Zahl der transplantierten T-Zellen und des Alters des Patienten unterschiedlich stark ausgeprägt sein können (Holler et al. 1990; Ferrara et al. 1991).

Allerdings ist ein GvH-Effekt in geringeren Umfang durchaus erwünscht, da mit diesem auch die Graft-versus-Leukemia/Malignancy Reaktion einhergeht. Letztere richtet sich gegen residuelle Leukämie- und Tumorzellen und erhöht somit die Heilungschance bzw. verhindert das Auftreten eines Rezidivs. Verantwortlich für diese Reaktion sind vor allem die CD56+/CD3- NK-Zellen des Spenders, welche in der Lage sind, Krebszellen auch ohne spezifische Antigenerkennung zu lysieren (Robertson et al. 1990).

Die GvHD betrifft vor allem die Organe, Haut (Auftreten eines Exanthems bis hin zur Erythrodermie), Darm (blutige Durchfälle bis hin zum Ileus) und Leber (Anstieg von Transaminasen, Bilirubin und Cholestaseparametern bis hin zum Leberversagen). Sie kann sich aber auch auf weitere Organe erstrecken, wie zum Beispiel Lunge oder Gehirn (Vogelsang et Hees 1994).

Des Weiteren kann die GvHD in einer akuten (Glucksberg et al. 1974) und einer chronischen Verlaufsform (Shulman et al. 1980) auftreten.

Es ergeben sich folgende spezifische Merkmale:

	Akute GvHD	Chronische GvHD
Auftreten nach KMT	Bis Tag 100	Nach Tag 100
Pathogenese	Zytotoxische T-Lymphozyten	Variabel, Störung der Immunregulation, vergleichbar mit einer Autoimmunerkrankung
Schweregrad	Grad I-IV	Lokalisiert oder Generalisiert
Klinik	Dermatitis, Enterokolitis, Hepatitis	Variabel, u.a. sklerodermieforme Hautveränderungen, Sicca-Syndrom der Tränen- und Speicheldrüsen, lupoide Hepatitis, rezidivierende Diarrhoen, restriktive Lungenerkrankungen

Tab. 01: Kennzeichen der akuten und chronischen GvHD

Abhängig von der Stammzellquelle und der HLA-Kompatibilität von Spender und Empfänger zeigt die Inzidenz moderater bis schwerer akuter GVHD (Grad 2-4) eine große Schwankungsbreite und variiert zwischen 25% und 90% (Kiehl et al. 2002, Slavin et al. 1973, Snover 1984).

Da bei einer aufgetretenen GvHD eine Immunsuppression unerlässlich ist und damit unweigerlich auch das Risiko von Infektionen steigt, wird bereits im Vorhinein versucht prophylaktische Maßnahmen gegenüber dieser zu ergreifen.

Die Strategien zur Vermeidung einer GvHD können in drei Elemente unterteilt werden (Genzyme 2007: [http://www.genzyme.de/thera/transp/de\\_p\\_tp\\_thera-transp-asther.asp](http://www.genzyme.de/thera/transp/de_p_tp_thera-transp-asther.asp)):

- ① Spender-Empfänger-Faktoren
- ② Pharmakologische Immunsuppression (IS)
- ③ T-Zell-Depletion

Spender-Empfänger-Faktoren	Pharmakologische IS	T-Zell-Depletion
HLA-Kompatibilität	Unspezifische IS	physikalisch
Alter	↓ T-Zell-Funktion	Immunologisch (AK)
Geschlechtsverteilung	↓ Zytokinausschüttung	In vivo
Stammzellprodukt	Antizelluläre Antikörper	Ex vivo
Keimmilieu		

Tab. 02: Strategien zur GvHD-Vermeidung

Zur Therapie der GvHD werden Steroide, Calcineurininhibitoren wie Cyclosporin und FK 506, Mycophenolatmofetil, Methotrexat, Azathioprin und UVA-Strahlen einzeln oder in Kombination eingesetzt (Ferrara et al. 1991, Vogelsang et al. 1992).

Die Therapie wird ergänzt durch „Biologika“ wie Anti-CD52-AK und ATG (beide dienen der T-Zelldepletion), TNF $\alpha$ -Antagonisten und Interleukin-2-Antagonisten.

Durch die gestörte Epithelbarriere und die damit verbundene oft starke Immunsuppression sind die Patienten erheblich durch infektiologische Komplikationen gefährdet, welche wiederum die GvHD triggern können (z.B. CMV-Infektionen).

Die Prognose der akuten GvHD gibt folgende Tabelle wieder.

Grad der akuten GVHD	Inzidenz	Überleben bis Tag 100
0	20-49%	67-88%
I	12-36%	78-90%
II	12-25%	66-92%
III	10-24%	29-62%
IV	5-16%	23-25%

Tab. 03: Überlebenswahrscheinlichkeit bei akuter GvHD

Inzidenz und Überlebenswahrscheinlichkeit der akuten GvHD bei 5809 Erwachsenen nach allogener Geschwisterstammzelltransplantation ohne T-Zell-Depletion bis 1995. Daten entnommen von EBMT (European Group for Blood and Marrow Transplantation) und IBMTR (International Bone Marrow Transplantation Registry)

Die Mortalität der ausgedehnten chronischen GvHD liegt bei über 50% und ist meist durch sekundär auftretende Infektionskomplikationen wegen der umfangreichen immunsuppressiven Therapie bedingt (Atkinson et al. 1990).

### 1.3 KMT-Patienten mit ICU-Aufenthalt

Die Stammzelltransplantation ist eine wichtige therapeutische Maßnahme zur Bekämpfung von malignen hämatologischen Krankheiten. Einen großen Nachteil stellen jedoch die damit verbundenen Risiken dar, wie Organtoxizität - v.a. in den ersten 100 Tagen nach Transplantation -, pulmonale Komplikationen, veno-occlusive Disease, GvHD, Infektionen und andere Organdysfunktionen.

Bei schwerer respiratorischer Insuffizienz führt die Notwendigkeit von künstlicher Beatmung oft zur Verlegung auf die Intensivstation.

Die Rolle der intensivmedizinischen Betreuung von stammzelltransplantierten Patienten wird seit Jahren kontrovers diskutiert.

In der Literatur variiert die Wahrscheinlichkeit von Intensivverlegungen bei KMT-Patienten zwischen 24-40% (Afessa et al. 1992, Denardo et al. 1989).

An der Universitätsklinik Regensburg wurden in den Jahren 1999-2005 232 Patienten allogene stammzelltransplantiert, davon bedurften 72 (31%) intensivmedizinischer Maßnahmen.

Anhand von verschiedenen Parametern versucht man Prognose-Kriterien zu erstellen, die eine Vorhersage dahingehend erlauben, welches Patientenkollektiv von einer derartigen Intervention profitiert und bei welchen Patienten, die Bemühungen lediglich kurzfristige lebensverlängernde Maßnahmen darstellen.

Gerade in der heutigen Zeit stellt sich dies als entscheidender Aspekt dar. Denn zum einen soll angesichts des technischen Fortschritts alles Menschenmögliche getan werden, um Leben zu retten. Auf der anderen Seite sind die Ressourcen des Gesundheitssystems nicht unerschöpflich.

Um zu den entsprechenden Ergebnissen zu gelangen, wurden u.a. folgende Faktoren in die Untersuchung miteinbezogen:

der Bedarf von invasiver Beatmung, das Vorliegen einer GvHD mit Unterscheidung des Schweregrades, das Vorhandensein eines akuten Nierenversagens sowie verschiedene Laborparameter, z.B. der Leukozytenwert und der Thrombozytenwert. Desweiteren wurden anhand von Patientendaten sog. Risikoscores wie etwa der APACHE II und der SAPS II ermittelt.

In retrospektiven Analysen ließen sich einige Parameter finden, die ein schlechtes Outcome prognostizieren. Dazu gehören v.a. hohes Alter (Epner et al. 1996), refraktäre Grunderkrankungen (Groeger et al. 1999, Epner et al. 1996), Hypotension und der damit verbundene Bedarf von Vasopressoren (Groeger et al. 1999, Azoulay et al. 2001, Hinds et al. 1998). Bei Groeger et al. (1999) ist dieser definiert als Infusion einer vasoaktiven Substanz wie Noradrenalin, Adrenalin, Dobutamin, Nitroprussid oder die Gabe von 3µg/kg/min Dopamin für mindestens eine Stunde. Als weitere negative Parameter wurden hepatische und renale

Dysfunktion identifiziert (Groeger et al. 1999, Kress et al. 1999, Brunet et al. 1990). Bei Kress et al. (1999) wurde erstere angenommen bei Leberwerten für Bilirubin und alkalische Phosphatase von  $>3\text{mg/dl}$  bzw.  $>350\text{U/L}$  und letztere bei einem Kreatininwert von  $>3,4\text{ ml/dl}$ . Auch Rubenfeld et al. (1996) stellten schlechte Überlebensraten von hämatologischen Patienten im Falle des Zusammentreffens von Organversagen und Vasopressorentherapie fest. So gab es unter 398 Patienten mit Lungenversagen und Vasopressorentherapie über 4 Stunden oder Leber- und Nierenversagen keine Überlebenden.

Das Patientenkollektiv von Brunet et al. (1990) hatte beim Bedarf von Hämodialyse und gleichzeitiger mechanischer Beatmung eine Mortalität von über 90%. Auch das Vorhandensein einer GvHD zeigte schlechten Einfluss auf das Überleben (Hollmig et al. 1997, Huaranga et al. 2000).

Zwar korrelieren der SAPS II und der APACHE II mit dem Outcome (Staudinger et al. 2000, Epner et al. 1996, Sculier et al. 2000), beide sind jedoch hinsichtlich der Mortalitätsrate zu unpräzise und deshalb auch nicht als Entscheidungsgrundlage geeignet, laut Aussage dieser Studien. Allerdings ergibt sich beim Patientenkollektiv von Jackson et al. (1998) eine Mortalität von 100 %, wenn ein APACHE II-Wert von  $>45$  Punkten vorliegt.

Um zu einer realistischen Einschätzung bezüglich des weiteren Verlauf der Erkrankung zu kommen, die schließlich ausschlaggebend ist für die Entscheidung über den einzuschlagenden Therapieweg, ist somit das Zusammenspiel vieler Faktoren zu beachten.

Dazu wurde von den Intensivärzten der Universitätsklinik Regensburg in Zusammenarbeit mit der onkologischen Abteilung ein Prognose- und Therapiekonzept entworfen, dass die Vorgehensweise bei allogenen stammzelltransplantierten Patienten mit mechanischer Beatmung vereinheitlichen soll.



Dieses Konzept vom 30.07.2002 stellt sich wie folgt dar:

1. Maximaltherapie Tag 1 bis 3 nach Intubation
2. An Tag 4 gemeinsame Besprechung der Oberärzte der Intensivstation mit den behandelnden onkologischen Oberärzten über die prognostische Abschätzung anhand des aus der Literatur bekannten Outcomes sowie das weitere diagnostische und therapeutische Vorgehen für die nächsten Tage.
3. Wiederholung dieser Besprechung jeden Montag und Donnerstag.
4. Therapiede Eskalation, falls die Prognose als infaust beurteilt wird:
  - ▶ mechanische Beatmung plus 2 Organversagen  
Lungenversagen / Vasopressorentherapie / Leber- und Nierenversagen
    - Lungenversagen:  $FiO_2 \geq 0,6$  und  $PEEP \geq 10\text{cm H}_2\text{O}$
    - Leberversagen: Bilirubin  $\geq 10\text{mg/dl}$
    - Nierenversagen: Kreatinin  $\geq 2,5\text{mg/dl}$  oder Nierenersatztherapie
    - Vasopressorentherapie: Dopamin  $> 10\text{mg/h}$  oder Einsatz von Noradrenalin oder Suprarenin über mehr als 4 Stunden
  - ▶ ausgedehnte intracerebrale Blutung
  - ▶ Tumorrelapse
  - ▶ invasive Pilzinfektion in Kombination mit progredienter GvHD
  - ▶ VOD der Leber und Mehrorganversagen
  - ▶ Knochenmarkversagen 4 Wochen nach Transplantation, histologisch gesichert

Diese Richtlinien gelten als Entscheidungsgrundlage und können in begründeten Einzelfällen zurückgestellt werden, z.B. wenn sich der Zustand eines Patienten während der ersten 3 Tage rasch klinisch bessert. Ausgenommen werden können auch Patienten, die an einer klinischen Studie teilnehmen, die das Outcome kritisch Kranker nach Transplantation verbessern soll.

Dieses Protokoll wurde anhand von Studienergebnisse zum Thema „Stammzelltransplantierte Patienten mit Bedarf von intensivmedizinischer Betreuung“ entwickelt, um einerseits die bestmögliche Therapie andererseits aber auch eine effiziente Behandlung zu gewährleisten. Seit der Einführung zum 30.07.2002 wird entsprechend verfahren.

## 1.4 Bedarf von invasiver Beatmung

Von den mit Stammzelltransplantationen assoziierten Komplikationen belaufen sich diejenigen pulmonaler Herkunft auf 40-60%, welche ursächlich für einen Großteil der ICU-Verlegungen sind. Im untersuchten Regensburger Kollektiv betraf dies 56% des Patientenkollektivs. Weiter wird geschätzt, dass über 30% der knochenmarktransplantationsbedingten Todesursachen eine respiratorische Komplikation zu Grunde liegt (Krowka et al. 1985).

Infektionen spielen diesbezüglich eine erhebliche Rolle. Die am häufigsten diagnostizierten Erreger bei pulmonalen Versagen sind Bakterien, Cytomegalievirus (CMV), *Aspergillus fumigatus*, *Pneumocystis jiroveci* und Herpes simplex Virus.

Bei nicht-bakterieller Pneumonie bleibt in 30-40% der Fälle die Ätiologie unbekannt (Krowka et al. 1985, Meyers et al. 1982). Bei nicht-infektiösem Lungenversagen nach KMT werden verschiedene Gründe vermutet, beispielsweise Toxizität der vorausgegangenen Chemo-Radiotherapie, GvHD, diffuse alveoläre Hemorrhagien und pulmonal-vaskuläre Abnormalitäten wie Venocclusive-disease (Wingard et al. 1988, Sloane et al. 1983, Beschorner et al. 1978). Für Patienten mit respiratorischem Versagen bei unbekannter Ätiologie ist das Outcome schlechter als bei Patienten, bei denen der Erreger eruiert werden konnte (Gruson et al. 1999).

Bei der Beurteilung, inwiefern sich die Länge des Zeitraums zwischen KMT und ICU-Verlegung auf das Überleben auswirkt, herrscht keine eindeutige Meinung in der Literatur. Gruson et al. (1999) und Ewig et al. (1998) schätzen die Heilungschancen ihrer Patienten, die in einer frühen Phase der Stammzelltransplantation mechanischer Beatmung bedürfen als gering. Im Gegensatz dazu stellten Price et al. (1998) für ihr Patientenkollektiv eine höhere Mortalitätsrate bei einer längeren Zeitspanne zwischen KMT und ICU-Aufenthalt fest. Diese Studie kommt ebenfalls zu dem Schluss, dass für PBSCT-Patienten ein besseres Outcome besteht als für BMT-Patienten, wenn diese mechanischer Beatmung bedürfen.

Die differierenden Ergebnisse der Literatur lassen erkennen, welcher Komplexität dieses Thema unterworfen ist und dass bei jedem einzelnen Patienten erneut anhand der individuellen Situation das weitere Vorgehen zu beurteilen ist.

## 1.5 Zielsetzung der Arbeit

Die vorliegende Dissertation befasst sich mit der Thematik allogenen stammzelltransplantierten Patienten, die in der Zeit nach oder während ihrer Transplantation intensivmedizinischer Maßnahmen bedürfen.

Für alle daran beteiligten Personen – Patienten, Ärzte, Angehörige, Schwestern und Pfleger – ist es von größter Wichtigkeit, dieses Thema intensiv aufzubereiten und stets den aktuellen Stand der Literatur und Forschung im Auge zu haben.

Nur so ist die bestmögliche Therapie für den Patienten sowie das Treffen verantwortungsvoller, häufig weitgreifender Entscheidungen, die bis zur Limitierung bzw. Einstellung der Therapie führen können, gewährleistet.

Diese Studie soll die „Regensburger“ Vorgehensweise allogenen Knochenmarkstransplantierten Patienten mit Intensivaufenthalt in den Jahren 1999 bis 2005 evaluieren, sowie Faktoren ausfindig machen, die sich allein oder im Zusammenspiel mit anderen Faktoren auf Mortalität und Liegezeit auf ICU auswirken. Im Hinblick auf die Mortalität wurde hier unterschieden zwischen ICU-Versterben bzw. –Überleben, 100 Tage Überleben nach ICU und Langzeitüberleben. Dadurch soll erkennbar werden, welches Patientengut von einer intensivmedizinischen Betreuung profitiert.

Dafür wurden prognostische Faktoren und der Verlauf erhoben, die entsprechend in patienten-, prätransplant-, transplant- und intensivspezifische unterteilt wurden. Wir beschränkten uns bei der Auswertung auf folgende Parameter: Alter des Patienten zum Zeitpunkt der Transplantation und Art der Grunderkrankung (patientenspezifische Faktoren), Spendertyp und Art der Konditionierungstherapie (prätransplantspezifische Faktoren), Zeitspanne zwischen Transplantation und Beginn ICU-Aufenthalt und Vorhandensein bzw. Schweregrad der GvHD (transplantspezifische Faktoren), Bedarf bzw. Dauer von invasiver Beatmung, SAPS II- und APACHE II-Score-Werte, ICU-Verlegung während der Aplasiephase sowie Auftreten eines akuten Nierenversagens und Auswirkung von Thrombozytopenien (intensivspezifische Faktoren). Anschließend wurden die Resultate mit den Ergebnissen der Literatur verglichen, sowie die signifikanten Faktoren einer Multivariatenanalyse unterzogen.

Weiter wurde untersucht, ob bezüglich Liegezeit auf ICU und der Mortalitätsrate ein Unterschied besteht zwischen Patienten, die vor bzw. nach dem 30.07.2002 intensivmedizinisch behandelt wurden. Zu diesem Zeitpunkt wurde ein Prognose- und Therapiekonzept entworfen, dass die Vorgehensweise bei allogenen stammzelltransplantierten Patienten mit mechanischer Beatmung vereinheitlichen soll.

Außerdem wird letztlich durch den Vergleich mit Ergebnissen anderer Studien aufgezeigt, wo die „Regensburger“ Strategie im Rahmen der unumstritten diffizilen Behandlung dieser Patienten einzuordnen ist.

## 2 Patienten und Methodik

### 2.1 Einführung und Zeitraum der Studie

In die vorliegende Studie wurden alle Patienten berücksichtigt, bei denen aufgrund einer hämatologischen Erkrankung (n=61) oder eines soliden Tumors (n=1) eine allogene Stammzelltransplantation durchgeführt wurde und die im Zeitraum nach oder während der Transplantation in intensivmedizinischer Betreuung waren. Die benötigten intensivmedizinischen Daten wurden retrospektiv anhand eines standardisierten Untersuchungsbogens (siehe Anhang) ermittelt. Die Behandlung erfolgte auf einer der beiden internistischen Intensivstationen der Universitätsklinik Regensburg.

Im Zeitraum von Januar 1999 bis Februar 2005 wurden insgesamt 232 Patienten knochenmarkstransplantiert, wobei bei 160 Patienten (69%) kein Intensivaufenthalt nötig war. 72 Patienten wurden in diesem Zeitraum intensivmedizinisch behandelt. Aufgrund fehlender Daten konnten 10 (14%) dieser intensivmedizinisch betreuten Patienten an der Auswertung nicht teilnehmen. Demnach liegen der Studie Daten von 62 Patienten zugrunde.

### 2.2 Patientenkollektiv

#### 2.2.1 Teilnehmende Patienten

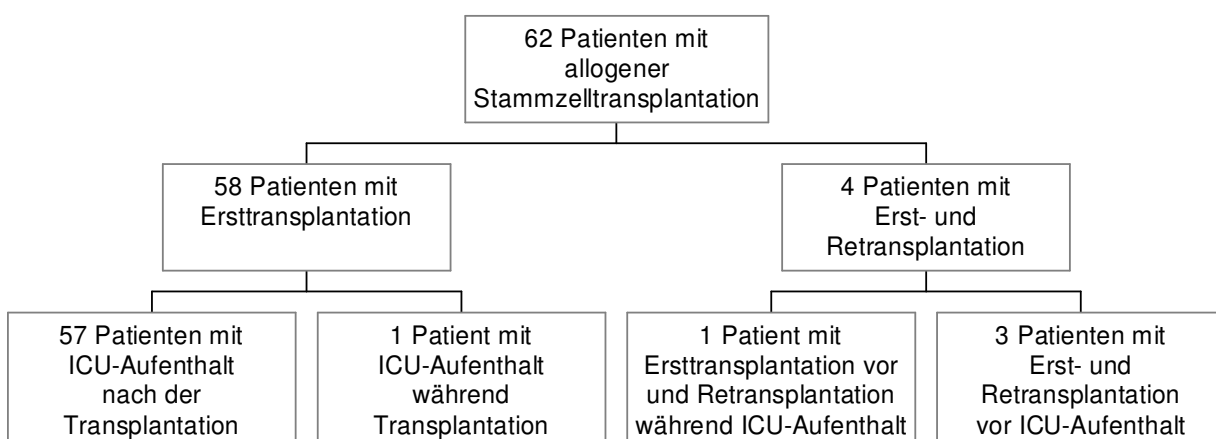


Abb. 01: Aufteilung der Patienten hinsichtlich ICU-Aufenthalt und Transplantation

Alle Erst- und Re-Transplantationen sind im oben genannten Zeitraum erfolgt.

Aus den ausgewerteten Daten der 62 Patienten ergeben sich 79 Einzel- Intensivaufenthalte, die sich wie folgt zusammensetzen:

48 Patienten wurden einmalig auf ICU behandelt, 12 Patienten hatten 2 und jeweils 1 Patient 3 bzw. 4 Intensivaufenthalte.

Die 4 Patienten mit Re-Transplantation wurden jeweils nur einmalig intensivmedizinisch betreut. Bei den Re-Transplantationspatienten wurden nur die Daten der jeweiligen Ersttransplantation in die statistische Auswertung mit eingeschlossen.

Bei Patienten mit mehreren ICU- Aufenthalten wurden alle stattgefundenen Aufenthalte in der Studie berücksichtigt.

Die mediane Liegezeit aller Patienten auf der ICU betrug 8 Tage, wobei der kürzeste Einzelaufenthalt einen Tag, der längste 78 Tage betrug.

### 2.2.2 Demographische Daten

Von den 62 an der Analyse teilnehmenden Patienten sind 38 männlich (61%) und 24 (39%) weiblich. Der mittlere Altersdurchschnitt liegt bei 44,7 Jahre (von 17 bis 66,9 Jahren).

### 2.3 Diagnose und Grunderkrankung

Da es für die Art der Grunderkrankung kein Ausschlusskriterium gab, ist das Patientenkollektiv diesbezüglich gut durchmischt.

Grunderkrankung	Patientenzahl
AML	27
ALL	7
CML	7
NHL	6
OMF	3
MDS	3
MM	3
Foll. Lymph	2
Eosinoph Leukämie	1
Met. Mamma CA	1
PNH	1
CLL	1

Tab. 04: Grunderkrankungen im Patientenkollektiv

Um die Art der Grunderkrankung bzw. einzelne Diagnosen statistisch greifbar zu machen, wurden sie in frühes und fortgeschrittenes Stadium eingeteilt. Diese Einteilung bezieht sich auf den Zustand der Grunderkrankung zum Zeitpunkt der Stammzelltransplantation.

Folgender Tabelle kann entnommen werden, welches Stadium der Grunderkrankung welcher Kategorie zuzuordnen ist.

Art der Grundkrankheit	Frühes Stadium	Fortgeschrittenes Stadium
AML/ALL	1.CR	> 1.CR
CML/ Eosinophile Leukämie	1.CP	> 1.CP
NHL	1. und 2. CR	> 2. CR
MDS/OMF	Ohne Blasten	Mit Blastenvermehrung, sek. Leukämien
MM	Upfronttherapie mit nachfolgender auto/allo Tx	Rezidiv nach autologer Tx
MAMMA CA		Multiple Metastasen
CLL	1. und 2. CR	> 2.CR
Folikuläres Lymphom	1. und 2. CR	> 2.CR
PNH		Panzytopenie +/- Thrombose

Tab. 04a: Einteilung der Grunderkrankungen

## 2.4 Spendertyp und Stammzellenquelle

Des Weiteren wurde der Spendertyp in die Klassifikation und Auswertung miteinbezogen. Von den insgesamt 66 Transplantationen bei 62 Patienten waren 41 (62%) von der Kategorie „unrelated“, 23 (35%) von der Kategorie „sibling“ und 2 (3%) von der Kategorie „related“. In der Auswertung wurden die Kategorien „sibling“ und „related“ zusammengefasst und unter der Kategorie „related“ geführt.

Related	Sibling	Unrelated
HLA-differierender oder -identischer Verwandter	HLA-identisches Geschwister	Fremdspender, HLA-ident oder -different

Tab. 05: Einteilung der Spendertypen

Bezüglich der Herkunft der Stammzellen wurde unterschieden zwischen Knochenmark (bonemarrow) und peripheren Blut (PBSC).

Bei 66 Transplantationen erhielten 14 Patienten Stammzellen aus dem Knochenmark, 51 Patienten Stammzellen aus dem peripheren Blut und ein Patient Stammzellen aus beiden Quellen.



## 2.5 Konditionierung

Die Konditionierungstherapien als vorbereitende Maßnahmen für die Stammzelltransplantationen werden gemäß den Kriterien der European Group For Blood And Marrow Transplantation (EBMT) in „standard“ und „reduced intensity chemotherapy“ (RIC) eingeteilt. Vor den 66 Stammzelltransplantationen wurden 35 Patienten (53%) nach „standard“-Protokoll und 31 Patienten (47%) gemäß dem „reduced intensity chemotherapy“-Protokoll konditioniert.

## 2.6 Scores

Für jeden Patienten wurden am Tag der Intensivstationsaufnahme 2 Scores erhoben, der SAPS II und der APACHE II. Beide gehören zu den sogenannten klassischen Risiko- und Prognose-Scores. Ziel der Risiko-Scores ist es, die Wahrscheinlichkeit eines letztlich negativen Ereignisses einzuschätzen, bei den beiden oben genannten die Sterberate im Krankenhaus. Darauf könnten sich unter Umständen Therapiebestrebungen stützen. Die zu erreichende Höchstpunktzahl liegt für den SAPS II bei 163 und für den APACHE II bei 71.

Die Punktzahl für den SAPS II- Score ergibt sich dabei jeweils aus denjenigen Patientenwerten die am Aufnahmetag erhoben wurden und die höchste Punktzahl ergaben.

In den APACHE II hingegen ging jeweils der erste Patientenwert ein, der auf der Intensivstation registriert wurde.

Für den Glasgow-Coma-Scale (GCS), welcher in der Punktzahl von APACHE II -und SAPS II-Score Niederschlag findet, wurde bei intubierten Patienten eine Punktzahl von 3 angenommen.

## 2.7 Graft-versus-Host-Disease

Ein weiterer Schwerpunkt dieser Untersuchung, war die Auswirkung der Graft-versus-Host-Disease (GvHD) auf das Überleben bei Intensivaufenthalt zu eruieren.

Erhoben wurde der GvHD-Grad für die 3 Organe Leber, Haut und Darm. Damit konnte schließlich anhand von Tabellen der Gesamtgrad der GvHD bestimmt werden. Wie alle auszuwertenden Parameter wurde der GvHD-Grad bei ICU-Aufnahme, an Tag 3,7 und 14 sowie am Tag der Entlassung bzw. des Todes bestimmt.

Um eine systematische Einteilung der Patienten in die unterschiedlichen GvHD-Stadien zu gewährleisten, war es erforderlich die akute und verzögert akute GvHD zu definieren:

Unter akuter GvHD ist das Auftreten einer GvHD bis 100 Tage nach Stammzelltransplantation zu verstehen, unter verzögert akuter GvHD das Auftreten einer GvHD ab 100 Tagen nach Stammzelltransplantation mit dem Krankheitsbild einer akuten GvHD.

Folgende Tabelle gibt Aufschluss über die Verteilung der GvHD im Patientengut bei Intensivaufnahme, wiederum bezogen auf die Anzahl der Intensivaufenthalte.

Akute GvHD	Verzögert akute GvHD	Chronische GvHD	Keine GvHD
32 ICU-Aufenthalte (41%)	11 ICU-Aufenthalte (14%)	15 ICU-Aufenthalte (19%)	21 ICU-Aufenthalte (27%)

Tab. 06: Aufteilung der verschiedenen GvHD-Formen hinsichtlich der ICU-Aufenthalte

### 2.7.1 Die akute GvHD

Die Klassifikation der akuten und verzögert akuten GvHD erfolgte nach dem Schema von Glucksberg et al. (1974).

Grad	Haut	Leber	Darm
0	Kein Exanthem	Bilirubin < 34 µmol/L	Diarrhoe < 500ml/ Tag
1	Makulopapulöses Exanthem < 25% der KOF	Bilirubin 34-50 µmol/L	Diarrhoe 500-1000 ml/Tag
2	Makulopapulöses Exanthem < 25-50% der KOF	Bilirubin 51-102 µmol/L	Diarrhoe 1000-1500 ml/Tag
3	Generalisierte Erythrodermie	Bilirubin 103-225 µmol/L	Diarrhoe > 1500 ml/Tag
4	Generalisierte Erythrodermie mit Formationen von Bullae und Desquamation	Bilirubin > 225 µmol/L	Schwere abdominelle Beschwerdesymptomatik mit/ohne Ileus

Tab. 07: Staging der akuten GvHD

Folgende Tabelle zeigt, wie die Gesamtgradzahl der akuten GvHD aus den Einzelwerten für Haut, Leber und Darm bestimmt wurde.

Gesamtgrad	Stage		
	Haut	Leber	Darm
I	1 oder 2	0	0
II	1-3	1	1
III	2 oder 3	2 oder 3	2 oder 3
IV	2-4	2-4	2-4

Tab. 08: Grading der akuten GvHD

### 2.7.2 Chronische GvHD

Die chronische GvHD wird definiert als das Auftreten oder Fortbestehen einer GvHD ab Tag 100 nach Stammzelltransplantation.

Die chronische GvHD wurde bei allen Patienten nach Shulman et al. (1980) klassifiziert. Das Staging der einzelnen Organsysteme (Haut, Leber, Darm) erfolgte hier in 4 Schweregrade, nämlich keine GvHD, milde GvHD, moderate GvHD und schwere GvHD.

Der Gesamtgrad der chronischen GvHD wurde in limited (begrenzt) und extensive (ausgeweitet) eingeteilt.

Im Einzelnen stellt sich das Grading wie folgt dar:

„Limited“ chronic GvHD	„Extensive“ chronic GvHD
1. Lokale Hautbeteiligung 2. Hepatische Dysfunktion (aufgrund chronischer GvHD)	1. Generalisierte Hautbeteiligung <i>oder</i> 2. lokale Hautbeteiligung <i>und/oder</i> hepatischer Dysfunktion (aufgrund chronischer GvHD) mit: a. durch Leberbiopsie gesicherte chronische aggressive Hepatitis, Nekrose oder Zirrhose <i>oder</i> b. Beteiligung des Auges <i>oder</i> c. Beteiligung kleiner oder Mundschleimhaut gesichert durch Biopsie <i>oder</i> d. Beteiligung jeglicher anderer Zielorgane der GvHD

Tab. 09: Grading der chronischen GvHD

Im Rahmen der statistischen Auswertung wurde das Überleben von Patienten mit GvHD und ohne GvHD verglichen. Die Gruppen setzen sich wie folgt zusammen. In der Gruppe „Patienten mit GvHD“ wurden alle Patienten vereinigt mit einer akuten GvHD Gesamtgrad 2-4 oder einer chronischen GvHD mit der Ausprägung extended. Gegenüber steht dieser die Gruppe „Patienten ohne GvHD“, die sich zusammensetzt aus Patienten ohne GvH Reaktion und Patienten mit einer akuten GvHD Gesamtgrad 1 oder einer chronischen GvHD Gesamtgrad limited. Diese Einteilung wurde gewählt, da erst ab einem GvHD Grad 2 bzw. extensive mit einer immunsuppressiven Behandlung begonnen werden muss, die wiederum zu weiteren schwerwiegenden Komplikationen führen kann.

Außerdem floss in einer weiteren Auswertung der Schweregrad der GvHD in die Analyse mit ein. So wurden keine GvHD, chronische GvHD mit Gesamtgrad limited und akute GvHD Grad 1-2 zusammengefasst und stehen der chronischen GvHD mit der Ausprägung extended und der akuten GvHD Grad 3-4 gegenüber. Dabei wurde nur der GvHD-Grad einbezogen, der am Tag der Intensivaufnahme bestimmt wurde.

## 2.8 Beatmung

Ein wichtiger Prognoseparameter für das Outcome allogenen Knochenmarkstransplantierte Patienten ist der Bedarf von invasiver Beatmung.

Es wurden jeweils die Anzahl der Tage ermittelt, an denen der Patient keine, nicht-invasive Beatmung oder invasive Beatmung erhielt.

Unter nicht-invasiver Beatmung versteht sich die Zufuhr von Sauerstoff mit und ohne Applikation positiver Atemwegsdrücke.

Die invasive Beatmung beinhaltet die Intubation oder die Tracheotomie eines Patienten.

In der statistischen Analyse der Daten wurden nicht invasive und keine Beatmung zusammengefasst und unter „keine“ Beatmung geführt.

## 2.9 Niere

Neben dem Bedarf von invasiver Beatmung spielt für die Prognose eines Stammzelltransplantierten Patienten das Nierenversagen eine wichtige Rolle. Aufgrund dessen ging auch der Parameter „akutes Nierenversagen“ (ANV) in die Auswertung mit ein. Definiert wurde das ANV durch den Bedarf eines Nierenersatzverfahrens (CVVHD oder Dialyse) oder durch die Diagnose „akutes Nierenversagen“, definiert als akut auftretende, i.d.R. reversible Niereninsuffizienz mit den Leitsymptomen: Versiegen der Harnsekretion mit Oligo-/Anurie und Anstieg der Retentionswerte (Harnstoff und Kreatinin).

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass bei 79 Intensivaufenthalten insgesamt 24 mal (30%) ein Nierenersatzverfahren durchgeführt bzw. ein ANV diagnostiziert wurde.

## 2.10 Laborparameter

Um die Transplantatfunktion beurteilen zu können, welche ebenfalls prognostisch von erheblicher Bedeutung ist, wurden die Leukozyten- und Thrombozytenwerte bestimmt und in die Auswertung miteinbezogen.

Diese wurden am Intensivauftag, Tag 3, 7 und 14 sowie am Entlassungs- bzw. Todestag erhoben. Wurden bei einem Patienten an eben aufgezählten Wertungstagen mehrere

Blutkontrollen durchgeführt, so fand jeweils der schlechteste Tageswert in der Statistik Berücksichtigung.

Die statistische Analyse wurde auch hier wiederum beschränkt auf die Werte am Tag der Intensivaufnahme.

## 2.11 Definition von Überleben

Die statistisch auszuwertenden Daten wurden unter dem Gesichtspunkt des Überlebens erhoben. Dabei wurde jeweils unterschieden zwischen 2 Formen:

1. Überleben ab ICU- Aufenthalt
2. Überleben bezogen auf die ICU- Aufenthaltsdauer in Tagen

Unter den 62 ICU-Patienten fanden sich 8 Patienten mit Langzeitüberleben. Dieses wurde aufgrund des jeweiligen unterschiedlichen Beginns des ICU- Aufenthalts definiert als Überleben bis zum Studienende, dem 31.12.2006. Folgende Tabelle soll im Hinblick auf diese 8 Patienten Aufschluss geben über die Variationsbreite der Zeiträume zwischen KMT- Datum und ICU- Aufenthaltsbeginn bzw. Studienende.

	KMT-Datum	ICU- Aufenthaltsbeginn	Studienende
Patient 1	06.11.2002	1. 16.02.2003	31.12.2006
		2. 13.03.2003	
Patient 2	23.07.2003	1. 03.09.2003	31.12.2006
		2. 15.09.2003	
Patient 3	26.11.2003	07.12.2003	31.12.2006
Patient 4	22.03.2000	22.01.2001	31.12.2006
Patient 5	05.10.2000	27.06.2001	31.12.2006
Patient 6	21.11.2001	02.12.2001	31.12.2006
Patient 7	23.07.2004	02.12.2004	31.12.2006
Patient 8	29.02.2000	19.07.2003	31.12.2006

Tab. 10: Daten der Langzeitüberlebenden

Die Zeitspanne zwischen Beginn Intensivaufenthalt und Studienende beträgt demzufolge mindestens 2 Jahre (Patient 7: 2 Jahre 29 Tage).

## 2.12 Statistische Methoden

Die gewonnen Daten wurden mit dem Programm SPSS Version 14 analysiert und bearbeitet.

Es wurden 3 Ansätze gewählt:

1. Überlebenszeitanalysen nach Kaplan-Meier
2. Auswertung der Daten mit kategorialem Ansatz (nicht-parametrische Tests nach Kruskal-Wallis)
3. Analyse der Parameter mit intervallskalierten Ansatz (nicht-parametrische Korrelationen)

Gesamtvergleiche wurden mit Hilfe des Chi-Quadrat-Tests nach Pearson durchgeführt, mit dem außerdem die Signifikanz überprüft wurde (Log-Rank).

Als Grenzwert für die Signifikanz der Ergebnisse wurde eine Wahrscheinlichkeit von 95% festgelegt, was also einem  $p < 0,05$  entspricht. Für jeden analysierten Parameter werden in den Resultaten aus Gründen der Übersicht nur die 2 aussagekräftigsten Grafiken aufgeführt.

### 3 Resultate

Im Folgenden werden die Ergebnisse aus den statistischen Analysen von 62 Patienten mit 79 Intensivaufenthalten gezeigt, die im Zeitraum von Januar 1999 bis Februar 2005 stammzelltransplantiert wurden.

Sowohl bei den Kaplan-Meier Überlebenskurven als auch bei den kategorialen und den intervallskalierten Ansätzen wurden für jeden Parameter 2 Auswertungsalternativen berücksichtigt, nämlich

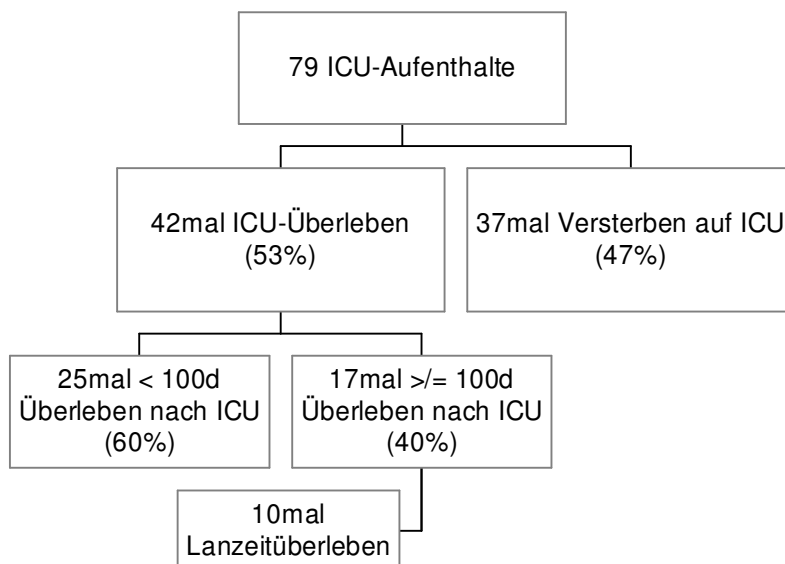
1. bezogen auf das Überleben ab ICU-Aufenthalt
2. bezogen auf die Intensivaufenthaltsdauer in Tagen

Die Langzeitüberlebenden tauchen in den Grafiken unter dem Stichwort „zensiert“ auf und werden in der Kurve selbst mit einem Kreuz hervorgehoben.

Es kann also in den Überlebensfunktionskurven nur unterschieden werden zwischen Langzeitüberlebenden und Verstorbenen. Unberücksichtigt, zu welchen der 3 Zeitpunkte (auf ICU, im Zeitraum 100 Tage nach ICU, im Zeitraum über 100 Tage nach ICU) der Patient verstorben ist und welcher der beiden miteinander verglichenen Gruppen er zuzuordnen ist.

Deshalb wurden diese Gesichtspunkte bei manchen analysierten Parametern herausgefiltert und zusätzlich in Form von Tabellen visualisiert.

Das unten stehende Organigramm gibt Aufschluss über die Verteilung des Patientenguts auf die 3 Überlebenszeiträume.



Tab. 11: Verteilung des Patientenguts auf Überleben der ICU,  $\geq 100$  Tage Überleben nach ICU und Langzeitüberleben



Bei den folgenden Angaben des Medians wurden die Langzeitüberlebenden jeweils ausgenommen.

### 3.1 Zeitspanne zwischen KMT und Intensivverlegung

Für die an der Studie teilnehmenden Patienten wurde die Differenz zwischen dem Zeitpunkt der Stammzelltransplantation und dem Tag der Intensivverlegung berechnet.

Anschließend wurden die Patienten in 2 Gruppen geteilt, nämlich in Patienten, die bis einschließlich Tag 100 und in Patienten, die erst ab Tag 100 nach KMT intensivmedizinisch betreut wurden.

Tag 100 nach KMT wurde als Stichtag gewählt, da man bis zu diesem Zeitpunkt von transplantations- bzw. konditionierungstherapiebedingten Komplikationen spricht, die unter Umständen zu einem vermehrten Bedarf von intensivmedizinischer Betreuung führen können.

#### 3.1.1 Überleben ab ICU- Aufenthalt

Zeitspanne KMT-Intensiv	Anzahl ICU-Aufenthalte	Anzahl Ereignisse	Langzeitüberlebende	
			N	%
≤ 100d	41	37	4	9,8
> 100d	37	31	6	16,2
Gesamt	78	68	10	12,8

Tab. 12: Einteilung der ICU-Aufenthalte in eine der beiden Zeitspannen (unter 100 Tage bzw. mehr als 100 Tage zwischen KMT und ICU). Die „Anzahl der Ereignisse“ gibt die in folgender Grafik verarbeiteten ICU-Aufenthalte an abzüglich der Langzeitüberlebenden, die nicht berücksichtigt wurden.

### Überleben in Abhängigkeit von Zeitspanne KMT - ICU

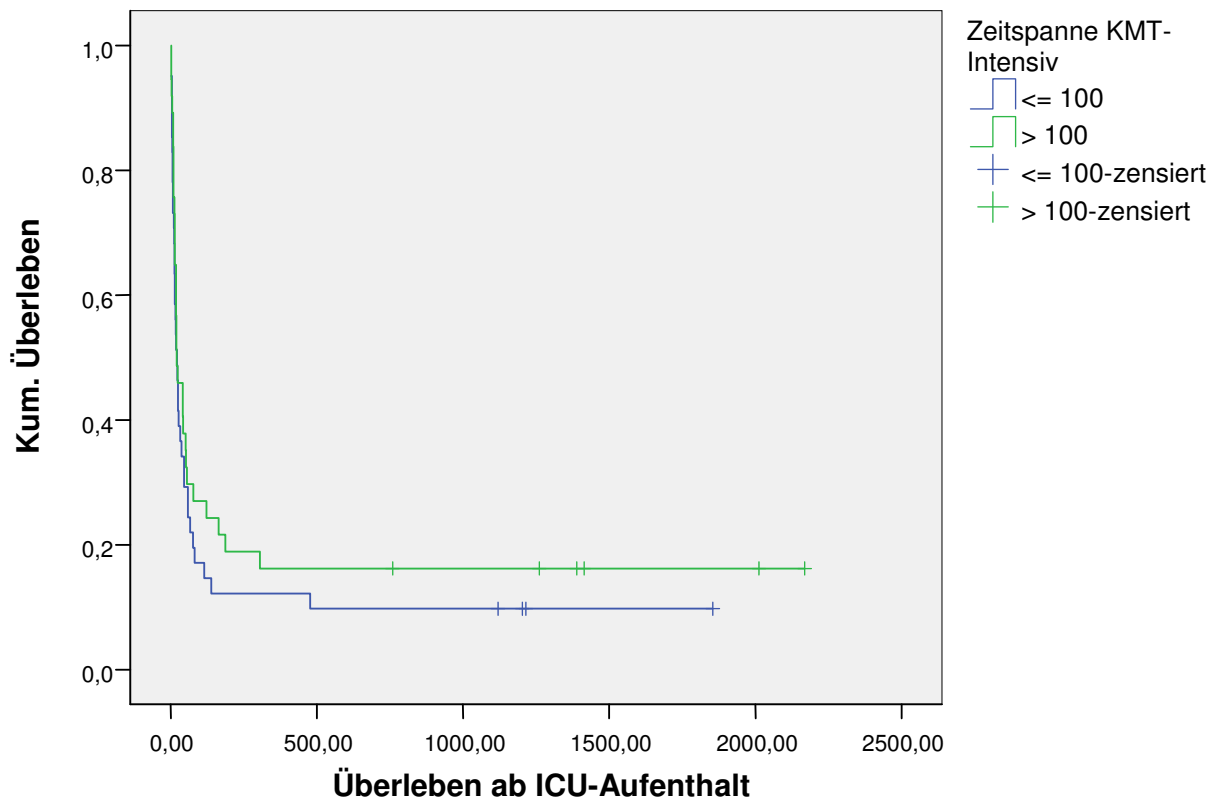


Abb. 04: Dauer zwischen KMT und Intensivaufenthalt (≤ 100 Tage bzw. > 100 Tage) bezogen auf Überleben ab ICU-Aufenthalt (in Tagen)

Der Median für die Überlebenszeit ab ICU-Aufenthalt beträgt für Patienten mit Zeit KMT-ICU ≤ 100d 21 Tage (Standardfehler 5,1) und für Patienten mit KMT-ICU > 100d 20 Tage (Standardfehler 11,7).

Signifikanz p=0,339

### 3.1.2 ICU-Aufenthaltsdauer in Tagen

Zeitspanne KMT-Intensiv	Anzahl ICU-Aufenthalte	Anzahl Ereignisse	Langzeitüberlebende	
			N	%
≤ 100d	41	37	4	9,8
> 100d	38	32	6	15,8
Gesamt	79	69	10	12,7

Tab. 13: Einteilung der ICU-Aufenthalte in eine der beiden Zeitspannen (unter 100 Tage bzw. mehr als 100 Tage zwischen KMT und ICU). Die „Anzahl der Ereignisse“ gibt die in folgender Grafik verarbeiteten ICU-Aufenthalte an abzüglich der Langzeitüberlebenden, die nicht berücksichtigt wurden.

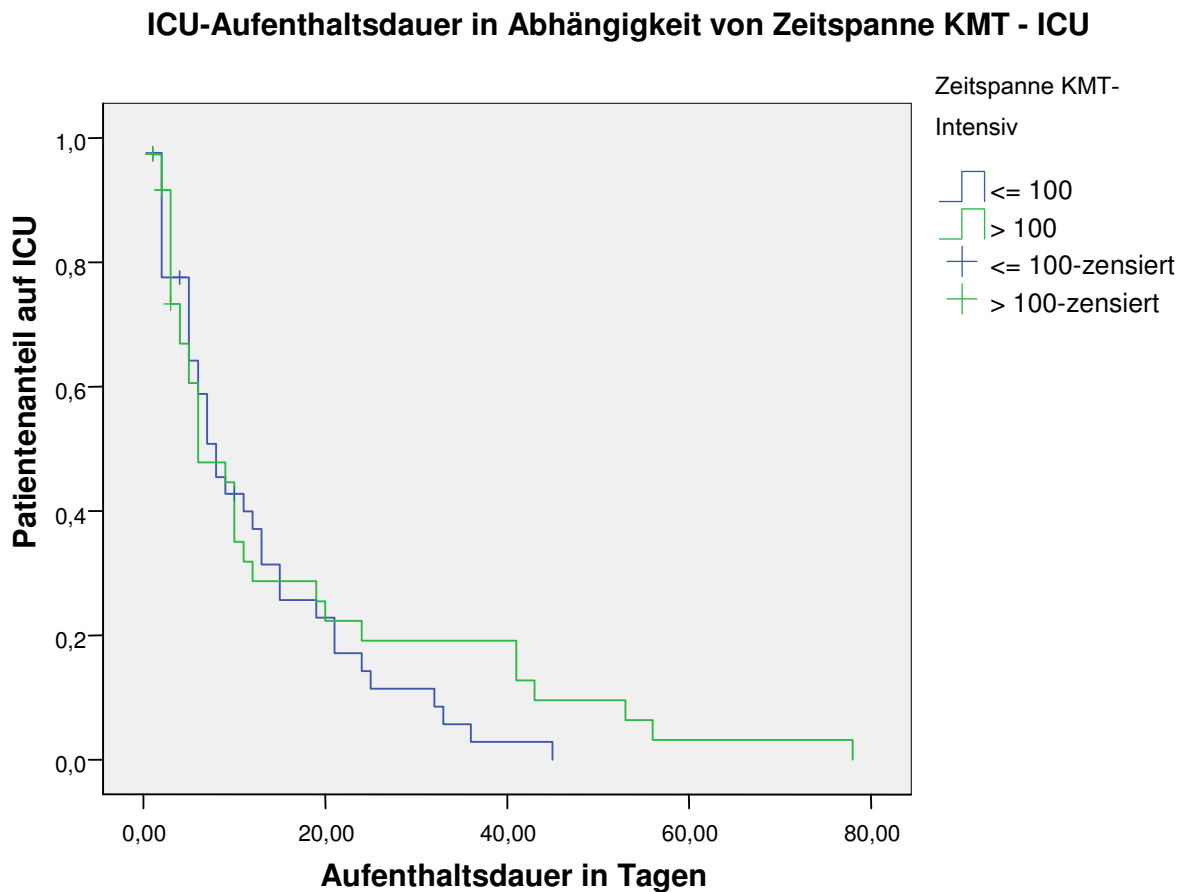


Abb. 05: Dauer zwischen KMT und Intensivaufenthalt (≤ 100 Tage bzw. > 100 Tage) bezogen auf ICU-Aufenthaltsdauer

Der Median für die Liegezeit auf ICU liegt bei Patienten mit Dauer KMT-ICU ≤ 100 Tage bei 8 Tagen (Standardfehler 1,5) und bei Patienten mit Dauer KMT-ICU > 100 Tage bei 6 Tagen (Standardfehler 2,2).

Signifikanz p=0,405

## 3.2 Risikoscore SAPS II

Der SAPS II wurde bei jedem Patienten, der ICU- Betreuung erhielt, erhoben.

Das Patientengut wurde anhand eines SAPS II Punktwerts von 50 geteilt in Patienten mit SAPS II  $\leq$  50 Punkte und Patienten mit SAPS II  $>$  50 Punkte.

Im Anhang befindet sich der Auswertungsbogen für den SAPS II.

Dieser lässt erkennen, dass bereits bei einem Wert von 50 der Patient als ernsthaft krank einzustufen ist. Bei dieser Punktzahl liegt die vorhergesagte Mortalität bei 46,1%. Das wiederum lässt sich in Korrelation setzen mit dem Outcome.

### 3.2.1 Überleben ab ICU-Aufenthalt

SAPSII-Wert bei Aufnahme	Anzahl ICU-Aufenthalte	Anzahl Ereignisse	Langzeitüberlebende	
			N	%
$\leq$ 50	43	35	8	18,6
$>$ 50	35	33	2	5,7
Gesamt	78	68	10	12,8

Tab. 14: : Einteilung der ICU-Aufenthalte in eine der beiden Kategorien für den SAPS II-Wert. Die „Anzahl der Ereignisse“ gibt die in folgender Grafik verarbeiteten ICU-Aufenthalte an abzüglich der Langzeitüberlebenden, die nicht berücksichtigt wurden.

### Überleben in Abhängigkeit vom SAPS II-Score

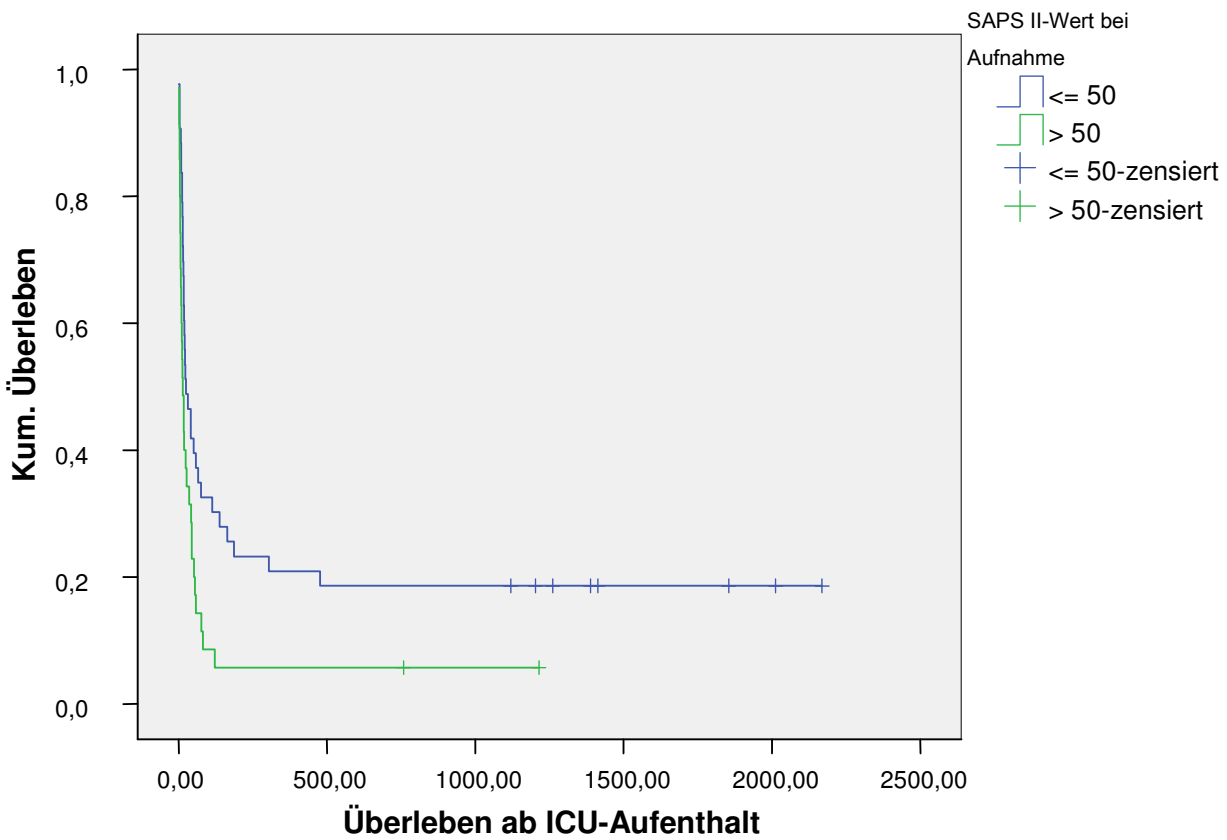


Abb. 06: ICU-Aufenthalte mit einem SAPS II-Wert  $\leq 50$  bzw.  $> 50$  Punkten bezogen auf das Überleben ab ICU-Aufenthalt (in Tagen)

Der Median für das Überleben ab ICU- Aufenthalt liegt bei Patienten mit einem SAPS II  $\leq 50$  bei 25 Tagen (Standardfehler 10,9), bei Patienten mit einem SAPS II von  $> 50$  bei 14 Tagen (Standardfehler 4,1).

Signifikanz  $p=0,014$

Es folgt eine ergänzende Tabelle, die zeigt wie viele der Nicht-Langzeitüberlebenden welcher der beiden Gruppen zuzuordnen sind.

	SAPS II $\leq$ 50 Punkte	SAPS II $>$ 50 Punkte
42 mal ICU- Überleben	30 (71%)	12 (29%)
17 mal $\geq$ 100 Tage Überleben nach ICU	14 (82%)	3 (18%)

Tab. 15: Aufschlüsselung der Verstorbenen nach Zugehörigkeit zu einer der beiden Gruppen für den SAPS II-Wert

### 3.2.2. Aufenthaltsdauer in Tagen

SAPSII-Wert bei Aufnahme	Anzahl ICU-Aufenthalte	Mittlerer Rang
$\leq$ 50	44	35,09
$>$ 50	35	46,17
Gesamt	79	

Tab. 16: Einteilung der ICU-Aufenthalte in eine der beiden Kategorien für den SAPS II

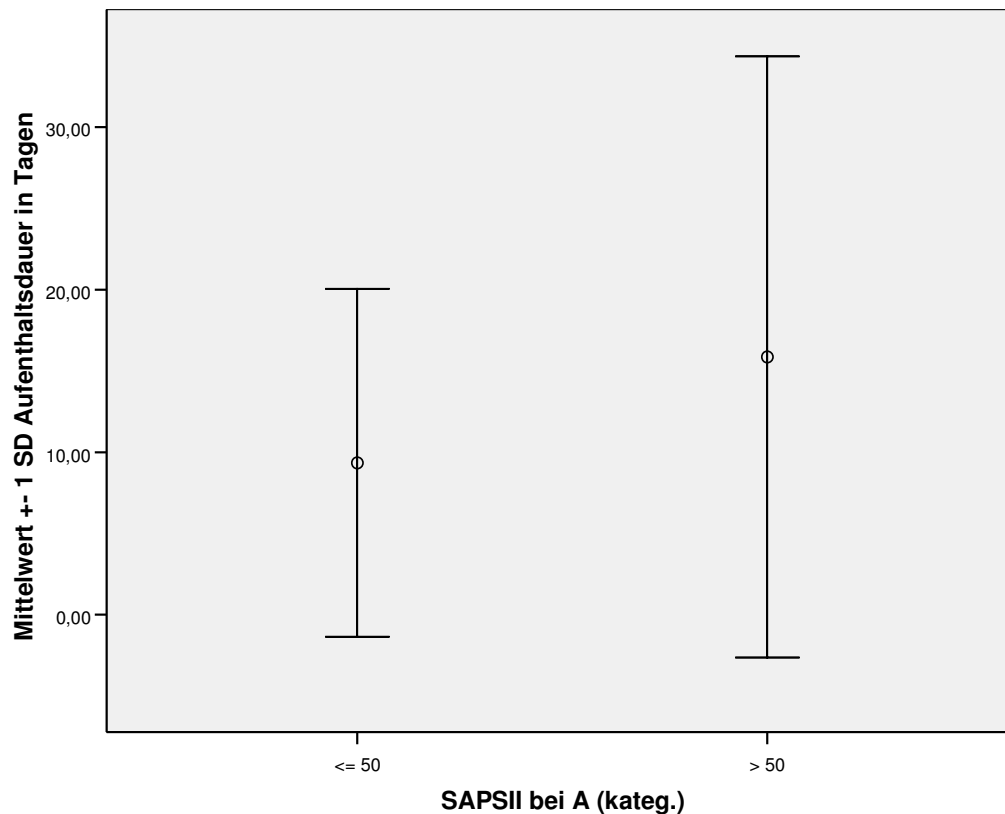
**ICU-Aufenthaltsdauer in Abhängigkeit vom SAPS II-Score**

Abb. 07: ICU-Aufenthalte mit einem SAPS II-Wert  $\leq 50$  bzw.  $> 50$  Punkten bezogen auf die ICU-Aufenthaltsdauer (in Tagen)

Der Mittelwert für die Aufenthaltsdauer in Tagen bei Patienten mit SAPS II  $\leq 50$  Punkte ist 9,3 (Standardabweichung 10,7). Bei Patienten mit SAPS II  $> 50$  Punkte liegt dieser bei 15,9 (Standardabweichung 18,5).

Signifikanz  $p = 0,032$

### 3.3 Risikoscore APACHE II

Um vergleichbare aussagekräftige Ergebnisse zu bekommen, wurde das Patientengut bei einem APACHE II-Wert von 14 Punkten geteilt, da hier annähernd gleiche Fallzahlen für beide Gruppen zu finden sind. Die Mortalität bei einem APACHE II-Wert von 14 liegt bei 15%.

Wie auch schon für den SAPS II befindet sich für den APACHE II ein Exemplar des Auswertungsbogens im Anhang.

#### 3.3.1 Überleben ab ICU-Aufenthalt

APACHEII-Wert bei Aufnahme	Anzahl ICU- Aufenthalte	Anzahl Ereignisse	Langzeitüberlebende	
			N	%
≤ 14	34	28	6	17,6
> 14	44	40	4	9,1
Gesamt	78	68	10	12,8

Tab. 17: Einteilung der ICU-Aufenthalte in eine der beiden Kategorien für den APACHE II-Wert. Die „Anzahl der Ereignisse“ gibt die in folgender Grafik verarbeiteten ICU-Aufenthalte an abzüglich der Langzeitüberlebenden, die nicht berücksichtigt wurden.



### Überleben in Abhängigkeit vom APACHE II-Score

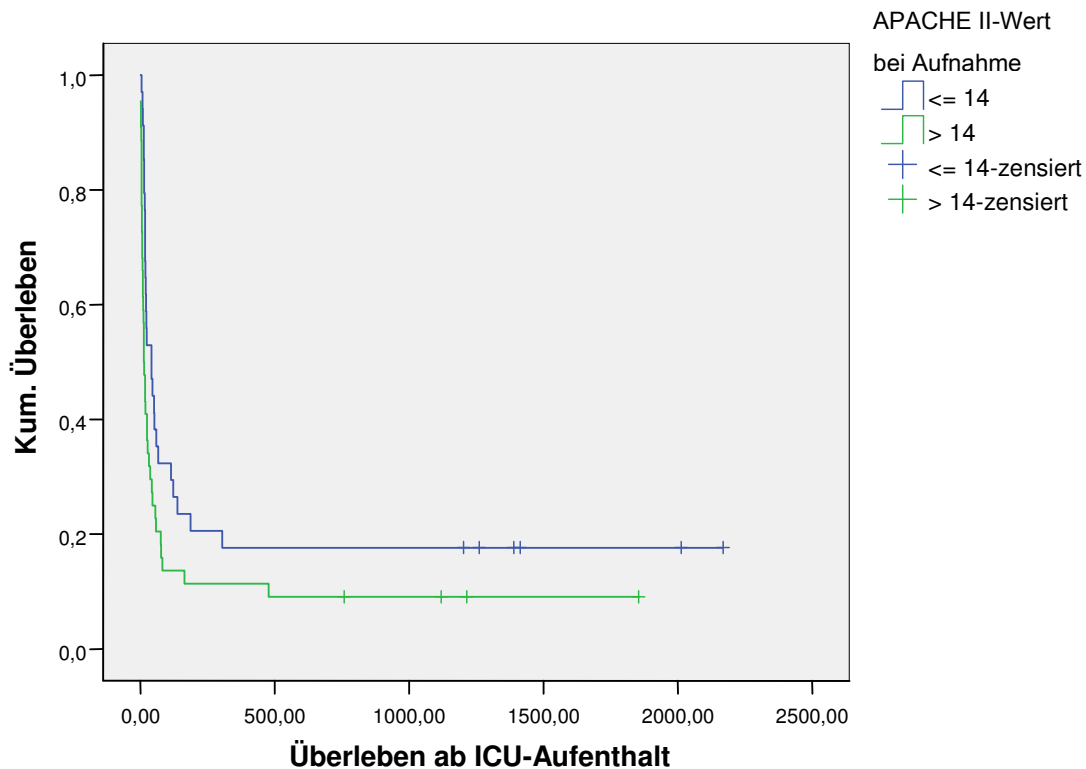


Abb. 08: ICU-Aufenthalte mit einem APACHE II-Wert ≤ 14 bzw. > 14 Punkten bezogen auf das Überleben ab ICU-Aufenthalt (in Tagen)

Der Median für Patienten mit APACHE II ≤ 14 ist 41 (Standardfehler 16,7), für Patienten mit APACHE II > 14 beträgt der Wert des Median 13 (Standardfehler 3,9).

Signifikanz  $p = 0,014$

Es folgt eine ergänzende Tabelle, die zeigt wie viele der Nicht-Langzeitüberlebenden welcher der beiden Gruppen zuzuordnen sind.

	APACHE II ≤ 14 Punkte	APACHE II > 14 Punkte
42 mal ICU- Überleben	27 (64%)	15 (36%)
17 mal ≥ 100 Tage Überleben nach ICU	13 (76%)	4 (24%)

Tab.18 : Aufschlüsselung der Verstorbenen nach Zugehörigkeit zu einer der beiden Gruppen für den APACHE II-Wert

### 3.3.2. Aufenthaltsdauer in Tagen

APACHEII-Wert bei Aufnahme	Anzahl ICU-Aufenthalte	Anzahl Ereignisse	Langzeitüberlebende	
			N	%
≤ 14	35	29	6	17,1
> 14	44	40	4	9,1
Gesamt	79	69	10	12,7

Tab.19: Einteilung der ICU-Aufenthalte in eine der beiden Kategorien für den APACHE II-Wert. Die „Anzahl der Ereignisse“ gibt die in folgender Grafik verarbeiteten ICU-Aufenthalte an abzüglich der Langzeitüberlebenden, die nicht berücksichtigt wurden.

#### ICU-Aufenthaltsdauer in Abhängigkeit vom APACHE II-Score

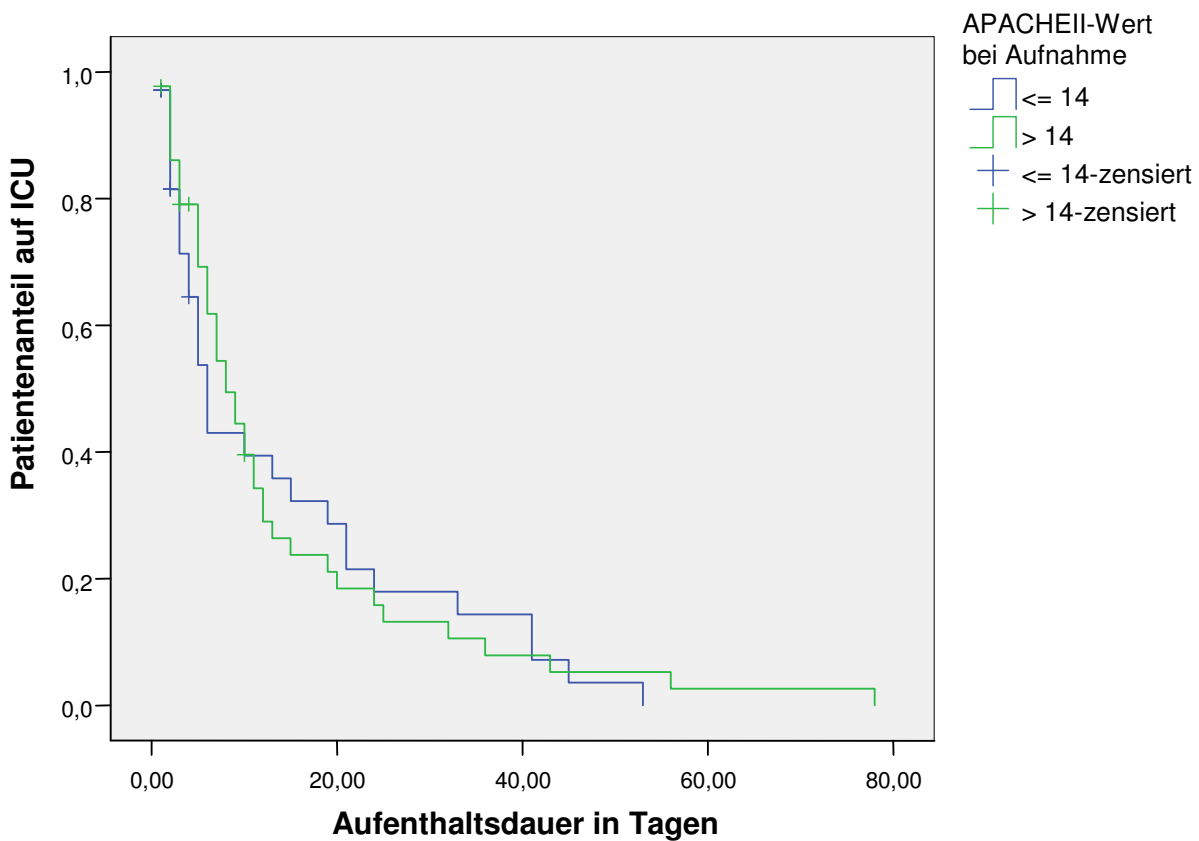


Abb. 09: ICU-Aufenthalte mit einem APACHE II-Wert ≤ 14 bzw. > 14 Punkten bezogen auf die ICU-Aufenthaltsdauer

Der Median für die Aufenthaltsdauer auf Intensivstation beträgt für Patienten mit APACHE II ≤ 14 Punkte 6 (Standardfehler 0,9) und für Patienten mit APACHE II > 14 Punkte 8 (Standardfehler 1,4).

Signifikanz p= 0,826

### 3.4 Spendertyp related versus unrelated

Als weiteres wurde die Art der Stammzellspende klassifiziert in verwandter Spender (related) und unverwandter Spender (unrelated).

#### 3.4.1 Überleben ab ICU-Aufenthalt

Art der Stammzellspende	Anzahl ICU-Aufenthalte	Anzahl Ereignisse	Langzeitüberlebende	
			N	%
related	32	27	5	15,6
unrelated	46	41	5	10,9
Gesamt	78	68	10	12,8

Tab. 20: Einteilung der ICU-Aufenthalte in eine der beiden Kategorien für den Spendertyp. Die „Anzahl der Ereignisse“ gibt die in folgender Grafik verarbeiteten ICU-Aufenthalte an abzüglich der Langzeitüberlebenden, die nicht berücksichtigt wurden.

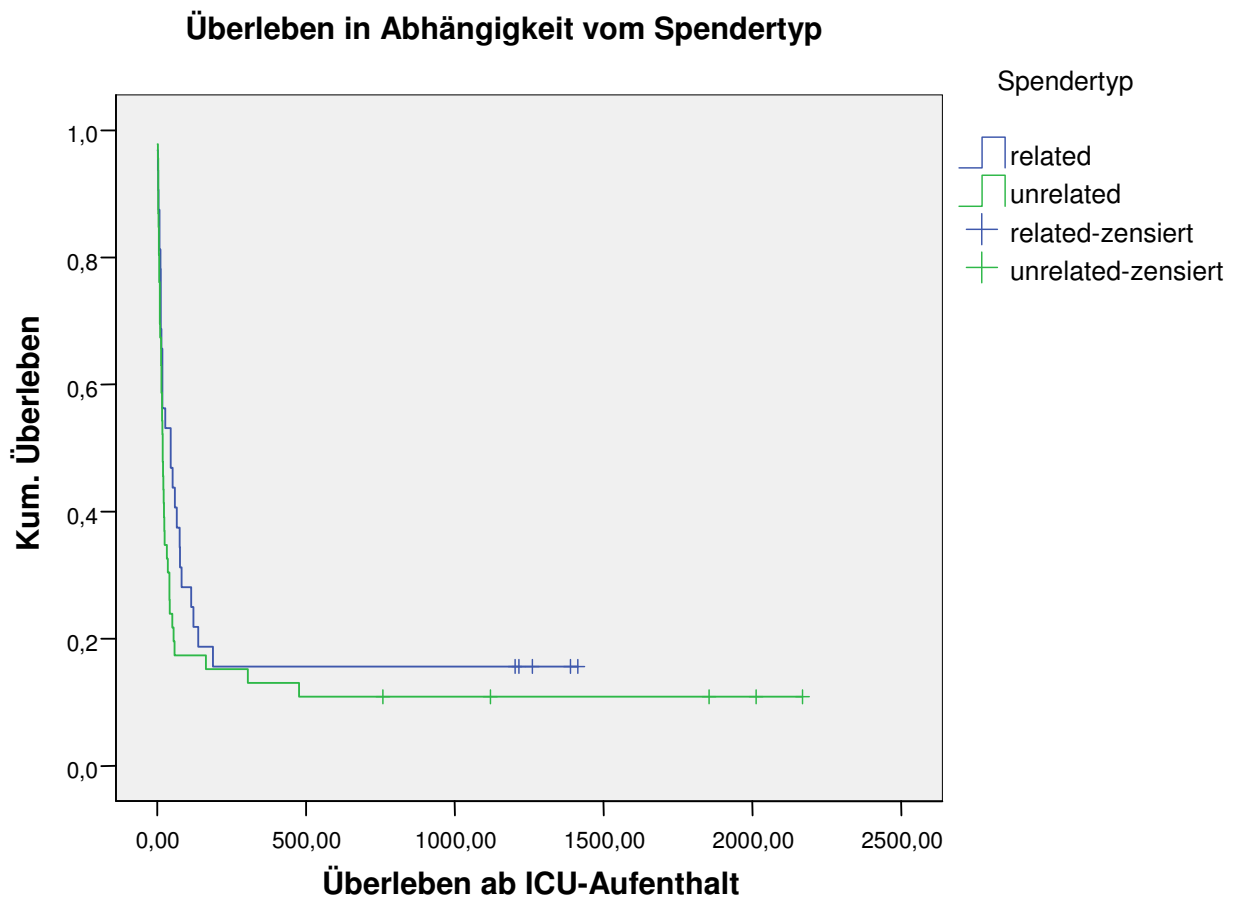


Abb. 10: ICU-Aufenthalte mit dem Spendertyp „related“ bzw. „unrelated“ bezogen auf das Überleben ab ICU-Aufenthalt (in Tagen)

Der Median für das Überleben ab ICU bei Patienten mit verwandtem Spender liegt bei 45 Tagen (Standardfehler 23,995) und bei Patienten mit unverwandtem Spender bei 19 Tagen (Standardfehler 2,823).

Signifikanz  $p = 0,190$

### 3.4.2 Aufenthaltsdauer in Tagen

Art der Stammzellspende	Anzahl ICU-Aufenthalte	Mittlerer Rang
related	32	41,14
unrelated	47	39,22
Gesamt	79	

Tab.21: Einteilung der ICU-Aufenthalte in eine der beiden Kategorien für den Spendertyp.

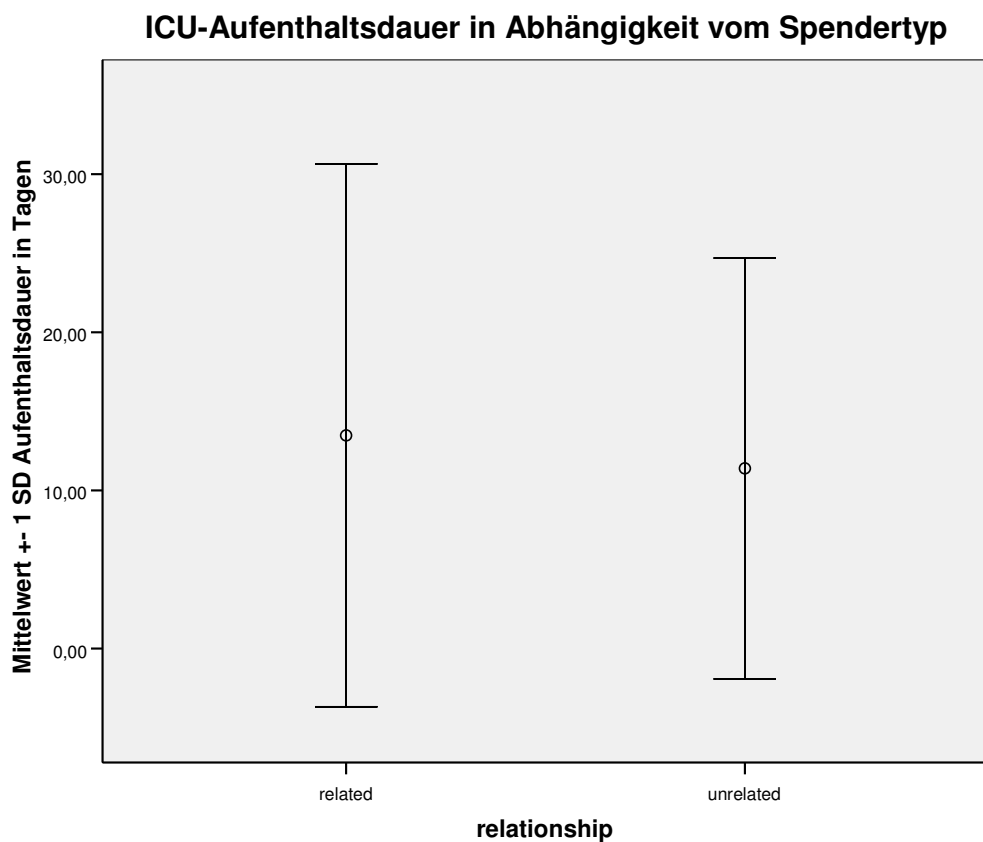


Abb. 11: ICU-Aufenthalte mit dem Spendertyp „related“ bzw. „unrelated“ bezogen auf die ICU-Aufenthaltsdauer in Tagen

Der Mittelwert für die Aufenthaltsdauer in Tagen bei Patienten mit dem Spendertyp „related“ ist 13,5 (Standardabweichung 17,2) und für Patienten mit dem Spendertyp „unrelated“ liegt bei 11,4(Standardabweichung 13,3).

Signifikanz  $p= 0,715$

### 3.5 Konditionierungstherapie Standard versus RIC

Als nächstes wurden die Konditionierungstherapien „Standard“ und „RIC“ nach EBMT zur Analyse herangezogen und anschließend verglichen.

#### 3.5.1 Überleben ab ICU-Aufenthalt

Konditionierungstherapie nach EBMT	Anzahl ICU-Aufenthalte	Anzahl Ereignisse	Langzeitüberlebende	
			N	%
RIC	36	34	2	5,6
Standard	42	34	8	19,0
Gesamt	78	68	10	12,8

Tab.22: Einteilung der ICU-Aufenthalte in eine der beiden Kategorien für die Konditionierungstherapie. Die „Anzahl der Ereignisse“ gibt die in folgender Grafik verarbeiteten ICU-Aufenthalte an abzüglich der Langzeitüberlebenden, die nicht berücksichtigt wurden.

### Überleben in Abhängigkeit der Konditionierungstherapie

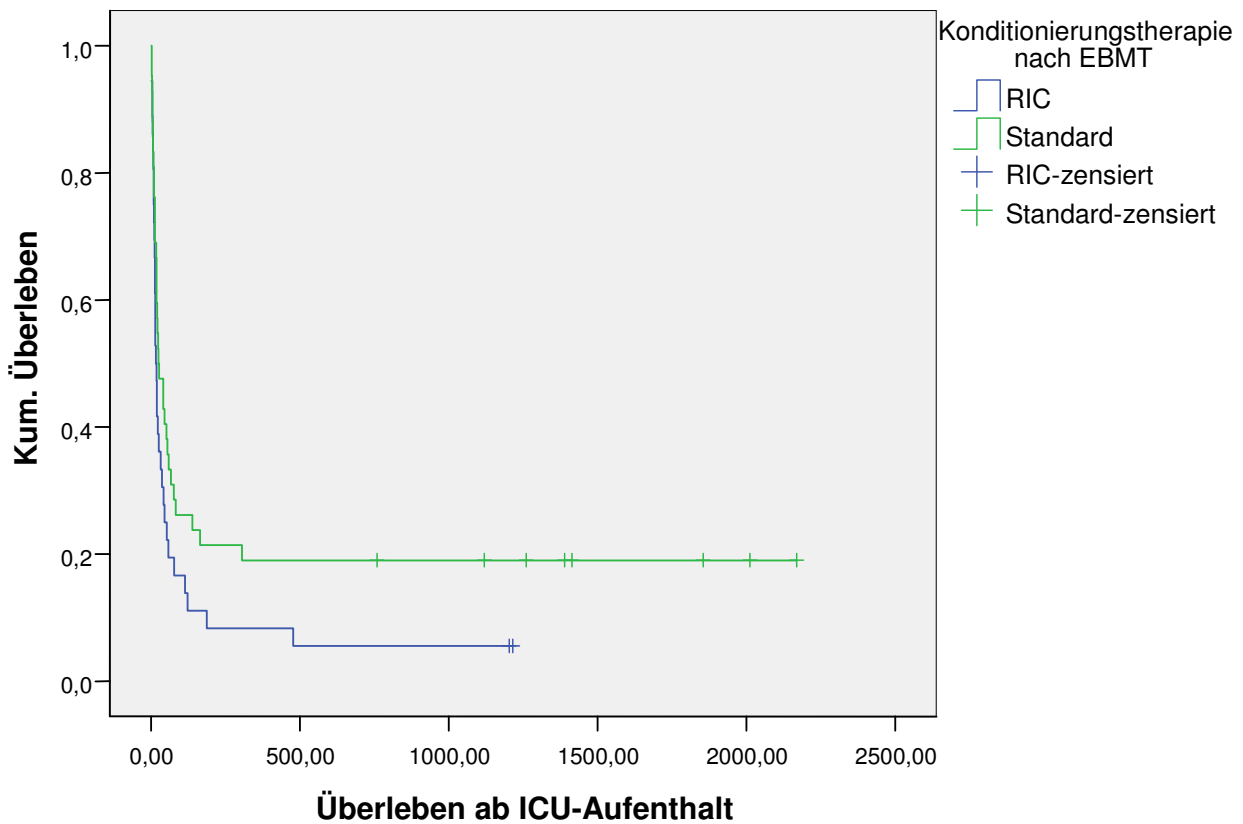


Abb.12: ICU-Aufenthalte mit der Konditionierungstherapie „standard“ bzw. „RIC“ bezogen auf das Überleben ab ICU-Aufenthalt (in Tagen)

Der Median für das Überleben ab ICU- Aufenthalt beträgt für Patienten, die eine Konditionierungstherapie nach „Standard“ erhalten haben 24 Tage (Standardfehler 11,3) und für Patienten mit einer Konditionierungstherapie nach „RIC“ 16 Tage (Standardfehler 2,6).

Signifikanz  $p = 0,081$

### 3.5.2 Aufenthaltsdauer in Tagen

Konditionierungstherapie nach EBMT Aufenthalt in Tagen	Anzahl ICU-Aufenthalte	Mittlerer Rang
RIC	37	39,93
Standard	42	40,08
Gesamt	79	

Tab. 23: Einteilung der ICU-Aufenthalte in eine der beiden Kategorien für die Konditionierungstherapie

### ICU-Aufenthaltsdauer in Abhängigkeit von der Konditionierungstherapie

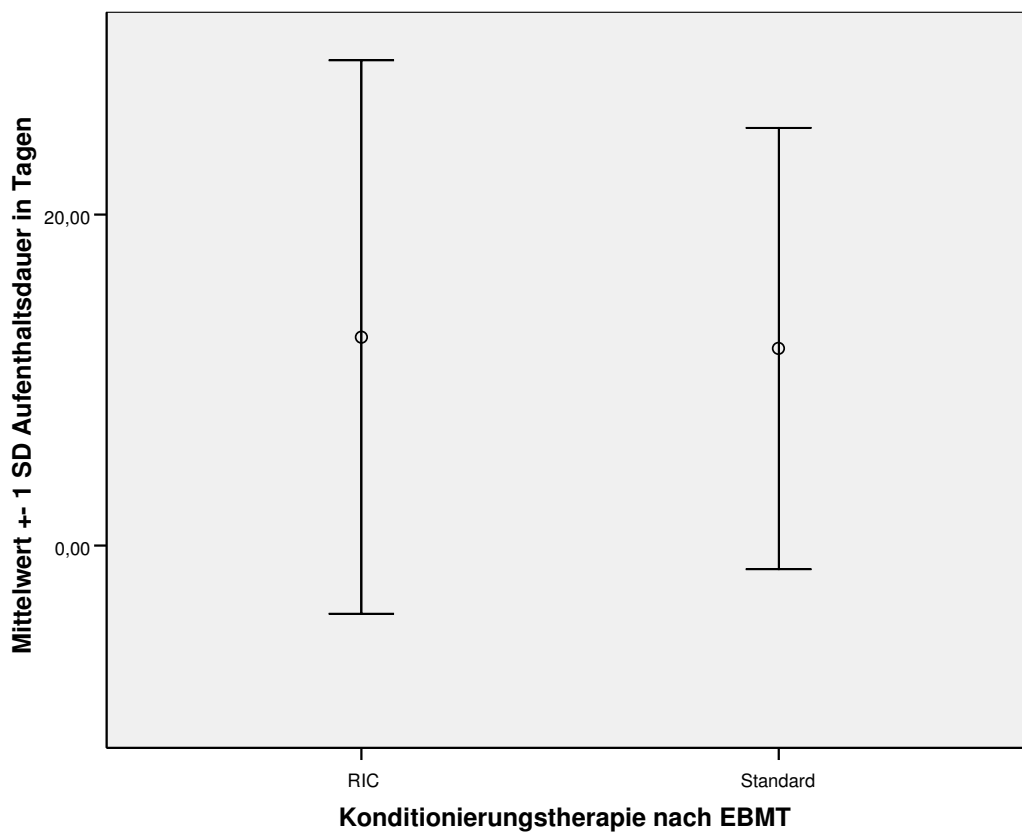


Abb. 13: ICU-Aufenthalte mit der Konditionierungstherapie „Standard“ bzw. „RIC“ bezogen auf die ICU-Aufenthaltsdauer in Tagen

Der Mittelwert für die Aufenthaltsdauer in Tagen für Patienten, die „RIC“ als Konditionierungstherapie erhalten haben beträgt 12,6 (Standardabweichung 16,7) und für Patienten mit „Standard“ Konditionierung 11,9 (Standardabweichung 13,3).

Signifikanz  $p = 0,972$

### 3.6 Aplasiephase

Da angenommen werden musste, dass die Höhe des Leukozytenwertes Einfluss nehme auf das Überleben der stammzelltransplantierten Patienten, war auch dieser Aspekt als analysenswert einzustufen. Um aussagekräftige Ergebnisse zu erhalten, wurden mehrere Verfahrensweisen durchgeführt.

Zunächst wurde das Patientengut geteilt bei einem Leukozytenwert von  $\leq 0,5/\text{nl}$  und  $> 0,5/\text{nl}$ , ebenso bei einem Wert von  $\leq 1/\text{nl}$  und  $>1/\text{nl}$ .

Hier zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen.

Um einen eventuellen Unterschied zwischen Aplasie und Leukopenie erkennen zu können, war schließlich nicht absolute Leukozytenwert entscheidend. Vielmehr wurde die Grenze zwischen KMT und ICU-Verlegung beim Tag 20 gesetzt, da dies als Stichtag ist für das Einsetzen des Engraftments gilt, d.h. für das Wiederauftreten von Leukozyten im Blut des Patienten. Zu beachten ist hier die ungleiche Verteilung im Patientengut.

Es folgen die Überlebenskurven für Patienten mit Zeitspanne KMT-ICU  $\leq 20$  Tage im Vergleich zu Patienten mit Dauer KMT-ICU  $> 20$  Tage.

#### 3.6.1 Überleben ab ICU

Dauer KMT-Intensiv/Aplasiephase	Anzahl ICU-Aufenthalte	Anzahl Ereignisse	Langzeitüberlebende	
			N	%
< 20d	13	11	2	15,4
≥ 20d	65	57	8	12,3
Gesamt	78	68	10	12,8

Tab. 24: Einteilung der ICU-Aufenthalte in eine der beiden Kategorien für die Aplasiephase. Die „Anzahl der Ereignisse“ gibt die in folgender Grafik verarbeiteten ICU-Aufenthalte an abzüglich der Langzeitüberlebenden, die nicht berücksichtigt wurden.



### Überleben in Abhängigkeit von der Aplasiaphase

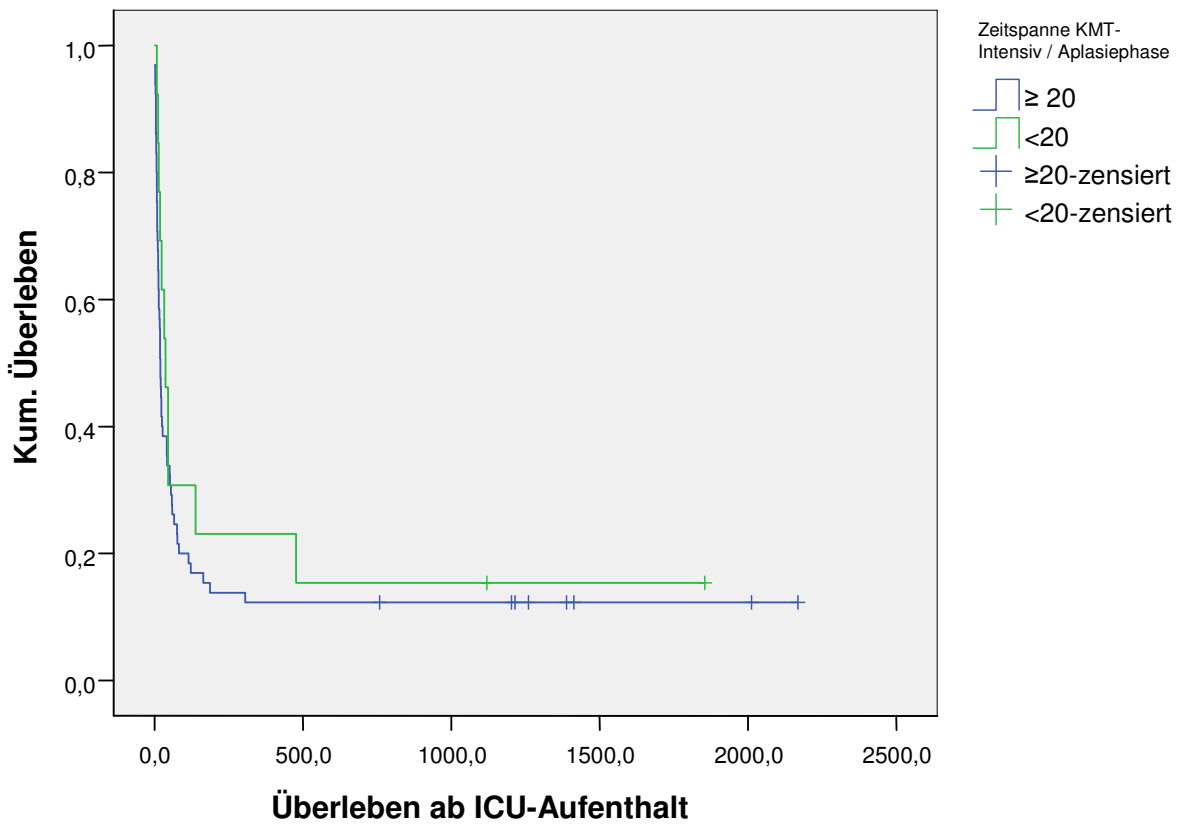


Abb. 14: ICU-Aufenthalte mit der Dauer KMT-ICU < 20 bzw. ≥ 20 Tage bezogen auf das Überleben ab ICU-Aufenthalt (in Tagen)

Der mediane Wert für das Überleben der Patienten mit einer Zeitspanne zwischen KMT und ICU von ≥ 20 Tagen beträgt 19 Tage (Standardfehler 2,3), für Patienten in der Aplasiaphase, nämlich Zeitspanne zwischen KMT und ICU von < 20 Tagen 36 Tage (Standardfehler 9,4).

Signifikanz  $p = 0,355$

### 3.6.2 Aufenthaltsdauer in Tagen

Dauer KMT-Intensiv/ Aplasiephase	Anzahl ICU- Aufenthalte	Anzahl Ereignisse	Langzeitüberlebende	
			N	%
≥ 20d	13	11	2	15,4
< 20d	66	58	8	12,1
Gesamt	79	69	10	12,7

Tab. 25: Einteilung der ICU-Aufenthalte in eine der beiden Kategorien für die Aplasiephase. Die „Anzahl der Ereignisse“ gibt die in folgender Grafik verarbeiteten ICU-Aufenthalte an abzüglich der Langzeitüberlebenden, die nicht berücksichtigt wurden.

#### ICU-Aufenthaltsdauer in Abhängigkeit von der Aplasiephase

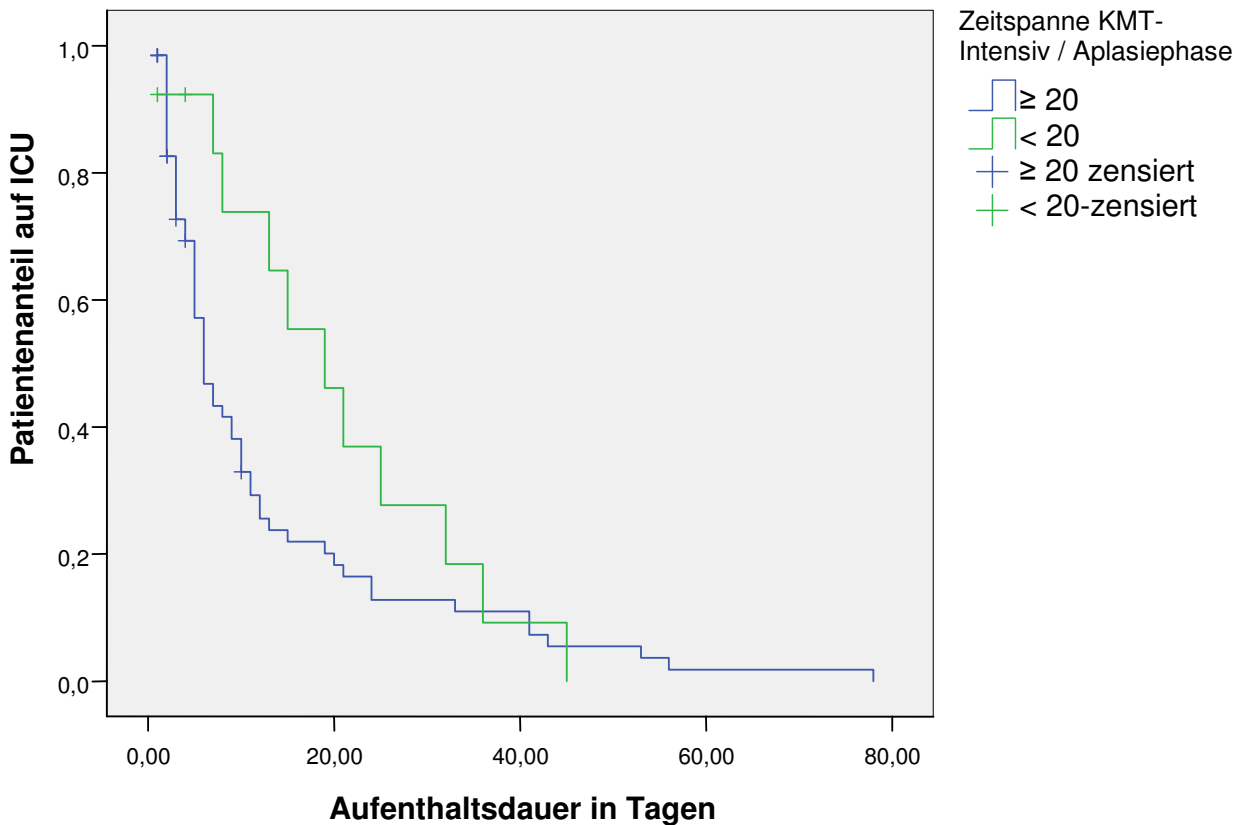


Abb. 15: ICU-Aufenthalte mit der Dauer KMT-ICU < 20 bzw. ≥ 20 Tage bezogen auf die ICU-Aufenthaltsdauer in Tagen

Der Median für die Aufenthaltsdauer auf ICU in Tagen beträgt für Patienten mit KMT-ICU ≥ 20 Tage 6 (Standardfehler 0,9) und für Patienten mit KMT-ICU < 20 Tage 19 (Standardfehler 4,9).

Signifikanz  $p = 0,161$

Es folgt eine ergänzende Tabelle, die zeigt wie viele der Nicht-Langzeitüberlebenden welcher der beiden Gruppen zuzuordnen sind.

	Zeit zwischen KMT- ICU < 20 Tage	Zeit zwischen KMT- ICU ≥ 20 Tage
42 mal ICU- Überleben	5 (12%)	37 (88%)
17 mal ≥ 100 Tage Überleben nach ICU	4(24%)	13 (76%)

Tab. 26: Aufschlüsselung der Verstorbenen nach Zugehörigkeit zu einer der beiden Gruppen: Dauer KMT-ICU < 20 bzw. ≥ 20 Tage

### 3.7 Thrombozytenzahl

Ein weiterer wichtiger Faktor bei stammzelltransplantierten Patienten ist der Thrombozytenwert. Er ist neben dem Wert für Leukozyten und Hb ein Parameter für die Transplantfunktion.

Ein erhöhtes Risiko für eine Blutung besteht bei Thrombozytopenien mit Werten für die Blutplättchen zwischen 25-30/nl.

Aufgrund dessen wurden diese Werte als Analysegrenze festgesetzt.

#### 3.7.1 Überleben ab ICU- Aufenthalt

Thrombozytenzahl in nl	Anzahl der ICU-Aufenthalte	Anzahl Ereignisse	Langzeitüberlebende	
			N	%
≤ 25	43	41	2	4,7
> 25	34	26	8	23,5
Gesamt	77	67	10	13,0

Tab.27 : Einteilung der ICU-Aufenthalte in eine der beiden Kategorien für die Thrombozytenzahl. Die „Anzahl der Ereignisse“ gibt die in folgender Grafik verarbeiteten ICU-Aufenthalte an abzüglich der Langzeitüberlebenden, die nicht berücksichtigt wurden.

### Überleben in Abhängigkeit von der Thrombozytenzahl

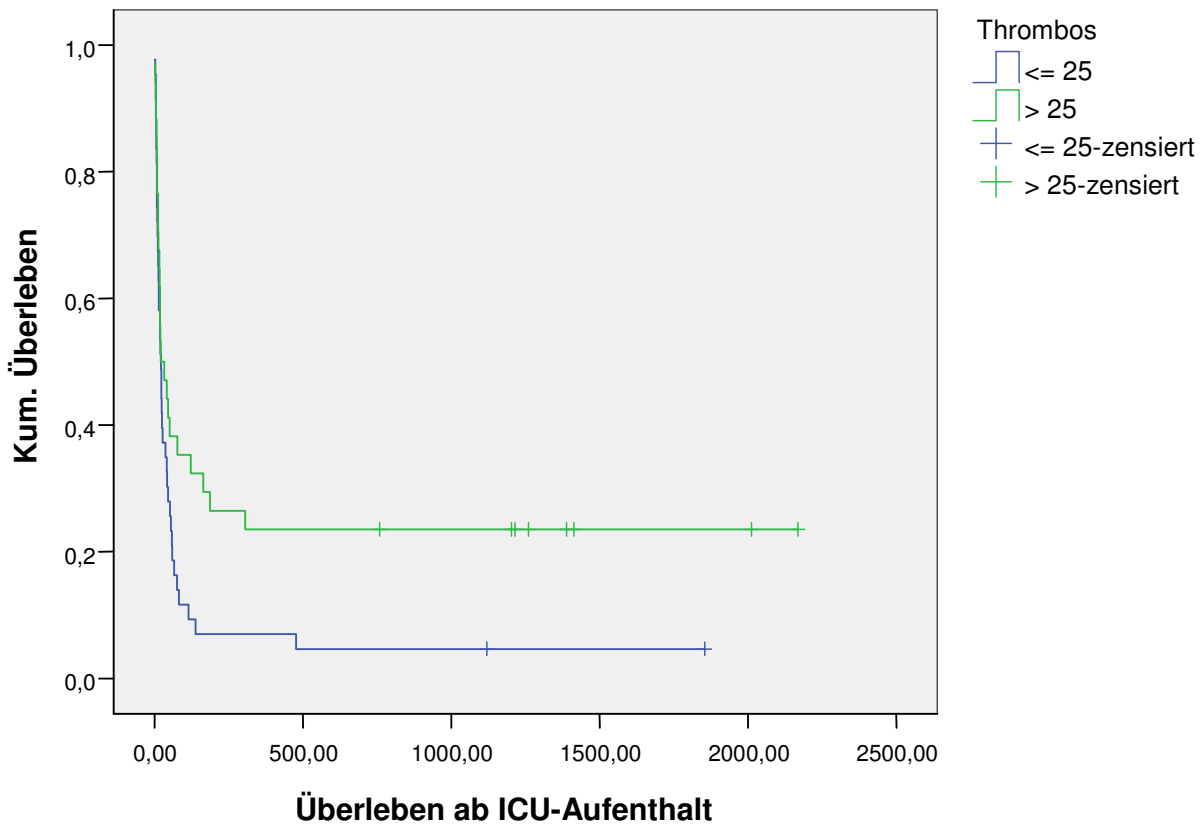


Abb. 16: ICU-Aufenthalte mit Thrombozytenzahlen  $\leq 25$ /nl und  $> 25$ /nl bezogen auf das Überleben ab ICU-Aufenthalt (in Tagen)

Der Median für das Überleben der ICU liegt bei Patienten mit einer Thrombozytenzahl  $\leq 25$ /nl bei 21 Tagen (Standardfehler 5,0) und bei Patienten mit einer Thrombozytenzahl  $> 25$ /nl bei 20 Tagen (Standardfehler 16,8).

Signifikanz  $p = 0,037$

### 3.7.2 Aufenthaltsdauer in Tagen

Bei der intervallskalierten Analyse wurden 78 ICU- Aufenthalte verarbeitet.

#### ICU-Aufenthaltsdauer in Abhängigkeit von der Thrombozytenzahl

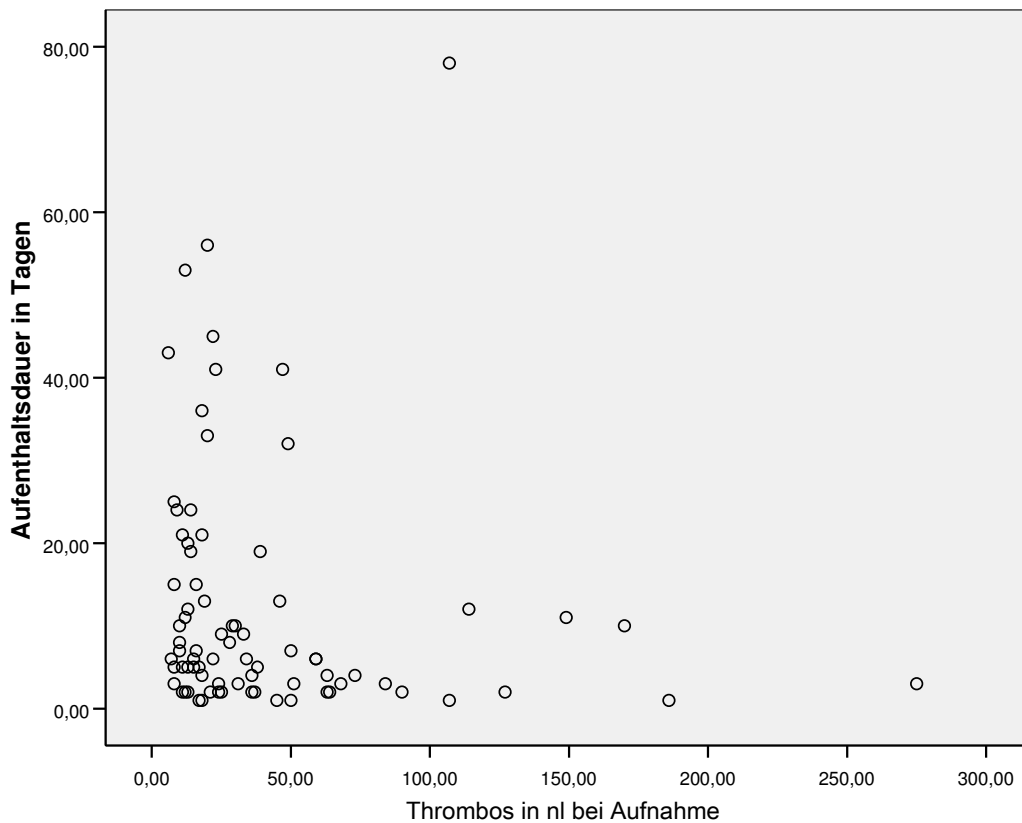


Abb. 17: Wertebereiche für Thrombozytenzahlen in nl bei ICU-Aufnahme

Der Mittelwert für die Thrombozytenzahl bei ICU- Aufnahme beträgt 41,2 (Standardabweichung 46,3). Die Aufenthaltsdauer auf ICU ist abhängig von der Thrombozytenzahl bei Aufnahme.

Signifikanz  $p = 0,011$

### 3.8 Akutes Nierenversagen

Das Eintreten des ANV stellt eine schwerwiegende Komplikation dar und ist nicht selten zusammen mit evtl. aufgetretenen Lungen- und/oder Leberversagen der prognoseführende Faktor bei KMT- Patienten auf ICU.

Deshalb wurden die Patienten zum Zwecke der Analyse eingeteilt in die Gruppen „mit ANV“ und „ohne ANV“.

#### 3.8.1 Überleben ab ICU- Aufenthalt

Akutes Nierenversagen	Anzahl ICU-Aufenthalte	Anzahl Ereignisse	Langzeitüberlebende	
			N	%
ja	24	23	1	4,2
nein	54	45	9	16,7
Gesamt	78	68	10	12,8

Tab. 28: Einteilung der ICU-Aufenthalte in eine der beiden Kategorien für das akute Nierenversagen. Die „Anzahl der Ereignisse“ gibt die in folgender Grafik verarbeiteten ICU-Aufenthalte an abzüglich der Langzeitüberlebenden, die nicht berücksichtigt wurden.

### Überleben in Abhängigkeit vom Auftreten eines ANV

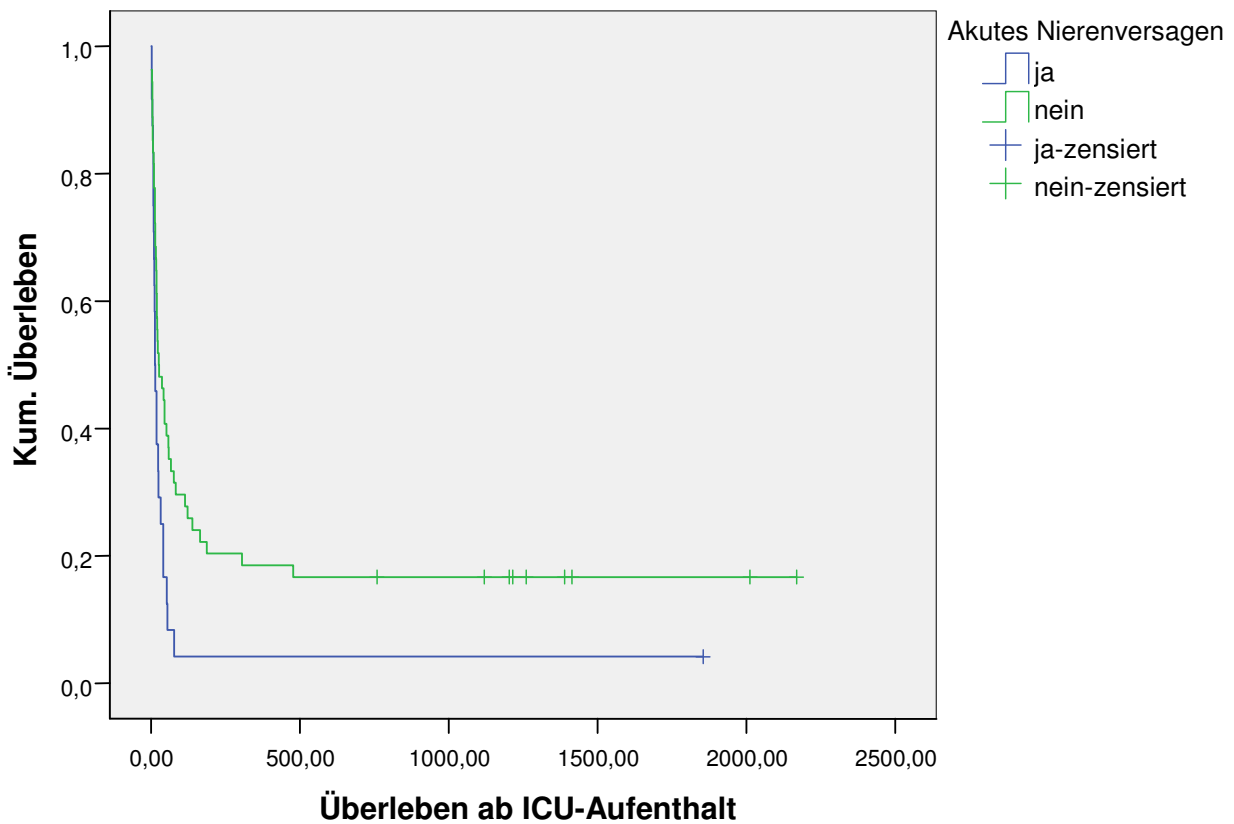


Abb.18: ICU-Aufenthalte mit und ohne akuten Nierenversagen bezogen auf das Überleben ab ICU-Aufenthalt (in Tagen)

Der Median für das Überleben ab ICU- Aufenthalt liegt für Patienten mit ANV bei 12 Tagen (Standardfehler 3,4) und für Patienten ohne ANV bei 25 Tagen (Standardfehler 13,5).

Signifikanz  $p = 0,010$

Es folgt eine ergänzende Tabelle, die zeigt wie viele der Nicht-Langzeitüberlebenden welcher der beiden Gruppen zuzuordnen sind.

	Mit ANV	Ohne ANV
42 mal ICU- Überleben	1 (2%)	41 (98%)
17 mal $\geq$ 100 Tage Überleben nach ICU	1 (6%)	16 (94%)

Tab. 29: Aufschlüsselung der Verstorbenen nach Zugehörigkeit zu einer der beiden Gruppen für das akute Nierenversagen

### 3.8.2 Aufenthaltsdauer in Tagen

Akutes Nierenversagen	Anzahl ICU-Aufenthalte	Mittlerer Rang
nein	55	33,13
ja	24	55,75
Gesamt	79	

Tab.30: Einteilung der ICU-Aufenthalte in eine der beiden Kategorien für das akute Nierenversagen



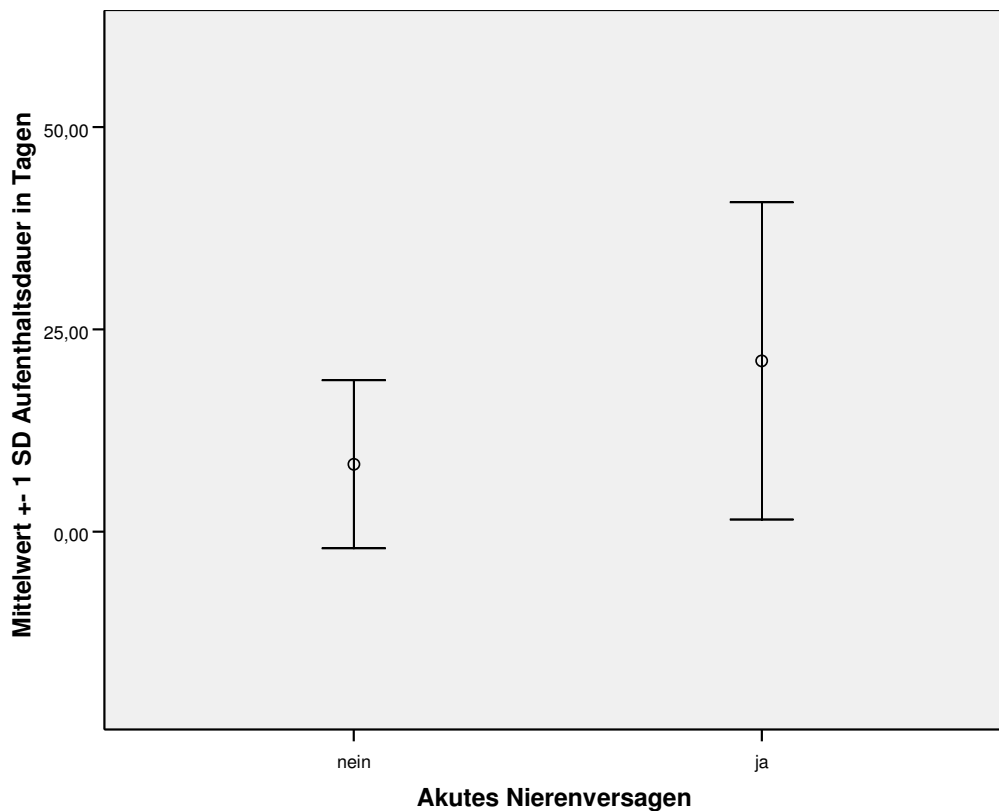
**ICU-Aufenthaltsdauer in Abhängigkeit vom Auftreten eines ANV**

Abb. 19: ICU-Aufenthalte mit und ohne akuten Nierenversagen bezogen auf die ICU-Aufenthaltsdauer in Tagen

Der Mittelwert für die Aufenthaltsdauer in Tagen für Patienten mit ANV liegt bei 21,1 (Standardabweichung 19,6) und für Patienten ohne ANV bei 8,3 (Standardabweichung 10,4).

Signifikanz  $p = 0,000$

### 3.9 Graft-versus-Host-Disease

Die GvHD stellt bei der allogenen Stammzelltransplantation eine der schwerwiegendsten Komplikationen dar, die wenn therapierefraktär zum Tode führt.

Auf dem Boden einer GvHD können opportunistische Krankheitserreger schnell zur invasiven Infektion und Sepsis führen auch aufgrund der oft nötigen starken Immunsuppression und machen deshalb oft einen Intensivaufenthalt für diese Patienten nötig.

Folgende Auswertung wurde im Hinblick auf das Vorhandensein oder Fehlen einer GvH-Reaktion durchgeführt. Die Zuteilung zu einer der beiden Gruppen für die GvHD wurde in 2.7.2 besprochen.

#### 3.9.1 Überleben ab ICU- Aufenthalt

GvHD	Anzahl ICU-Aufenthalte	Anzahl Ereignisse	Langzeitüberlebende	
			N	%
ja	46	44	2	4,3
nein	32	24	8	25,0
Gesamt	78	68	10	12,8

Tab. 31: Einteilung der ICU-Aufenthalte in eine der beiden Kategorien für die GvHD. Die „Anzahl der Ereignisse“ gibt die in folgender Grafik verarbeiteten ICU-Aufenthalte an abzüglich der Langzeitüberlebenden, die nicht berücksichtigt wurden.

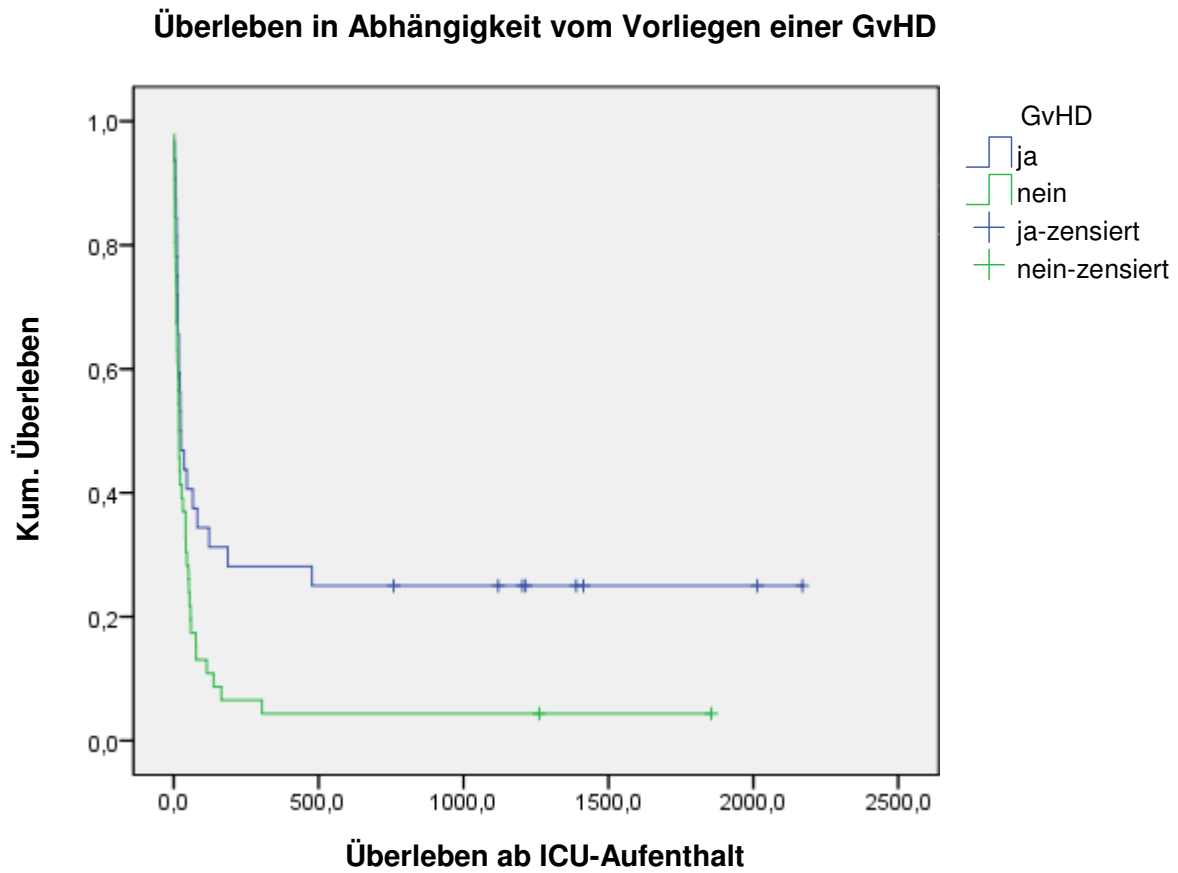


Abb. 20: ICU-Aufenthalte mit und ohne GvHD bezogen auf das Überleben ab ICU-Aufenthalt (in Tagen)

Der Median für das Überleben ab ICU- Aufenthalt in Tagen liegt bei Patienten mit GvHD bei 18 (Standardfehler 2,3). Bei Patienten ohne GvHD beträgt er 24 (Standardfehler 10,6).

Signifikanz  $p = 0,017$

### 3.9.2 Aufenthaltsdauer in Tagen

GvHD	Anzahl ICU-Aufenthalte	Mittlerer Rang
nein	32	36,31
ja	47	42,51
Gesamt	79	

Tab. 32: Einteilung der ICU-Aufenthalte in eine der beiden Kategorien für die GvHD

#### ICU-Aufenthaltsdauer in Abhängigkeit vom Vorliegen einer GvHD

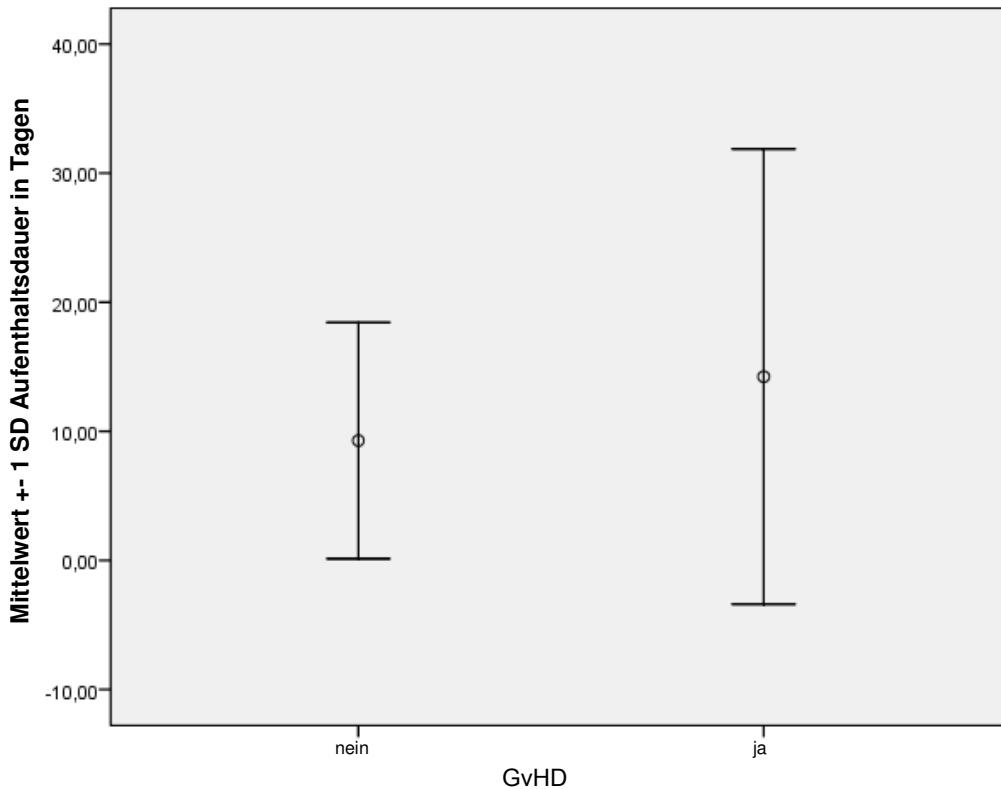


Abb. 21: ICU-Aufenthalte mit und ohne GvHD bezogen auf die ICU-Aufenthaltsdauer in Tagen

Der Mittelwert für die Liegedauer auf Intensivstation beträgt bei Patienten mit GvHD 14,2 Tage (Standardabweichung 17,6) und bei Patienten ohne GvHD 9,3 Tage (Standardabweichung 9,2). Signifikanz  $p = 0,237$

### 3.10 Leichte/keine versus schwere GvHD

Es sollte jedoch nicht lediglich das Vorliegen einer GvHD analysiert werden. Vielmehr wurde nochmals unterteilt in leichte oder keine (alle Patienten ohne GvHD oder mit akuter GvHD Grad 1 bis 2 oder chronischer GvHD mit Ausprägung „limited“) und schwere (alle Patienten mit akuter GvHD Grad 3-4 oder chronischer GvHD mit der Ausprägung „extended“) GvHD, um eine noch genauere Untersuchung der Auswirkung einer GvHD bezogen auf den Schweregrad zu erreichen.

#### 3.10.1 Überleben ab ICU- Aufenthalt

GvHD	Anzahl ICU-Aufenthalte	Anzahl Ereignisse	Langzeitüberlebende	
			N	%
Schwere	42	41	1	2,4
Keine oder Leichte	36	27	9	25,0
Gesamt	78	68	10	12,8

Tab. 33: Einteilung der ICU-Aufenthalte in eine der beiden Kategorien für die GvHD. Die „Anzahl der Ereignisse“ gibt die in folgender Grafik verarbeiteten ICU-Aufenthalte an abzüglich der Langzeitüberlebenden, die nicht berücksichtigt wurden.

### Überleben in Abhängigkeit vom GvHD-Schweregrad

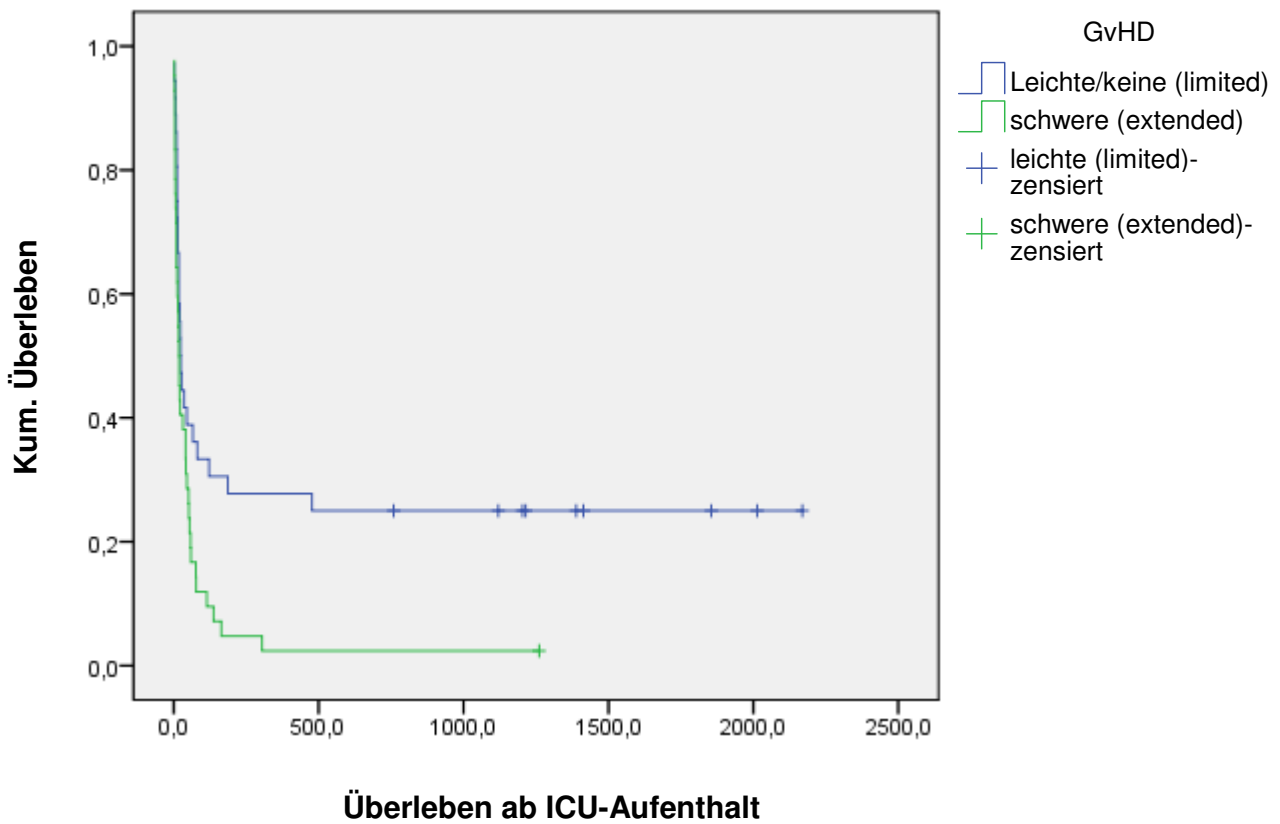


Abb. 22: ICU-Aufenthalte mit leichter/keiner und schwerer GvHD bezogen auf das Überleben ab ICU-Aufenthalt (in Tagen)

Der Median für das Überleben ab ICU- Aufenthalt liegt bei Patienten mit leichter/keiner GvHD bei 24 Tagen (Standardfehler 4,5) und bei Patienten mit schwerer GvHD bei 18 Tagen (Standardfehler 3,2).

Signifikanz  $p = 0,009$

Es folgt eine ergänzende Tabelle, die zeigt wie viele der Nicht-Langzeitüberlebenden welcher der beiden Gruppen zuzuordnen sind.

Um eine genauere Einsicht in die Verteilung der GvHD-Ausprägung zu erhalten, wurden keine und leichte GvHD (= akute GvHD Grad 1-2 oder chronische GvHD mit der Ausprägung „limited“) getrennt dargestellt.

	Keine GvHD	Leichte GvHD	Schwere GvHD
42 mal ICU-Überleben	11 (26%)	9 (21%)	22 (52%)
17 mal $\geq$ 100 Tage Überleben nach ICU	7 (41%)	5 (29%)	5 (29%)

Tab. 34: Aufschlüsselung der Verstorbenen nach Zugehörigkeit zu einer der beiden Gruppen für die GvHD

### 3.10.2 Aufenthaltsdauer in Tagen

GvHD	Anzahl ICU-Aufenthalte	Mittlerer Rang
Schwere	43	42,83
Keine oder Leichte	36	36,62
Gesamt	79	

Tab. 35: Einteilung der ICU-Aufenthalte in eine der beiden Kategorien für die GvHD

### ICU-Aufenthaltsdauer in Abhängigkeit vom GvHD-Schweregrad

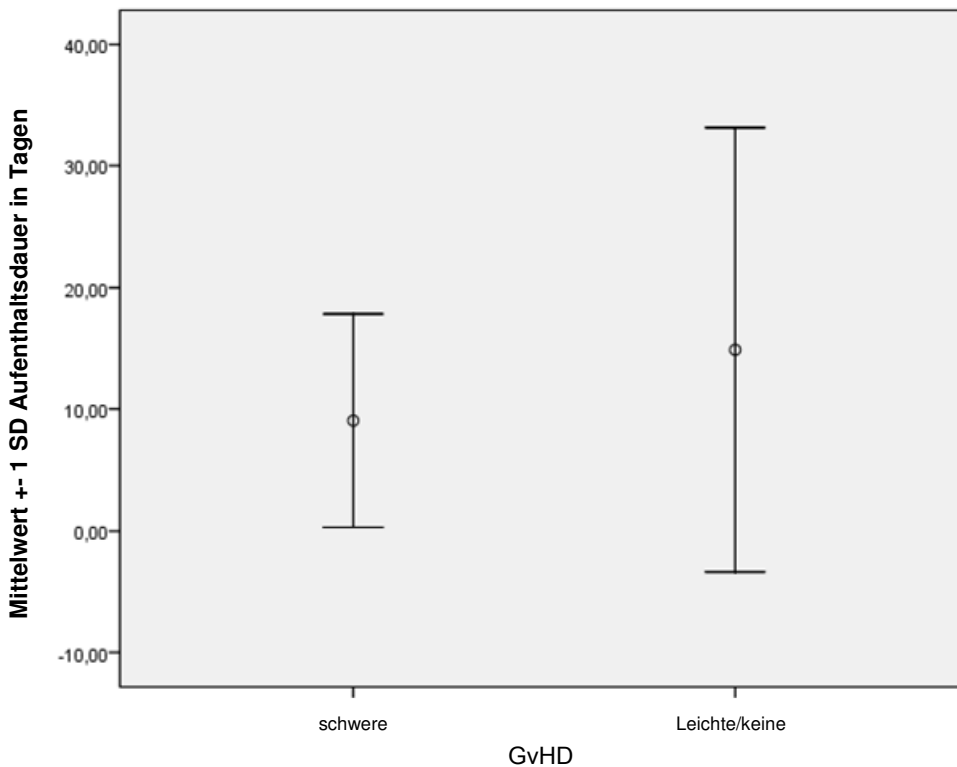


Abb.23: ICU-Aufenthalte mit leichter/keiner und schwerer GvHD bezogen auf die ICU-Aufenthaltsdauer in Tagen

Der Mittelwert für die Liegedauer auf ICU in Tagen liegt für Patienten mit leichter/keiner GvHD bei 9,1 (Standardabweichung 8,7) und für Patienten mit schwerer GvHD bei 14,9 (Standardabweichung 18,3).

Signifikanz  $p = 0,230$

### 3.11 Bedarf von invasiver Beatmung

Ein in der Literatur oft diskutiertes Problem ist, ob, wann und wie lange die Anwendung von künstlicher Beatmung bei stammzelltransplantierten Patienten sinnvoll ist. Im Folgenden stehen sich Patienten gegenüber, die bei 47 ICU- Aufenthalten invasive Beatmung  $\leq 8$  Tage und  $> 8$  Tage benötigten.



### 3.11.1 Überleben ab ICU- Aufenthalt

Invasive Beatmung	Anzahl ICU-Aufenthalte	Anzahl Ereignisse	Langzeitüberlebende	
			N	%
≤ 8d	21	20	1	4,8
> 8d	26	26	0	0
Gesamt	47	46	1	2,1

Tab.36: Einteilung der ICU-Aufenthalte in eine der beiden Kategorien für die invasive Beatmung. Die „Anzahl der Ereignisse“ gibt die in folgender Grafik verarbeiteten ICU-Aufenthalte an abzüglich der Langzeitüberlebenden, die nicht berücksichtigt wurden.

#### Überleben in Abhängigkeit vom Bedarf an invasiver Beatmung

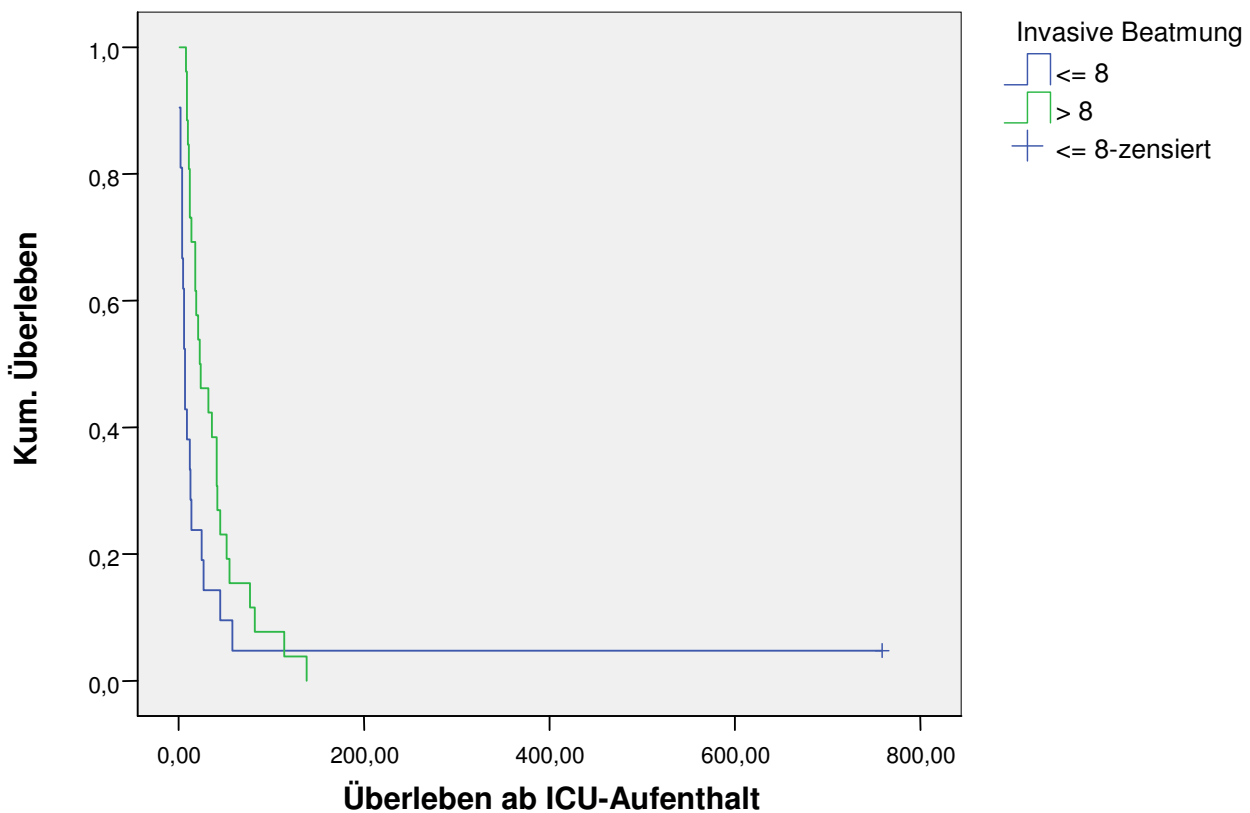


Abb.24: ICU-Aufenthalte mit invasiver Beatmung ≤ 8 Tage bzw. > 8 Tage bezogen auf das Überleben ab ICU-Aufenthalt (in Tagen)

Der Median für das Überleben ab ICU-Aufenthalt beträgt bei Patienten mit invasiver Beatmung  $\leq 8$  Tage 7 Tage (Standardfehler 1,1) und für Patienten mit invasiver Beatmung  $> 8$  Tage 23 Tage (Standardfehler 8,3).

Signifikanz  $p = 0,034$

### 3.11.2 Aufenthaltsdauer in Tagen

Bei der intervallskalierten Analyse wurden 47 ICU- Aufenthalte berücksichtigt, bei denen invasive Beatmung erfolgt war.

#### ICU-Aufenthaltsdauer in Abhängigkeit vom Bedarf an invasiver Beatmung

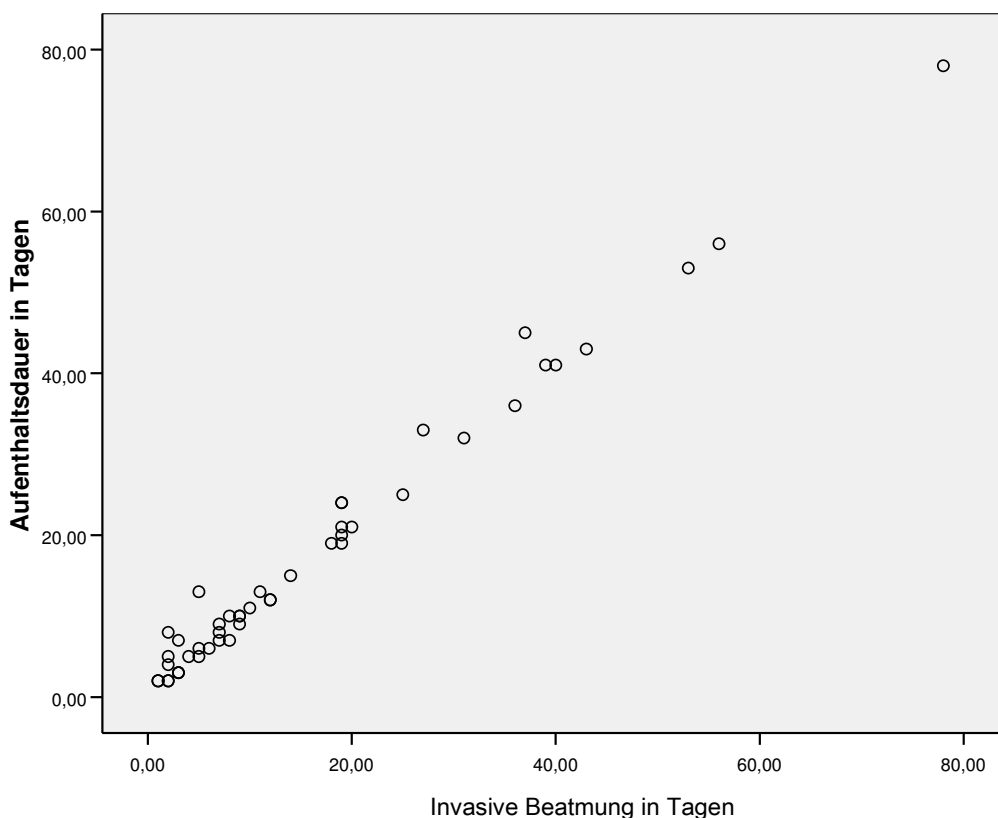


Abb. 25: Anzahl der mechanisch beatmeten Tage bezogen auf die Liegezeit auf der ICU

Der Mittelwert für die Anzahl der invasiv beatmeten Tage beträgt 16,4 (Standardabweichung 17,0). Die Aufenthaltsdauer auf ICU ist abhängig von der Anzahl der invasiv beatmeten Tagen.

Signifikanz  $p = 0,000$

### 3.12 Invasive versus nicht-invasive Beatmung

In einem zweiten Auswertungsansatz stehen sich nun Patienten gegenüber, die keine und/oder nicht-invasive Beatmung (unter dem Merkmal „keine Beatmung“ zusammengefasst) ohne folgende Intubation erhielten sowie solche, die invasiver Beatmung bedurften.

#### 3.12.1 Überleben ab ICU-Aufenthalt

Beatmungskategorie	Anzahl ICU-Aufenthalte	Anzahl Ereignisse	Langzeitüberlebende	
			N	%
Keine Beatmung	31	22	9	29,0
Invasive Beatmung	47	46	1	2,1
Gesamt	78	68	10	12,8

Tab.37: Einteilung der ICU-Aufenthalte in eine der beiden Kategorien für die Beatmung. Die „Anzahl der Ereignisse“ gibt die in folgender Grafik verarbeiteten ICU-Aufenthalte an abzüglich der Langzeitüberlebenden, die nicht berücksichtigt wurden.

#### Überleben in Abhängigkeit vom Bedarf an invasiver Beatmung

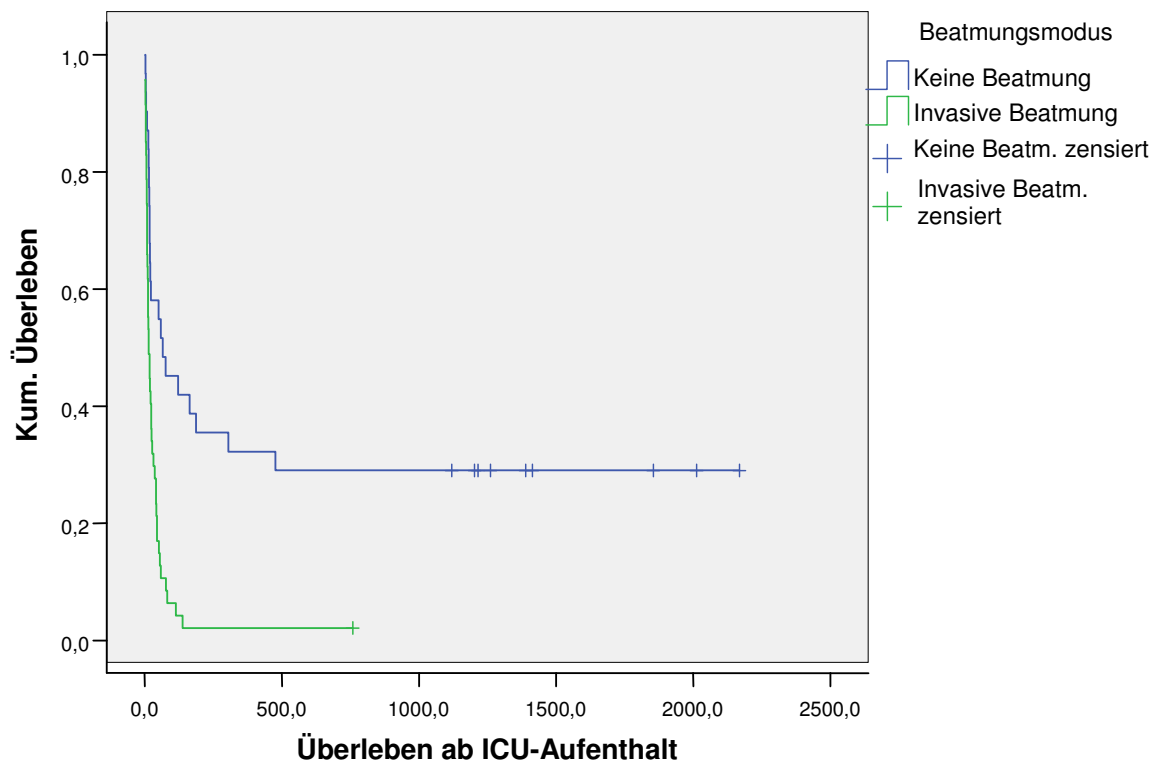


Abb. 26: ICU-Aufenthalte bei invasiver bzw. keiner Beatmung bezogen auf das Überleben ab ICU-Aufenthalt (in Tagen)

Der Median für das Überleben ab ICU- Aufenthalt beträgt für nicht-invasiv beatmete Patienten 66 Tage (Standardfehler 55,6), für beatmete Patienten 14 Tage (Standardabweichung 4,1).

Signifikanz  $p = 0,000$

Es folgt eine ergänzende Tabelle, die zeigt wie viele der Nicht-Langzeitüberlebenden welcher der beiden Gruppen zuzuordnen sind.

	Keine Beatmung	Invasive Beatmung
42 mal ICU- Überleben	31 (74%)	11 (26%)
17 mal $\geq 100$ Tage Überleben nach ICU	15 (88%)	2 (12%)

Tab. 38a: Aufschlüsselung der Verstorbenen nach Zugehörigkeit zu einer der beiden Gruppen für die Beatmung

Da in der Analyse nicht unterschieden wurde zwischen Patienten die keine Beatmung erhielten und denen, die mit positiven Atemwegsdrücken beatmet wurden, soll folgende Tabelle Aufschluss darüber geben.

Dabei ist zu beachten, dass immer der schlechteste Parameter gewertet wurde. Das heißt, falls ein Patient bei einem ICU-Aufenthalt invasive Beatmung und Beatmung mit positiven Atemwegsdrücken erhielt, ging nur die invasive Beatmung in die Wertung ein. Analog gilt dies für die Parameter keine Beatmung und nicht-invasive Beatmung mit Zufuhr positiver Atemwegsdrücke.

	Invasive Beatmung	Nicht-invasive Beatmung mit Applikation positiver Atemwegsdrücke	Keine Beatmung oder Zufuhr von O <sub>2</sub> ohne Applikation positiver Atemwegsdrücke
37 mal Versterben auf ICU	36 (97%)	1 (3%)	0
25 mal Überleben < 100 Tage	9 (36%)	3 (12%)	13 (52%)
7 mal Überleben $\geq 100$ Tage	1 (14%)	2 (29%)	4 (57%)
10 mal Langzeitüberleben	1 (10%)	2 (20%)	7 (70%)

Tab. 38b: Einteilung der 79 ICU-Aufenthalte in Bezug auf die Art der Beatmung

### 3.12.2 Aufenthaltsdauer in Tagen

Beatmungskategorie	Anzahl ICU-Aufenthalte	Anzahl Ereignisse	Langzeitüberlebende	
			N	%
Keine Beatmung	32	23	9	28,1
Invasive Beatmung	47	46	1	2,1
Gesamt	79	69	10	12,7

Tab. 39: Einteilung der ICU-Aufenthalte in eine der beiden Kategorien für die Beatmung. Die „Anzahl der Ereignisse“ gibt die in folgender Grafik verarbeiteten ICU-Aufenthalte an abzüglich der Langzeitüberlebenden, die nicht berücksichtigt wurden.

### ICU-Aufenthaltsdauer in Abhängigkeit vom Bedarf an invasiver Beatmung

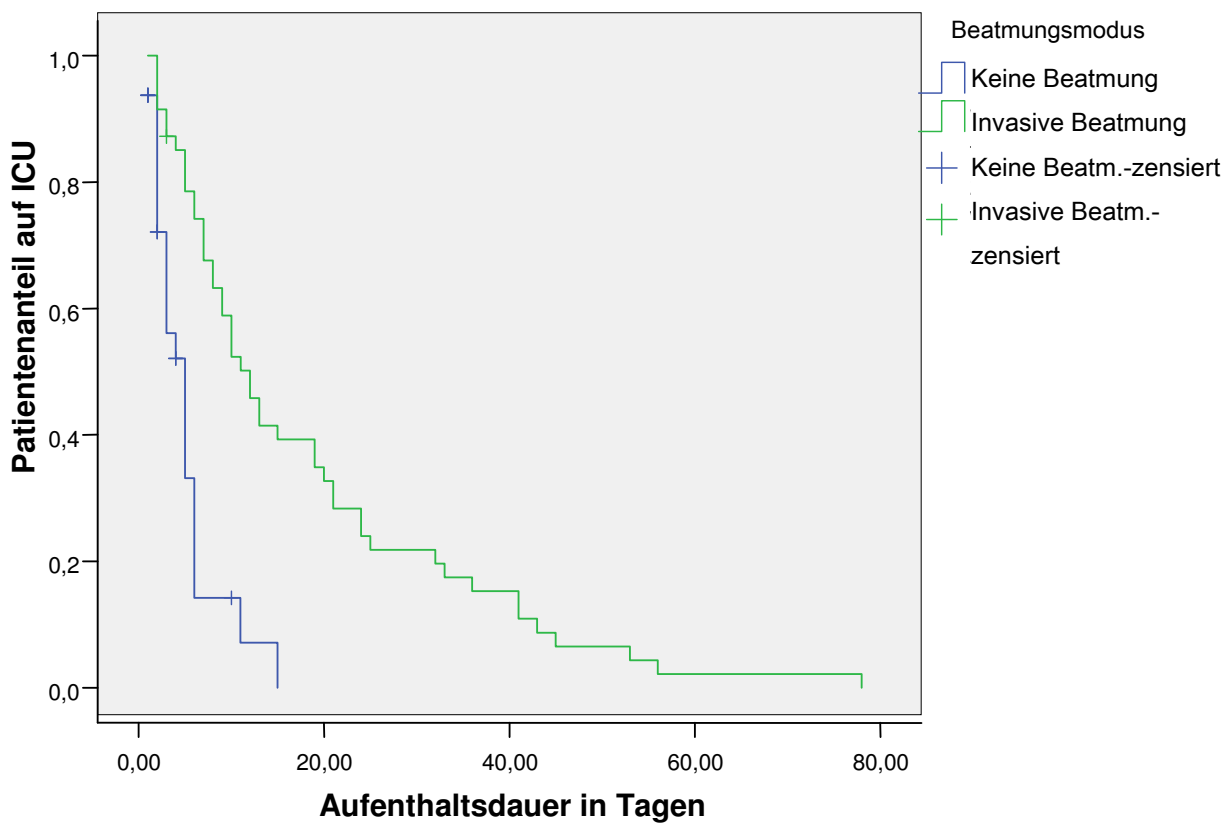


Abb. 27: ICU-Aufenthalte bei invasiver bzw. keiner Beatmung bezogen auf die ICU-Aufenthaltsdauer in Tagen

Der Median für die Liegezeit auf ICU beträgt für Patienten ohne Beatmung 5 (Standardfehler 0,8), für Patienten mit invasiver Beatmung 12 (Standardfehler 1,7).

Signifikanz  $p = 0,000$

### 3.13 Alter bei KMT

Um eine zahlenmäßig gleichverteilte Gruppe zu erhalten, wurde die Altersgrenze zwischen 43 und 44 Jahren gezogen.

Dies entspricht auch der Altersgrenze in den Risikoscores, ab der bei aufsteigendem Alter eine höhere Punktzahl vergeben wird hinsichtlich der Mortalitätsberechnungen.

#### 3.13.1 Überleben ab ICU- Aufenthalt

Alter in Jahren	Anzahl ICU-Aufenthalte	Anzahl Ereignisse	Langzeitüberlebende	
			N	%
≤ 43	39	33	6	15,4
≥ 44	39	35	4	10,3
Gesamt	78	68	10	12,8

Tab. 40: Einteilung der ICU-Aufenthalte in eine der beiden Kategorien für das Alter. Die „Anzahl der Ereignisse“ gibt die in folgender Grafik verarbeiteten ICU-Aufenthalte an abzüglich der Langzeitüberlebenden, die nicht berücksichtigt wurden.

### Überleben in Abhängigkeit vom Alter bei KMT

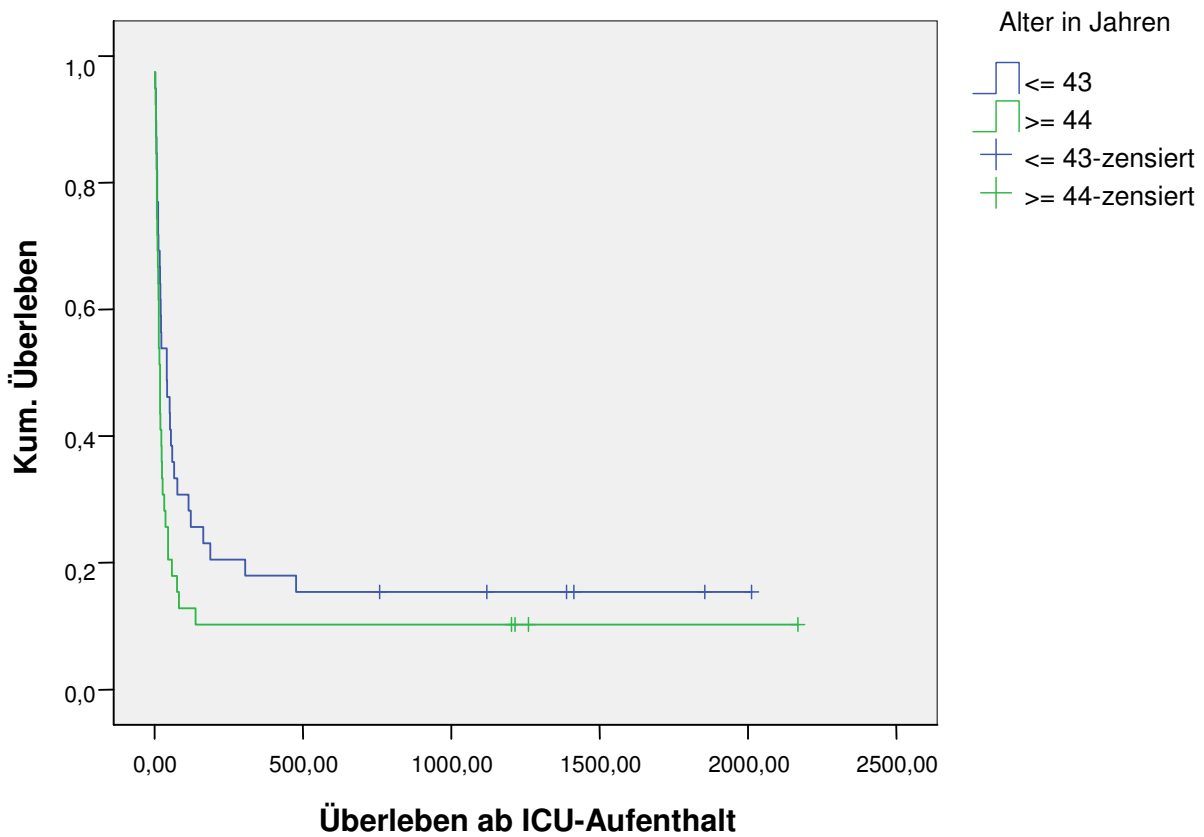


Abb. 28: ICU-Aufenthalte mit einem Patientenalter von  $\leq 43$  und  $\geq 44$  Jahre bezogen auf das Überleben ab ICU-Aufenthalt (in Tagen)

Der Median für das Überleben ab ICU- Aufenthalt beträgt für Patienten  $\leq 43$  Jahre 41 Tage (Standardfehler 18,7) und für Patienten  $\geq 44$  Jahre 18 Tage (Standardfehler 2,2).

Signifikanz  $p = 0,098$

### 3.13.2 Aufenthaltsdauer in Tagen

Alter in Jahren	Anzahl ICU-Aufenthalte	Mittlerer Rang
≤ 43	39	38,01
≥ 44	40	41,94
Gesamt	79	

Tab. 41 : Einteilung der ICU-Aufenthalte in eine der beiden Kategorien für das Alter

#### ICU-Aufenthaltsdauer in Abhängigkeit vom Alter bei KMT

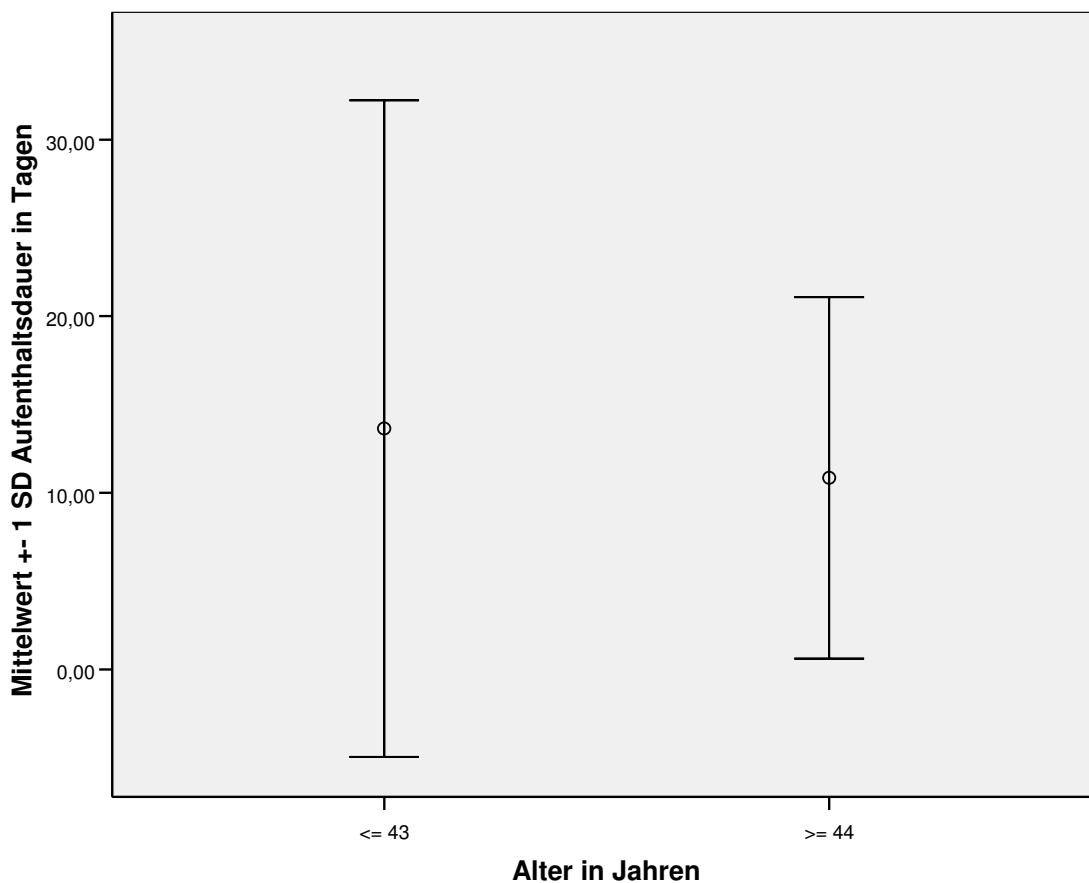


Abb.29: ICU-Aufenthalte mit einem Patientenalter von ≤ 43 und ≥ 44 Jahre bezogen auf die ICU-Aufenthaltsdauer in Tagen

Der Mittelwert für die Aufenthaltsdauer in Tagen liegt für Patienten ≤ 43 Jahre bei 13,6 (Standardabweichung 18,6) und bei Patienten ≥ 44 Jahre bei 10,9 (Standardabweichung 10,2). Signifikanz p=0,446



### 3.14 Grunderkrankung frühes Stadium versus fortgeschrittenes Stadium

Hinsichtlich der Definition dieser Kategorien wird Bezug genommen auf die Erläuterung in 2.3. Die größtmögliche Chance auf langfristige Remission der Erkrankung besteht bei Patienten, die sich zum Zeitpunkt der Stammzelltransplantation in Komplettremission befinden. Vorliegend soll geklärt werden, ob es hinsichtlich des ICU-Überlebens einen Unterschied gibt zwischen Patienten deren Grunderkrankung zum Zeitpunkt der Transplantation in ein frühes oder in ein fortgeschrittenes Stadium einzustufen war.

#### 3.14.1 Überleben ab ICU- Aufenthalt

Grunderkrankung bei KMT	Anzahl ICU-Aufenthalte	Anzahl Ereignisse	Langzeitüberlebende	
			N	%
Frühes Stadium	26	23	3	11,5
Fortgeschrittenes Stadium	52	45	7	13,5
Gesamt	78	68	10	12,8

Tab. 42: Einteilung der ICU-Aufenthalte in eine der beiden Kategorien für die Grunderkrankung. Die „Anzahl der Ereignisse“ gibt die in folgender Grafik verarbeiteten ICU-Aufenthalte an abzüglich der Langzeitüberlebenden, die nicht berücksichtigt wurden.

### Überleben in Abhängigkeit vom Status der Grunderkrankung

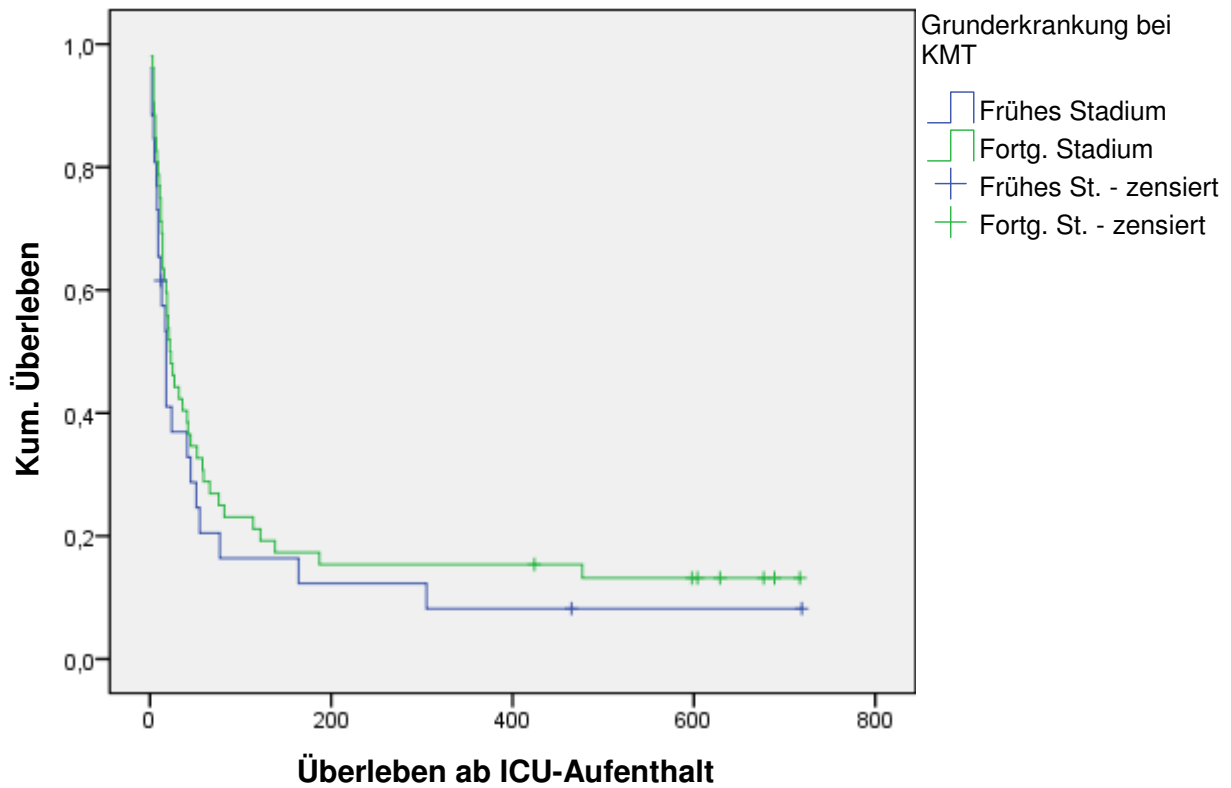


Abb. 30: ICU-Aufenthalte mit Stadium Grunderkrankung fortgeschritten bzw. früh bezogen auf das Überleben ab ICU-Aufenthalt (in Tagen)

Der Median für das Überleben ab ICU- Aufenthalt beträgt bei Patienten mit Grunderkrankung im fortgeschrittenen Stadium 22 Tage (Standardfehler 4,8), bei Patienten mit Grunderkrankung im frühen Stadium 18 Tage (Standardfehler 3,0).

Signifikanz  $p=0,345$

### 3.14.2 Aufenthaltsdauer in Tagen

Grunderkrankung bei KMT	Anzahl ICU-Aufenthalte	Mittlerer Rang
Frühes Stadium	26	41,23
Fortgeschrittenes Stadium	53	39,40
Gesamt	79	

Tab.43: Einteilung der ICU-Aufenthalte in eine der beiden Kategorien für die Grunderkrankung

### ICU-Aufenthaltsdauer in Abhängigkeit vom Status der Grunderkrankung

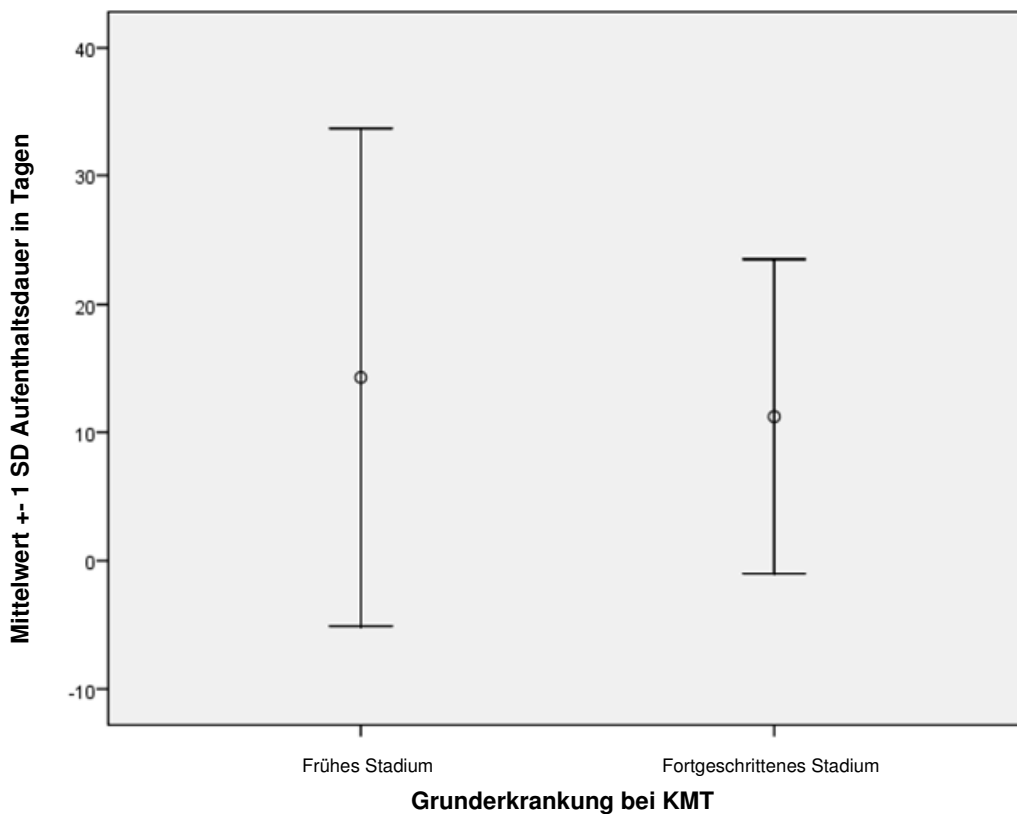


Abb. 31: ICU-Aufenthalte mit Stadium der Grunderkrankung früh bzw. fortgeschritten bezogen auf die ICU-Aufenthaltsdauer in Tagen

Der Mittelwert für die Liegezeit auf ICU beträgt bei Patienten mit fortgeschrittenen Stadium der Grunderkrankung 11,2 Tage (Standardabweichung 12,3) und bei Patienten mit frühen Stadium der Grunderkrankung 14,3 Tage (Standardabweichung 19,4).

Signifikanz  $p=0,738$

### 3.15 Veränderung durch das Regensburger ICU Therapie- und Prognoseprotokoll

(alle Patienten mit ICU-Aufenthalt ab/bis 30.07.2002)

Das von den Intensivärzten und onkologischen Ärzten entworfene Protokoll zur Vorgehensweise bei stammzelltransplantierten Patienten wurde bereits in 1.2. erläutert.

Es war zu klären, ob sich seit Einführung des Protokolls hinsichtlich Überleben und Liegedauer der Patienten während des ICU-Aufenthalts Änderungen ergeben haben.

#### 3.15.1. Überleben ab ICU-Aufenthalt

ICU-Aufenthalt	Anzahl ICU-Aufenthalte	Anzahl Ereignisse	Langzeitüberlebende	
			N	%
bis zum 30.07.02	34	31	3	8,8
ab dem 30.07.02 inkl.	44	37	7	15,9
Gesamt	78	68	10	12,8

Tab. 44: Einteilung der ICU-Aufenthalte in eine der beiden Kategorien für den Zeitpunkt der ICU-Aufnahme. Die „Anzahl der Ereignisse“ gibt die in folgender Grafik verarbeiteten ICU-Aufenthalte an abzüglich der Langzeitüberlebenden, die nicht berücksichtigt wurden.

### Überleben in Abhängigkeit vom Zeitpunkt des ICU-Aufenthalts

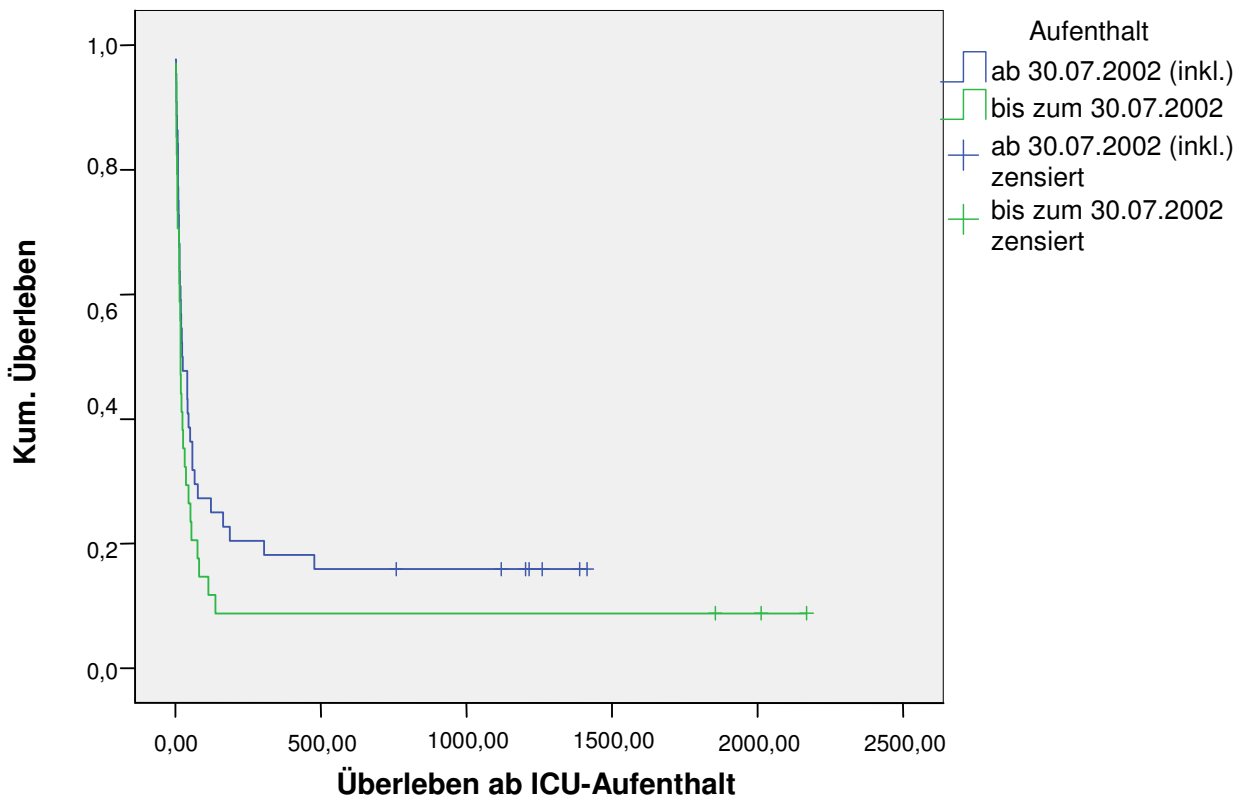


Abb. 32: ICU-Aufenthalte bis zum 30.07.2002 und ab dem 30.07.2002 bezogen auf das Überleben ab ICU-Aufenthalt (in Tagen)

Der Median für das Überleben ab ICU-Aufenthalt bei Patienten mit Aufenthalt bis 30.07.2002 liegt bei 18 Tagen (Standardfehler 1,5), bei Patienten mit Aufenthalt ab 30.07.2002 bei 23 Tagen (Standardfehler 12,2).

Signifikanz  $p=0,175$

### 3.15.2 Aufenthaltsdauer in Tagen

ICU-Aufenthalt	Anzahl ICU-Aufenthalte	Mittlerer Rang
bis zum 30.07.02	34	47,32
ab dem 30.07.02 inkl.	45	34,47
Gesamt	79	

Tab. 45: Einteilung der ICU-Aufenthalte in eine der beiden Kategorien für den Zeitpunkt der ICU-Aufnahme

#### ICU-Aufenthaltsdauer in Abhängigkeit vom Zeitpunkt des ICU-Aufenthalts

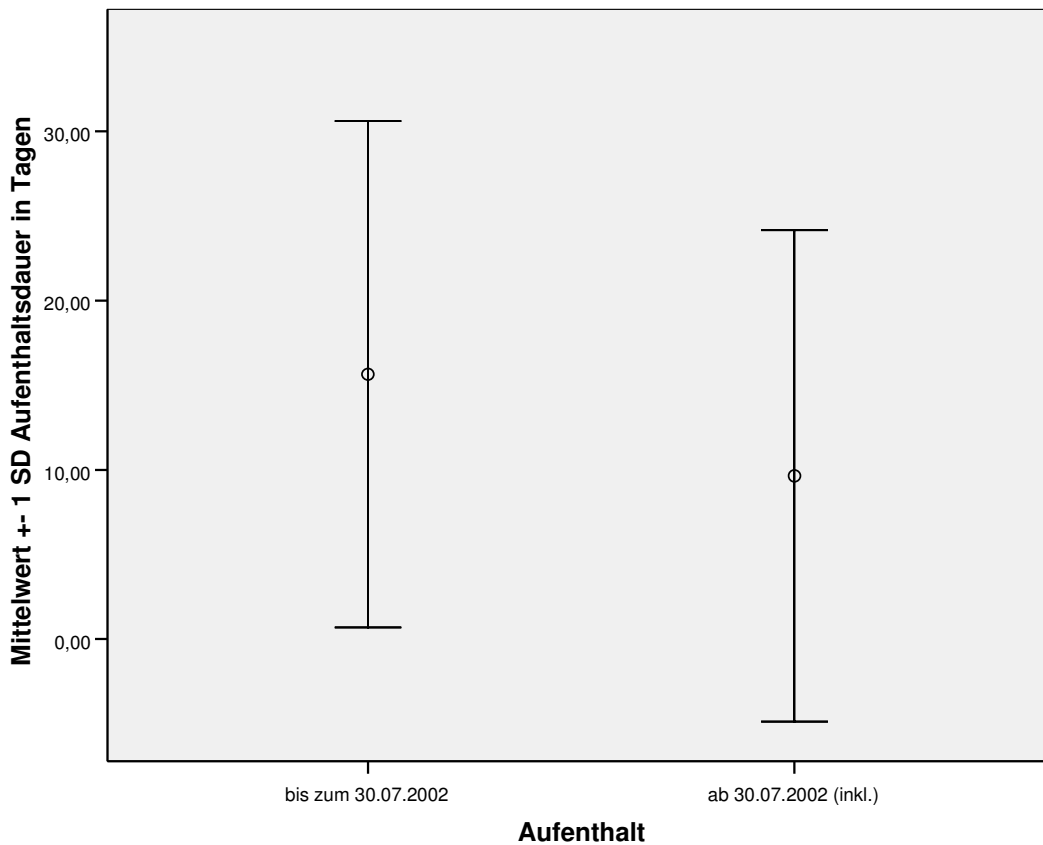


Abb. 33: ICU-Aufenthalte bis zum 30.07.2002 und ab dem 30.07.2002 bezogen auf die ICU-Aufenthaltsdauer in Tagen

Der Mittelwert für die Aufenthaltsdauer in Tagen bei Patienten mit Aufenthalt bis zum 30.07.2002 liegt bei 15,6 Tagen (Standardabweichung 14,9), bei Patienten mit Aufenthalt ab 30.07.2002 bei 9,6 Tagen (Standardabweichung 14,5).

Signifikanz  $p = 0,013$

### 3.16 Veränderungen durch das Regensburger ICU Therapie- und Prognoseprotokoll bei Beatmung

(Patienten mit mechanischer Ventilation  $\geq 4$  Tage bis/ab 30.07.2002)

Betrachtet man ausschließlich Patienten, die eine invasive Beatmung  $\geq 4$  Tage erhalten haben, so reduziert sich die Anzahl der ICU-Aufenthalte auf 36. Für dieses Patientengut wurde laut Protokoll am Tag 4 die weitere diagnostische und therapeutische Vorgehensweise besprochen.

#### 3.16.1 Überleben ab ICU-Aufenthalt

ICU-Aufenthalt für mechanisch ventilierter Patienten $\geq 4$ Tage	Anzahl ICU-Aufenthalte bei mechan. Ventilation $\geq 4$ tage	Anzahl Ereignisse	Langzeitüberlebende	
			N	%
bis zum 30.07.02	21	21	0	0
ab dem 30.07.02 inkl.	15	15	0	0
Gesamt	36	36	0	0

Tab. 46: Einteilung der ICU-Aufenthalte in eine der beiden Kategorien für den Zeitpunkt der ICU-Aufnahme. Die „Anzahl der Ereignisse“ gibt die in folgender Grafik verarbeiteten ICU-Aufenthalte an abzüglich der Langzeitüberlebenden, die nicht berücksichtigt wurden.

### Überleben in Abhängigkeit von Zeitpunkt des ICU-Aufenthalts bei Beatmung

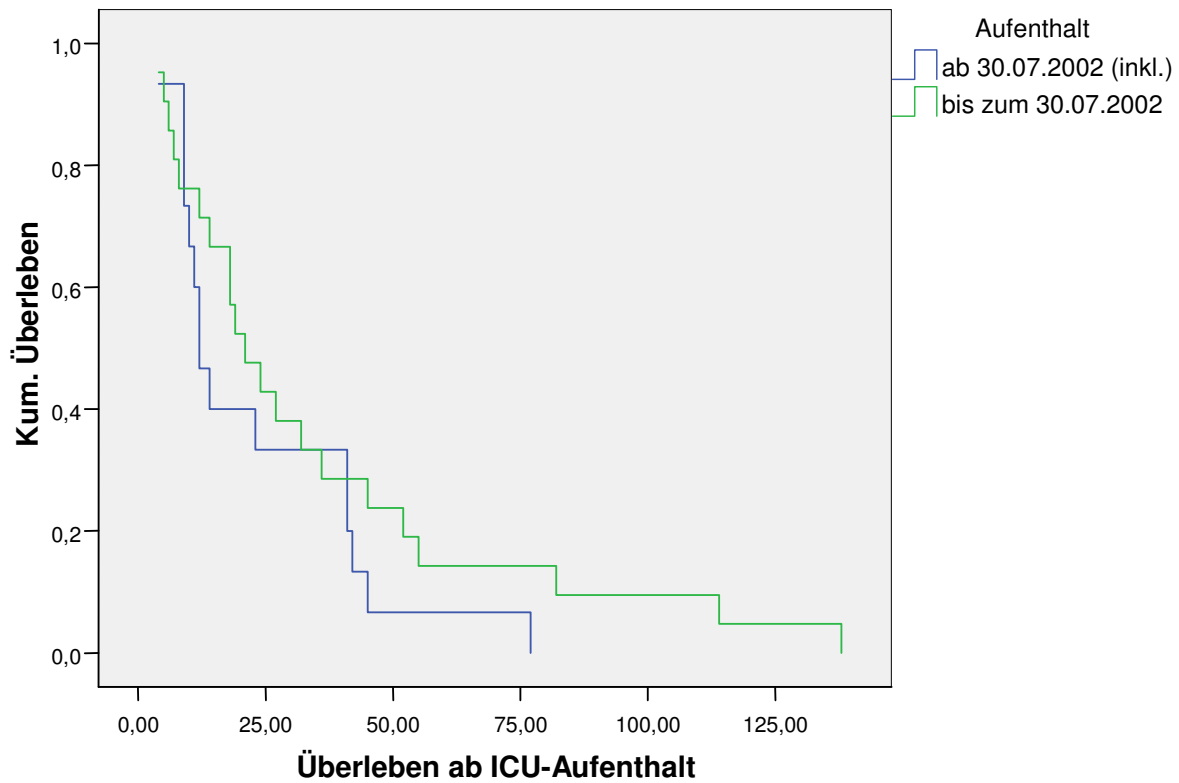


Abb. 34: ICU-Aufenthalte bis zum 30.07.2002 und ab dem 30.07.2002 bei Patienten mit mechanischer Beatmung  $\geq 4$  Tage bezogen auf das Überleben ab ICU-Aufenthalt

Der Median für das Überleben ab ICU- Aufenthalt liegt für Patienten mit invasiver Beatmung  $\geq 4$  Tage mit Aufenthalt bis 30.07.2002 bei 21 Tagen (Standardfehler 4,6), für Patienten mit Aufenthalt ab 30.07.2002 bei 12 Tagen (Standardfehler 1,9).

Signifikanz  $p = 0,259$



Es folgt eine ergänzende Tabelle, die die Überlebensdauer der Patienten mit mechanischer Beatmung  $\geq 4$  Tage zeigt.

36 ICU-Aufenthalte mit Ventilation $\geq 4$ Tage		
29 mal Versterben auf ICU (16 mal vor dem 30.07.2002, 13 mal nach dem 30.07.2002)	6 mal ICU Überleben (4 mal vor dem 30.07.2002, 2 mal nach dem 30.07.2002)	1 mal $\geq 100$ Tage Überleben nach ICU vor dem 30.07.2002

Tab. 47: Aufschlüsselung der ICU-Aufenthalte mit mechanischer Beatmung  $\geq 4$  Tage in Hinblick auf die Überlebensdauer und Zeitpunkt der ICU-Einweisung ( vor oder nach dem 30.07.2002)

### 3.16.2 Aufenthaltsdauer in Tagen

ICU-Aufenthalt	Anzahl ICU-Aufenthalte	Mittlerer Rang
bis zum 30.07.02	21	19,48
ab dem 30.07.02 inkl.	15	17,13
Gesamt	36	

Tab. 48: Einteilung der ICU-Aufenthalte für Patienten mit mechanischer Beatmung  $\geq 4$  Tage in eine der beiden Kategorien für den Zeitpunkt der ICU-Aufnahme

### ICU-Aufenthaltsdauer in Abhängigkeit vom Zeitpunkt des ICU-Aufenthalts bei Beatmung

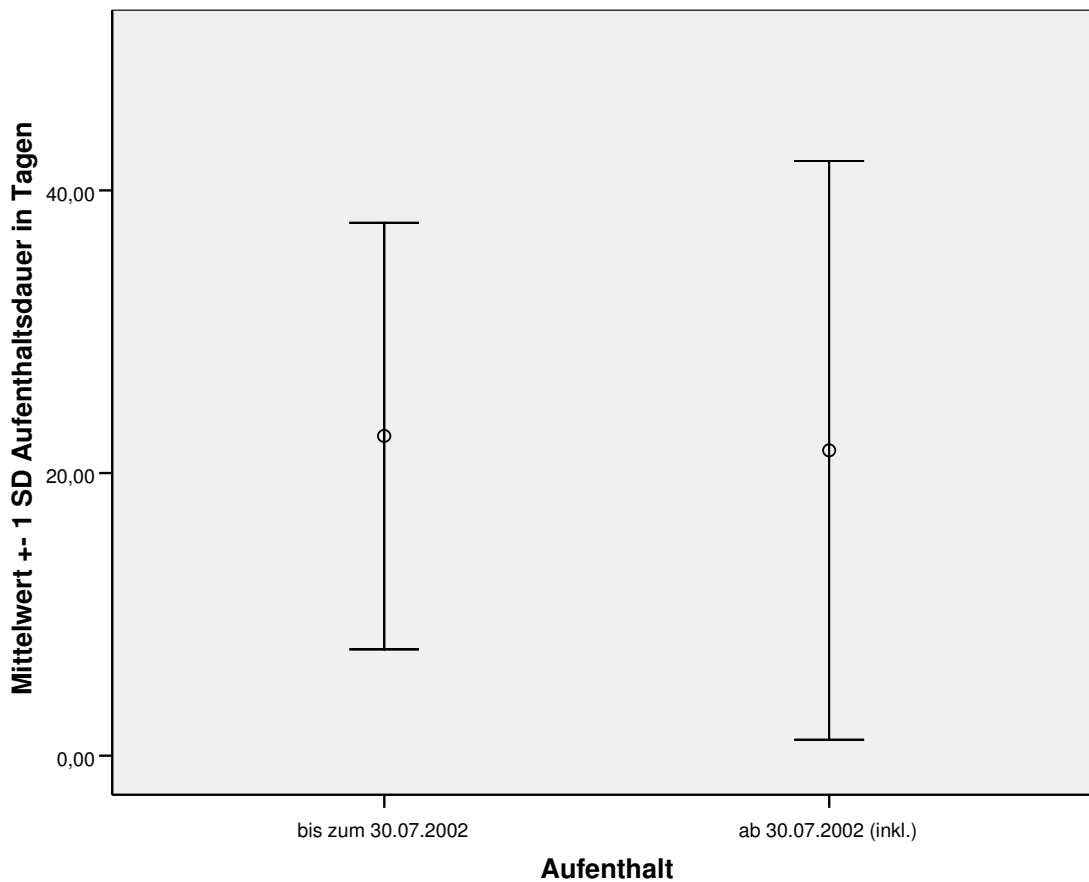


Abb. 35: ICU-Aufenthalte bis zum 30.07.2002 und ab dem 30.07.2002 bei Patienten mit mechanischer Beatmung  $\geq 4$  Tage bezogen auf die ICU-Aufenthaltsdauer in Tagen

Der Mittelwert für die Liegezeit auf ICU liegt für Patienten mit invasiver Beatmung  $\geq 4$  Tage mit Aufenthalt bis 30.07.2002 bei 22,6 Tagen (Standardabweichung 15,1), für Patienten mit Aufenthalt ab 30.07.2002 bei 21,6 Tagen (Standardabweichung 20,5).

Signifikanz  $p = 0,510$

### 3.17 Therapiede Eskalation

Als Entscheidungsgrundlage für die aktive Therapielimitierung gilt seit 30.07.2002 das Protokoll zur Therapie- und Prognoseevaluation bei stammzelltransplantierten Patienten (siehe 1.2).

Im Folgenden soll die Tabelle einen Überblick verschaffen über die aktive Therapielimitierung des KMT-Patientenguts.

	Therapielimitierung
79 ICU-Aufenthalte von April 1999 bis April 2005	12 (15%)
34 ICU-Aufenthalte bis zum 30.07.2002	5 (15%)
45 ICU-Aufenthalte ab dem 30.07.2002	7 (16%)

Tab. 48: Anzahl der Therapielimitierungen bezogen auf die Anzahl der ICU-Aufenthalte bei gleichzeitiger Unterscheidung ob dies vor oder nach der Einführung des Protokolls erfolgte

### 3.18 Behandlungs- bzw. komplikationsbedingte Mortalität und Tod durch Rezidiv

Da in den vorhergehenden Resultaten nicht unterschieden wurde zwischen behandlungs-bzw. komplikationsbedingter Mortalität (=TRM: Treatment related Mortality) und Tod durch Rezidiv der Grundkrankheit, soll folgende Tabelle über deren Verteilung im Patientenkollektiv Aufschluss geben.

Zu beachten ist, dass die fehlenden 10 ICU-Aufenthalte mit  $\geq 100$  Tage Überleben den 8 Patienten mit Langzeitüberleben zuzuordnen ist.

79 ICU-Aufenthalte	Tod durch Komplikationen/ Behandlung (TRM)	Tod durch Rezidiv
37 ICU-Aufenthalte mit Versterben auf ICU	36 (97%)	1 (3%)
25 ICU-Aufenthalte mit <100 Tage Überleben nach ICU	20 (80%)	5 (20%)
17 ICU-Aufenthalte mit $\geq 100$ Tage Überleben nach ICU	4 (57%)	3 (43%)

Tab.49: Aufschlüsselung der Todesursache in die Kategorien TRM und Tod durch Rezidiv

### 3.19 Charakteristika der Patienten mit $\geq 100$ Tage Überleben

Die folgende Tabelle bezieht sich auf 13 Patienten mit insgesamt 17 ICU-Aufenthalten, die mehr als 100 Tage den ICU-Aufenthalt überlebten.

Darin befinden sich u.a. alle Parameter, die in der statistischen Analyse eine Signifikanz ergaben. Im Folgenden werden diese 13 Patienten mit den auf der ICU Verstorbenen verglichen, um Prognosefaktoren zu ermitteln.

Patient	Status der Grunderkrankung bei KMT	Zeit KMT-ICU in Tagen	Aufenthalt in d	Grund der Verlegung
1	Frühes Stadium	1304	6	Plasmapherese b hämolyt.-urämischen Syndrom
		1445	11	Resp. Insuff. b Pneumonie bds
2	Spätes Stadium	11	21	Resp. Insuffizienz bei V.a. Capillary Leakage DD infektiös/ Stauung
3	Spätes Stadium	102	2	Resp. Insuff. b Verdacht auf Pneumonie
		127	1	Z.n. Hypotonie und Bewusstlosigkeit bei Diarrhoe DD beginnende Sepsis
4	Spätes Stadium	41	10	Resp. Insuff. bei Pneumonie
		53	4	Resp. Insuff. bei Pneumonie
5	Spätes Stadium	11	1	Dyspnoe u Stridor b Schwellung d Epiglottis
6	Spätes Stadium	306	2	Post-OP nach Hüft-TEP
7	Frühes Stadium	265	1	BZ-Entgleisung mit Hyponatriämie u metabol. Syndrom
8	Frühes Stadium	11	4	Septisches Krankheitsbild DD GvHD und ANV
9	Spätes Stadium	553	3	Über NA bei Dyspnoe, produktiven Husten u thorakalen Schmerzen bei Pleuraempyem
10	Spätes Stadium	132	3	Überwachung bei Hb-wirksamer Nachblutung nach Leberpunktion
11	Spätes Stadium	1	1	Z.n. Reanimation bei cerebralen Krampfanfall
12	Frühes Stadium	1236	1	Oberer GI-Blutung aus Ulcus Duodeni
13	Spätes Stadium	319	2	Überwachung bei Perikardpunktion
		384	1	Fieber in der Neutropenie mit instabilen Blutdruckwerten

Tab. 50 und 51: Patienten mit  $\geq 100$  Tage Überleben nach ICU bzw. gleichzeitigen Langzeitüberleben (rot markiert).

Patient	GvHD	Invasive Beatmung	ANV	APACHE II	SAPS II	Thrombozytenzahl in nl	Alter bei KMT	Verlegung vor/nach 30.07.2002	Todesursache
1	Schwer	Nein	Nein	6	29	59	39,7	2 Aufenthalte nach 7'02	Multiorganversagen
	Schwer	Nein	Nein	14	44	149			
2	Schwer	Ja	Nein	13	34	18	48,3	Vor 7'02	GvHD+IPS
3	Keine	Nein	Nein	12	36	90	42,5	2 Aufenthalte nach 7'02	
	Keine	Nein	Nein	13	40	50			
4	Leicht	Nein	Nein	17	57	30	64,9	2 Aufenthalte nach 7'02	
	Leicht	Nein	Nein	7	43	36			
5	Keine	Nein	Nein	14	32	17	36,7	Nach 7'02	
6	Leicht	Nein	Nein	6	23	127	51,5	Vor 7'02	
7	Leicht	Nein	Nein	9	30	186	39,2	Vor 7'02	
8	Leicht	Nein	Ja	17	41	18	34,7	Vor 7'02	
9	Schwer	Nein	Nein	8	42	275	51,6	Nach 7'02	MFH
10	Keine	Ja	Nein	25	67	84	40,6	Nach 7'02	
11	Keine	Nein	Nein	38	33	18	17	Nach 7'02	Rezidiv
12	Schwer	Nein	Nein	11	34	107	56,3	Nach 7'02	
13	Keine	Nein	Nein	13	34	37	33,3	2 Aufenthalte nach 7'02	Rezidiv
	Keine	Nein	Nein	11	51	45			

Tab. 51: MFH: malignes fibrinöses Histiozytom; IPS: idiopathisches Pneumoniesyndrom

### 3.20 Mutivariatenanalyse

Die signifikanten Variablen (für den Parameter Beatmung ging nur die nicht-invasive versus invasive Beatmung ein; ebenso wurde für die GvHD nur ein Parameter, nämlich leichte/keine versus schwere GvHD miteinbezogen) wurden mittels Cox Regression einer multivariaten Analyse unterzogen, wobei 3 verschiedene Varianten gewählt wurden.

**Modell1: Fokus: Vergleichbarkeit:** Hier wurden die Variablen wie in den Kaplan-Meier-Analysen in kategorisierter Form verwendet. Die relevanten Variablen sind Vorhandensein von akutem Nierenversagen, der GvHD-Schweregrad, sowie der SAPS II-Score.

**Modell2: Fokus: Genauigkeit** Hier wurden die Variablen auf dem höchstmöglichen Skalenniveau verwendet, das heißt es ging in die Auswertung nicht die kategorisierte Form ein, sondern der Absolutwert.

Die relevanten Variablen sind das Vorhandensein von akutem Nierenversagen, der GvHD-Schweregrad, sowie der SAPS II-Score.

**Modell3: Fokus: Genauigkeit und mögliche Wechselwirkungen** zwischen den Variablen.

Das Ergebnis ist, akutes Nierenversagen ist für sich alleine ohne Effekt, steht jedoch in der Wechselwirkung mit anderen Variablen.

## 4 Diskussion

Vorab ist darauf hinzuweisen, dass sich die zitierten Studien oft auf allgemeines hämatologisches Patientengut oder auf autolog und allogene transplantierte Patienten beziehen und deshalb nicht zum direkten Vergleich herangezogen werden können, da sich die Aussagen und Ergebnisse in der vorliegenden Arbeit ausschließlich auf allogene PBSCT Patienten beziehen.

Ziel unserer Studie war es, das Outcome von 62 allogenen stammzelltransplantierten Patienten mit Bedarf von intensivmedizinischer Betreuung durch retrospektive Analyse diverser Faktoren zu evaluieren. Der Zeitraum der Studie erstreckte sich von Januar 1999 bis Februar 2005. Insgesamt mussten in diesem Zeitraum 31% der allogenen PBSCT Patienten intensivmedizinisch betreut werden. Die Resultate wurden anschließend mit denen anderer Studien verglichen, um u.a. zu untersuchen, wie die in Regensburg eingeschlagene Art und Weise der Behandlung dieses speziellen Patientenguts einzuordnen ist.

Im Rahmen der Studie stellten sich die Risikoscores APACHE II und SAPS II, die Anzahl der Thrombozyten, das Eintreten von akutem Nierenversagen, die Anwesenheit einer schweren GvHD und der Bedarf von invasiver Beatmung als signifikante Faktoren mit Einfluss auf das Überleben von allogenen stammzelltransplantierten Patienten mit ICU-Aufenthalt heraus.

### 4.1 Bedarf von mechanischer Beatmung

Bei 78 ausgewerteten ICU-Aufenthalten wurde bei respiratorischer Insuffizienz 31 mal (40%) nicht oder nicht-invasiv beatmet und 47 mal (60%) war eine Intubation erforderlich.

Die invasive Beatmung wurde in 11 Fällen (23%) überlebt. Daraus ergibt sich eine Mortalität von 77% bei beatmeten Patienten. In der aktuellen Literatur differieren die Mortalitätsraten von hämatologischen Patienten, die mechanischer Beatmung bedürfen zwischen 55-96% (Azoulay et al. 2003, Estopa et al. 1984, Ewig et al. 1998, Huaranga et al. 2000, Kroschinsky et al. 2002, Rabe et al. 2004, Schuster et al. 1983, Trebmlay et al. 1995, Owczuk et al. 2004, Gruson et al. 1999, Kress et al. 1999). Aufgrund der Unterschiede im Patientengut einiger Studien (allgemein hämatologisches Patientengut, autolog und allogene transplantierte Patienten) muss geschlossen werden, dass die Mortalitätsrate von allogenen transplantierten Patienten unterschätzt wird (Afessa et al. 2003, Groeger et al. 1998 und 1999, Price et al. 1998).

Im Vergleich dazu können nicht bzw. nicht invasiv beatmete Patienten in der vorliegenden Studie eine ICU-Überlebensrate von 97,3% aufweisen. Diese liegt somit deutlich über dem



Durchschnitt anderer Studien, in denen eine Überlebensrate zwischen 46-88% festgestellt wurde (Price et al. 1998, Kroschinsky et al. 2002, Jackson et al. 1998).

Das Überleben ab ICU-Aufenthalt war für nicht beatmete Patienten signifikant ( $p=0,000$ ) besser als für intubierte Patienten. Auffallend ist auch, dass nur einer der Langzeitüberlebenden mechanisch beatmet wurde (Intubationsindikation: Leberpunktion). Nur ein einziger invasiv beatmeter Patient überlebte nach  $ICU \geq 100$  Tage. In diesem Fall erfolgte die Intubation aufgrund respiratorischer Insuffizienz.

Der Bedarf an Beatmung spricht in vorliegender Studie für ein signifikant höheres Mortalitätsrisiko und bestätigt damit letztendlich auch andere Studien, die zum gleichen Ergebnis kamen (Todd et al. 1994, Faber-Langendoen et al. 1993, Paz et al. 1993, Crawford et al. 1992, Afessa et al. 1992, Denardo et al. 1989, Crawford et al. 1988, Torrecilla et al. 1988, Rubenfeld et al. 1996, Price et al. 1998, Evison et al. 2001, Kress et al. 1999, Kroschinsky et al. 2002)

Des Weiteren wurden die invasiv beatmeten Patienten hinsichtlich der Anzahl der ventilierten Tage ausgewertet.

Hier zeigen Patienten mit mechanischer Beatmung  $> 8$  Tage ein signifikant längeres Überleben ab ICU-Aufenthalt als Patienten mit invasiver Beatmung  $\leq 8$  Tagen. Dieses auf den ersten Blick fragwürdig anmutende Ergebnis ist wie folgt zu erklären:

Die Grafik unter 3.11.2 lässt einen nahezu linearen Verlauf zwischen invasiver Beatmung und Aufenthaltsdauer in Tagen auf ICU erkennen. Das heißt, da 77% der ICU-Aufenthalte bei Bedarf von mechanischer Beatmung nicht überlebt wurden bzw. nur 2 Patienten mit mechanischer Beatmung ein Überleben  $\geq 100$  Tage nach ICU aufweisen konnten, ist die Anzahl der Intubationstage nahezu identisch mit der Anzahl der Aufenthaltstage auf ICU und damit mit der Überlebenszeit. Je länger also die Intubationszeit, desto länger das vermeintliche Überleben.

Anhand der Anzahl der mechanisch ventilerten Tage kann damit jedoch trotz der Signifikanz des Ergebnisses nichts über die Überlebenszeit ab ICU-Aufenthalt ausgesagt werden. Hervorzuheben ist allerdings, dass bei Patienten mit MV über 8 Tagen nur in 12% der Fälle die Intensivstation überlebt wurde. Bereits Huaranga et al. (2000) stellten fest, dass die Mortalität mit wachsender Anzahl der mechanisch ventilerten Tage steigt. In seiner Studie liegt die Mortalität der Patienten mit MV über 15 Tagen bei 95%.

Interessant ist abschließend die Tatsache, dass bei 11 maligem ICU-Überleben nach mechanischer Beatmung 73%  $\leq 8$  Tage beatmet wurden.

## 4.2 GvHD als Komplikation

In mehr als der Hälfte der allogenen transplantierten Patienten tritt als Komplikation eine GvHD auf (Champlin et al. 2000).

In dieser Arbeit konnte die Abwesenheit einer GvH-Krankheit mit einer längeren Überlebenszeit assoziiert werden ( $p=0,017$ ), ebenso wie bei Afessa et al. (2003). Hier korrelierte die Anwesenheit einer GvHD mit einer erhöhten 30-Tage Mortalität. Auch andere Autoren beschrieben das Vorhandensein einer GvHD als Indikator für ein schlechteres Outcome dieser Patienten (Hollmig et al. 1997, Huaranga et al. 2000).

In einer zweiten Analyse, in die der GvHD-Schweregrad einging, zeigte sich bei Patienten mit leichter/keiner GvHD ein signifikanter Überlebensvorteil im Vergleich zu Patienten mit schwerer GvHD ( $p=0,009$ ).

Huaranga et al. (2000) etwa berichteten kein Überleben ihrer Patienten mit aktiver GvHD, das im Widerspruch zu vorliegender Arbeit steht.

In den 42 Fällen, in denen der ICU-Aufenthalt überlebt wurde, konnte bei über der Hälfte (52%) eine schwere GvHD festgestellt werden. Auch unter den 17 Fällen des  $\geq 100$  Tage Überlebens nach ICU waren noch 29 % mit einst schwerer GvHD bei Intensivaufnahme vorhanden.

Andererseits ist auch darauf hinzuweisen, dass unter den 37 auf Intensivstation Verstorbenen 59% an schwerer GvHD litten, 11% an leichter und 30% keine GvH-Reaktion aufwiesen. Der dadurch eventuell auch fehlende Graft-versus-Leukemia-Effekt bei Patienten ohne GvHD könnte als Ursache für den hohen Prozentsatz dieses Patientenguts unter den Verstorbenen beigetragen haben.

Pene et al. (2006) stellten den Nutzen von mechanischer Beatmung bei Patienten mit aktiver GvHD in Frage. In dieser Arbeit hat nur ein Patient mit schwerer GvHD und MV ein  $\geq 100$  Tage Überleben erreichen können.

Das Vorliegen einer schweren GvHD geht also mit einer geringeren Überlebenszeit ab ICU-Aufenthalt einher. Es bleibt jedoch fraglich, ob sie als Grundlage für Entscheidungsrichtlinien zur ICU-Therapie herangezogen werden soll, zumal ein hoher Prozentsatz der  $\geq 100$  Tage Überlebenden eine schwere GvHD aufwies.

In Bezug auf die Aufenthaltsdauer in Tagen auf ICU ergaben beide Analysen keine Signifikanz.

### 4.3 Risikoscores

Im Laufe der 79 Intensivaufenthalte wurde 37 mal ein Versterben auf ICU registriert. Dies führt zu einer Mortalitätsrate von (46,8%).

In der Literatur finden sich widersprüchliche Aussagen hinsichtlich der Berechnung der Mortalität von hämatologischen Patienten auf ICU durch APACHE II und SAPS II. Einige Autoren bemängeln, dass das Mortalitätsrisiko berechnet durch APACHE II und SAPS II unterschätzt wird (Afessa et al. 1992, Groeger et al. 1998, Price et al. 1998, Pene et al. 2006), andere (Kroschinsky et al. 2002, Owczuk et al. 2005) berichten von einer signifikanten Korrelation zwischen dem Überleben bzw. Versterben und dem SAPS II bzw. dem APACHE II (Paz et al. 1993, Shorr et al. 1999, Scott et al. 2002).

Jackson et al. (1998) hatten in ihrem Patientengut ab einem APACHE II Score von 35 eine annähernd gleichen Wert für die tatsächliche Mortalität und die von APACHE II geschätzte Mortalität. Unter dem Score von 35 unterschätzte auch hier der APACHE II die tatsächliche Patientenmortalität, die bei diesem Punktwert bei 85% liegt. Jedoch stellte sich die Frage, inwieweit dies für die Anwendung Relevanz besitzt. Denn in der vorliegenden Arbeit haben nur 2 Patienten bei ICU-Aufnahme einen APACHE II Score von über 35. Bei einem konnte ein  $\geq 100$  Tage Überleben nach ICU festgestellt werden.

Deshalb wählten wir in unserer Arbeit einen anderen Ansatz. Das Patientengut wurde geteilt bei einem APACHE II-Wert von 14. Patienten mit einem Score von  $\leq 14$  hatten ein signifikant besseres Überleben als Patienten mit einem Punktwert über 14 ( $p=0,014$ ). Gleiches gilt für einen SAPS II Score von  $\leq 50$  bzw. über 50 Punkte.

Bei einem SAPS II-Wert von 50 liegt die vorhergesagte Mortalität bei 46,1%. Im Regensburger Patientenkollektiv wurde bei 78 ICU-Aufhalten 35 mal ein SAPS II-Wert von über 50 Punkten erreicht. Die ermittelte ICU-Mortalität liegt bei 66%. Diese ist zwar 20 % höher als die errechnete, jedoch muss beachtet werden, dass ein erheblicher Teil der miteinbezogenen Werte weit über der 50 Punktemarke für den SAPS II lag.

Die tatsächliche Mortalität für Patienten mit SAPS II-Werten von  $\leq 50$  lag bei 30,3%.

Die errechnete Mortalität bei einem APACHE II-Wert von 14 liegt bei 15%.

Jedoch lag die tatsächliche Mortalität für unser Patientenkollektiv mit Werten für den APACHE II  $\leq 14$  weit über den errechneten Wert. Sie betrug 27%. Dieser Unterschied wird noch erheblicher, wenn man bedenkt, dass auch hier ein großer Teil der miteinbezogenen Werte unter der 14 Punktemarke lag.

Bei Patienten mit einem APACHE II-Wert von über 14 Zählern erreichte die Mortalität gar einen Wert von 64%.

Somit lässt sich sagen, dass sich zwischen geschätzter und tatsächlich ermittelter Mortalität von SAPS II-Werten ein Zusammenhang erkennen lässt. Bei den APACHE II-Werten wurde die errechnete Mortalität jedoch fast um das Doppelte überschritten.

#### 4.4 Akutes Nierenversagen

Das akute Nierenversagen stellt eine schwerwiegende Komplikation dar, die nicht selten prognoseführend ist. Dies wird auch durch eine Signifikanz von  $p=0,001$  beim Vergleich von Patienten mit ANV mit Patienten ohne ANV sowie durch die Tatsache, dass sich unter den 42 Fällen von ICU-Überleben nur ein Patient mit ANV befand, bestätigt. Bei Patienten ohne ANV lag die ICU-Mortalität bei 24%.

Von 24 registrierten Fällen von Nierenversagen bzw. Durchführung einer Nierenersatztherapie, konnte nur einmal (4%) die ICU lebend verlassen werden. Dies entspricht einer ICU-Mortalität von 96% bei Entwicklung eines ANV. Dieses Ergebnis geht somit konform mit den Studien von Scott et al. (2002) und Jacobe et al. (2003), die in ihren Arbeiten eine 100%ige Mortalität von Patienten angeben, die während ihres ICU-Aufenthaltes Hämodialyse benötigen. Bessere Überlebensraten im Hinblick auf das Eintreten von akutem Nierenversagen hatte das Patientengut von Soubani et al. (2004) mit 27%. Létourneau et al. (2002) geben neben Leberversagen, mechanischer Beatmung und APACHE II Score das akute Nierenversagen als prädiktiven Faktor für die Mortalität an. Die Entwicklung dieses war wiederum begünstigt durch Leberversagen, ein niedriges Serumalbumin und einen hohen APACHE II Score.

Beim Vergleich von überlebenden und verstorbenen Patienten hinsichtlich des Bedarfs von mechanischer Beatmung stellt sich die akute renale Insuffizienz bei Owczuk et al. (2005) als nicht aussagekräftig heraus. Auch Lim et al. (2007) kommen zu dem Ergebnis, dass in ihrem Patientengut, bestehend aus 55 hämato-onkologischen Patienten zum Teil stammzelltransplantiert, der Bedarf von Hämofiltration keine Rolle für das Outcome spielt.

Einen interessanten Ansatz zeigten Noël et al. (1998) und Smith et al. (1987). In ihren Arbeiten stand die GvHD als Risikofaktor für die Entwicklung eines akuten Nierenversagens im Vordergrund. Als mögliche Erklärung für diesen Zusammenhang werden Läsionen infolge der GvHD an den Zielorganen Haut und Darm verantwortlich gemacht, die prädisponierend waren für Dehydratation, systemische Septitiden sowie HUS und somit folglich für die Entwicklung eines ANV. Tatsächlich ist auch bei den Intensivaufenthalten in vorliegender Studie in 67% der Fälle das Vorhandensein einer GvHD mit einem akuten Nierenversagen vergesellschaftet. Jedoch wurde nicht näher untersucht, welche der beiden Komplikationen zuerst auftrat, weshalb die Interpretation dieses Ergebnisses schwierig ist.

## 4.5 Thrombozyten

Eine Verringerung der Thrombozytenzahl kann vielfältige Ursachen haben. Bei Knochenmarkstransplantierten Patienten tragen v.a. die Aplasiephase, die Schwere der GvHD und der Verbrauch der Blutplättchen dazu bei. Diese Faktoren können sowohl einzeln als auch in Kombination auftreten und beeinflussen die Thrombozytenzahl auf verschiedenen Wegen.

So ist in der Aplasiephase die Blutplättchenbildung vermindert, wohingegen ein erhöhter Thrombozytenverbrauch z.B. bei infektiösen Prozessen über die Freisetzung von Proteasen zu Stande kommt. Die Wirkungsweise der GvHD auf die Thrombozytenzahl ist komplex. Es kann unter anderem zur Ausbildung einer transplantationsartigen thrombotisch-thrombozytopenischen Purpura sowie zur Entstehung einer Vaskulitis kommen. Aber auch die Gefahr einer sekundären hämatopoetischen Insuffizienz wird durch eine GvHD begünstigt.

Allen Faktoren gemeinsam ist, dass sie die Thrombozytenzahl verringern und somit die Blutungsgefahr für den Patienten erhöhen. Der kritische Grenzwert für das Auftreten von Blutungen liegt bei 25-30 Thrombozyten/nl. Dieser wurde zur Auswertung herangezogen und es ergab sich diesbezüglich ein signifikant längeres Überleben von Patienten die über diesem Wert lagen.

Bei den 17 mal  $\geq 100$  Tage Überleben nach ICU war in 88% der Fälle ein Wert von über 25 Blutplättchen / nl vorzufinden.

Auch Soubani et al. (2004) fanden hinsichtlich des Thrombozytenwertes einen Unterschied zwischen den Überlebenden und Verstorbenen. Der mediane Blutplättchenwert der auf ICU Verstorbenen beträgt bei ihrem Patientengut 38/nl - also im Bereich unseren gewählten Grenzwertes -, wobei ICU-Überlebende bei Aufnahme mit einem medianen Wert von 89 Thrombozyten/ nl vorweisen konnten.

Im Gegensatz dazu zählt bei Lim et al. (2007) der Thrombozytenwert zu den das Überleben nicht beeinflussenden Parametern. Allerdings wurde hier ein Grenzwert von 100 Plättchen/nl gewählt, der wenig aussagekräftig ist, wenn die Gefährdung der Patienten durch das Vorliegen einer Thrombozytopenie analysiert werden soll.

In dieser Arbeit finden sich 43 ICU-Aufenthalte mit einem Wert für die Blutplättchen von unter oder gleich 25/nl am Aufnahmetag. Interessant ist die Tatsache, dass 21 mal (49%) gleichzeitig eine schwere GvHD vorliegt und 9 mal (21%) sich die Patienten noch in der Aplasiephase befinden. Bei zwei Intensivverlegungen (5%) finden sich zusätzlich zur Thrombozytopenie, eine schwere GvHD und eine Aplasie. Lediglich 11 mal (25%) liegt ausschließlich ein Thrombozytenwert  $\leq 25$ /nl vor ohne das Vorhandensein einer der beiden anderen Faktoren.

## 4.6 Nicht signifikante Ergebnisse

Als nicht aussagekräftig hinsichtlich der Mortalität bzw. der Überlebenseinschätzung stellten sich folgende Parameter heraus: Zeitspanne zwischen KMT und ICU, Spendertyp, Art der Konditionierungstherapie, ICU-Aufenthalt während der Engraftmentperiode, Patientenalter bei KMT, Art der Grunderkrankung.

Als Grenze für die Zeitspanne KMT-ICU wurde der Tag 100 gewählt, da bis zum Tag 100 nach KMT von transplantations- bzw. konditionierungsbedingten Komplikationen gesprochen wird. Wie auch schon bei Lim et al. (2007) und Jackson et al. (1998) war der Vergleich nicht signifikant. Im Gegensatz dazu berichteten Price et al. (1998) von einer Korrelation zwischen Zeitspanne KMT-ICU und Überlebenszeit. Je weniger Zeit zwischen KMT und Intensivverlegung verstrich, desto größer war der Überlebensvorteil ihres Patientenkollektivs. Zum konträren Ergebnis kamen Ewig et al. (1998). Ein Intervall von < 90 Tagen zwischen KMT und ICU war hier ein unabhängiger Indikator für das Versterben. Als wahrscheinliche Gründe dafür wurden opportunistische Infektionen während der Immundepletion angegeben (Crawford 1993). Unter den 13 Patienten mit  $\geq 100$  Tage Überleben bedurften 65% erst nach mehr als 100 Tagen intensivmedizinischer Betreuung, wodurch das Ergebnis von Crawford (1993) bestätigt wird.

Auch ergab sich in unserer Arbeit kein relevanter Überlebensunterschied von Patienten, die während oder nach der Engraftmentperiode intensivmedizinischer Betreuung bedurften, was dem Ergebnis von Pene et al. (2006) widerspricht. Diese Studie fand ein akzeptables Outcome bei ICU-Aufnahme während der ersten 30 Tage nach KMT, wobei sich jedoch dieses Ergebnis auf beatmete Patienten bezog. Hier verlassen 26% der Patienten, die während des Engraftments auf ICU verlegt wurden diese lebend und nur 13,1% der Patienten, die nach der Engraftmentperiode intensivmedizinische Betreuung bedurften, konnten von dieser profitieren. Unter Heranziehen der Tabelle 48/49 fällt auf, dass nur 24% der  $\geq 100$  Tage Überlebenden während des Engraftments auf ICU verlegt wurden.

Mehrere andere Studien bezogen die Analyse nicht auf ein Zeitintervall, sondern untersuchten die Leukopenie per se (in unserer Arbeit keine Signifikanz bei analysierten Werten von  $\leq 0,5$ / $> 0,5$  nl bzw.  $\leq 1$ / $> 1$  nl Leukozyten). Sie stellten eine erhöhte Mortalität (anhaltend) leukopenischer Patienten fest, besonders wenn zusätzlich mechanische Beatmung benötigt wird (Lloyd-Thomas et al. 1986 und 1988, Hinds et al. 1998, Estopa et al. 1984, Schuster et al. 1982, Benoit et al. 2003). Dieses Ergebnis konnte aber von anderen Autoren nicht verifiziert werden (Johnson et al. 1986, Brunet et al. 1990, Peters et al. 1988, Epner et al. 1996, Groeger et al. 1998, Owczuk et al. 2005, Silfvast et al. 2003).

Auch die Gegenüberstellung der Art der Konditionierungstherapie, Standard versus RIC, brachte in der Vergleichsanalyse kein signifikantes Ergebnis. Jedoch könnte in einem  $p=0,081$  eine Tendenz gesehen werden, die in Richtung Überlebensvorteil der mit „Standard“ konditionierten Patienten zeigt. Dafür würde auch der jüngere Altersdurchschnitt dieser Patientengruppe sprechen. Gegenzugleiches berichteten jedoch Lim et al. (2007). Unter deren Langzeitüberlebenden waren ausschließlich Patienten, die mit „RIC“ konditioniert wurden und somit einen höheren Altersmedian aufwiesen. Jüngste Untersuchungen ergaben zwar eine verkürzte Neutropeniephase bei nicht-myeloablativen Konditionierungsregimen, dennoch blieben letztere verknüpft mit dem Auftreten von späten infektiösen und nicht-infektiösen Komplikationen (Champlin et al. 2000, Fukuda et al. 2003). Am infektiösen Geschehen waren v.a. Schimmelpilze (15%), Aspergillen (14%) und Candidas (5%) beteiligt. Diese traten im Mittel am Tag 107 nach Transplantation auf.

Die Altersgrenze in unserer Arbeit wurde wie auch bei Price et al. (1998) bei einem Alter von 43 Jahren zum Zeitpunkt der KMT gezogen. Price et al. (1998) stellten - allerdings in Bezug auf den Bedarf von mechanischer Beatmung - jedoch einen signifikanten Überlebensvorteil für die jüngere Patientengruppe fest. Junge Patienten wiesen auch bei Rubinfeld et al. (1996) eine höhere Überlebensrate auf. Dementsprechend wurde ein höheres Alter bei KMT auch in anderen Studien als prognostisch ungünstig bezüglich des Outcomes gewertet (Staudinger et al. 2000, Epner et al. 1996, Crawford et al. 1988, Faber-Langendoen et al. 1993). Keine Beziehung zwischen Alter und Outcome fanden Jackson et al. (1998) und Huaranga et al. (2000).

In vorliegender Arbeit fand sich kein signifikantes Ergebnis hinsichtlich des Alterunterschieds, weder bezüglich Überleben ab ICU-Aufenthalt noch bezüglich Liegezeit auf ICU.

Die Einteilung der Grunderkrankungen zum Zeitpunkt der Transplantation in frühes und fortgeschrittenes Stadium brachte, wie auch bei Blot et al. (1997) und Pene et al. (2006) in der statistischen Auswertung kein relevantes Ergebnis im Hinblick auf die Mortalität. Aus der Sicht von Blot et al. (1997) sollte die Charakteristik der zu Grunde liegenden malignen Erkrankung keinen Einfluss haben auf die Entscheidung einer Intensivbehandlung dieser Patienten.

Eine therapieresistente Krankheit als negativer Faktor auf das Outcome wurde in den Studien von Groeger et al. (1999), Epner et al. (1996), Hinds et al. (1998), und Yau et al. (1991) gewertet. Eine Abhängigkeit vom Status der Grunderkrankung als auf das Überleben fanden Lloyd-Thomas et al. (1986 und 1988) und Silfvast et al. (2003).

Benoit et al. (2003) differenzierten bei ihren verstorbenen und überlebenden Patienten mit hämatologischen Erkrankungen u.a. zwischen „high-grade-malignancy“ und „active disease“. Es fanden sich jedoch keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen.

Wie bei allen anderen prätransplantspezifischen Parametern, zeigte auch der Spendertyp - related versus unrelated - keinen signifikanten Einfluss auf das Überleben. Zu gleichem Ergebnis kamen auch Jackson et al. (1998).

#### 4.7 ICU Therapie- und Prognoseprotokoll

Das Protokoll zur Therapie- und Prognoseevaluation bei mechanisch ventilierten Patienten nach allogener Knochenmarktransplantation wurde bereits in 1.2. ausführlich dargelegt.

Zur statistischen Analyse wurden 2 Auswertungsansätze herangezogen, nämlich einerseits sämtliche ICU- Patienten und andererseits nur Patienten mit mechanischer Beatmung  $\geq 4$  Tage. Beide Male war der Stichtag für den Vergleich der 30.07.2002, also der Tag der Einführung des Protokolls. Die Ergebnisse waren nur hinsichtlich des Vergleichs der Aufenthaltsdauer in Tagen, in den alle ICU-Patienten einbezogen waren, signifikant.

Hier lag die Liegezeit auf ICU bei Aufhalten nach dem 30.07.2002 deutlich unter der Aufenthaltsdauer von Patienten, die vor diesem Stichtag einen ICU-Aufenthalt benötigten, ohne jedoch einen signifikanten Einfluss auf das Überleben zu haben. Im Mittel wurde der Aufenthalt um 6 Tage verringert, was somit deutlich zur effektiveren Nutzung der begrenzten finanziellen Ressourcen beitragen konnte ohne jedoch die Mortalität auf der Intensivstation zu erhöhen.

Allerdings geht aus den Ergebnissen auch hervor, dass sich in Bezug auf das Überleben von allogenen stammzelltransplantierten Patienten, die intensivmedizinische Betreuung bedürfen seit 1999 hinsichtlich der Überlebenszeit nichts verändert hat.

Jedoch ist hier zu erwähnen, dass die Anzahl der ICU-Aufenthalte mit mechanischer Beatmung  $\geq 4$  Tage nach dem Stichtag deutlich zurückgegangen ist. So wurde vor dem 30.07.2002 noch bei 62% der Intensivaufenthalte  $\geq 4$  Tage invasiv beatmet, während ab dem 30.07.2002 diese Zahl auf 34% fiel. Dies bedeutet ein Rückgang um fast die Hälfte ohne dass die Mortalitätsrate deshalb gestiegen ist.

Des Weiteren lässt sich in Tabelle 50 und 51 ablesen, dass von den 13  $\geq 100$  Tage Überlebenden mit 17 ICU-Aufhalten 76% nach dem 30.07.2002 auf ICU aufgenommen wurden. Offen bleibt jedoch, in welchem der Bereiche zwischen KMT und Intensiventlassung eine Verbesserung eingetreten ist, die diesen Überlebensvorteil von Patienten mit ICU-Aufnahme nach dem 30.07.2002 bewirkt hat und ob diese Verbesserung tatsächlich auf den Therapiemaßnahmen beruht. Es ist z.B. möglich, dass ab diesem Stichtag KMT-Patienten bei eintretenden Komplikationen bereits früher auf die ICU überwiesen wurden und somit das bessere Outcome erklärt werden könnte oder aber Patienten mit infauster Prognose gar nicht mehr auf die Intensivstation verlegt wurden.



## 4.8 Behandlungs- bzw. komplikationsbedingte Mortalität und Tod durch Rezidiv

Tabelle 49 gibt Aufschluss über die Verteilung der Todesursache – komplikations-bzw. behandlungsbedingt versus rezidivbedingt – im Patientenkollektiv.

Bei 37 ICU-Aufenthalten mit tödlichen Ausgang waren alle bis auf einen komplikations-bzw. behandlungsbedingt.

Dies ändert sich, wenn man die ICU-Aufenthalte betrachtet, denen ein < 100 Tage Überleben folgte. Hier verstirbt bereits ein Viertel der Patienten rezidivbedingt.

Noch deutlicher wird der Unterschied bei Patienten mit  $\geq 100$  Tage Überleben. Hier halten sich beide - komplikations-bzw. behandlungsbedingter und rezidivbedingter Tod – fast die Waage (57% zu 43%).

Es lässt sich also festhalten, dass die Wahrscheinlichkeit an einem Rezidiv zu versterben sich erhöht mit zunehmender Zeitspanne ab ICU-Aufenthalt und gleichzeitig die komplikations-bzw. behandlungsbedingte Mortalität abnimmt.

## 4.9 Multivariatenanalyse

Für die Multivariatenanalyse wurden 3 verschiedene Ansatzpunkte gewählt. Hinsichtlich des Fokus Vergleichbarkeit und Genauigkeit zeigten die Ergebnisse keinen Unterschied. Als signifikant stellten sich jeweils das Vorhandensein eines akuten Nierenversagen, der GvHD-Schweregrad, sowie der SAPS II-Score heraus. In der Analyse mit dem Fokus Genauigkeit wurden die Variablen auf dem höchstmöglichen Skalenniveau verwendet, das heißt es ging in die Auswertung nicht die kategorisierte Form, sondern der Absolutwert ein.

Interessanterweise spielt es also keine Rolle, ob für den SAPS II-Score der kategoriale Wert, nämlich  $>/\leq 50$  Punkte, oder der Absolutwert verwendet wurde. Ebenso wenig hatte es einen Einfluss auf den GvHD-Schweregrad. Somit bestärkt dieses Ergebnis den gewählten Ansatzpunkt für die Einteilung der Variablen in die verschiedenen Gruppen.

Die Multivariatenanalyse mit dem Fokus „Wechselwirkungen zwischen den signifikanten Variablen“ ergab, dass das Vorhandensein eines akuten Nierenversagen für sich alleine ohne Effekt ist, jedoch in Wechselwirkung mit anderen Variablen steht und dann relevant wird.

Hiermit lässt sich sagen, dass das Eintreten eines akuten Nierenversagens erst relevant wird hinsichtlich einer prognostischen Aussage, wenn es einhergeht mit einer schweren GvHD,

---

einem APACHE II Score über 14 Punkten, einem SAPS II-Score von über 50 Punkten, Thrombozytenwerten von  $\leq 25/\text{nl}$  und/oder mit dem Bedarf von invasiver Beatmung.

## 5 Zusammenfassung

Ziel unserer Studie war es, das Outcome von 62 allogenen stammzelltransplantierten Patienten mit Bedarf von intensivmedizinischer Betreuung durch retrospektive Analyse diverser Faktoren zu evaluieren. Der Zeitraum der Studie erstreckte sich von Januar 1999 bis Februar 2005. Insgesamt mussten in diesem Zeitraum 31% der allogenen PBSCT Patienten intensivmedizinisch betreut werden. Die Resultate wurden anschließend mit denen anderer Studien verglichen, um u.a. zu untersuchen, wie die in Regensburg eingeschlagene Art und Weise der Behandlung dieses speziellen Patientenguts einzuordnen ist.

Im Rahmen der Studie stellten sich die Risikoscores APACHE II und SAPS II, die Anzahl der Thrombozyten, das Eintreten von akutem Nierenversagen, die Anwesenheit einer schweren GvHD und der Bedarf von invasiver Beatmung als signifikante Faktoren mit Einfluss auf das Überleben von allogenen stammzelltransplantierten Patienten mit ICU-Aufenthalt heraus.

Mit einer Mortalität von 77% bei Bedarf von invasiver Beatmung liegt unser Ergebnis im Rahmen der Resultate anderer Studien. Nicht invasiv beatmete Patienten wiesen gar eine ICU-Überlebensrate von 97,3% auf und liegen somit deutlich über dem Durchschnitt anderer Studien.

Hinsichtlich der Risikoscores lässt sich sagen, dass die mittels SAPS II Score errechnete Mortalität (bei einem SAPS II von über 50 Punkten) in etwa dem der tatsächlich ermittelten Mortalität entsprach und somit der SAPS II-Score in diesem Punktebereich gut für Mortalitätsprognosen eingesetzt werden kann. Die APACHE II Score unterschätzte die tatsächliche Mortalität fast um das Doppelte.

Auch die Anzahl der Thrombozyten stellte sich als signifikant für das Überleben heraus. Der kritische Grenzwert für das Auftreten von Blutungen liegt bei 25-30 Thrombozyten/nl und wurde deshalb in diesem Bereich zur Auswertung heran gezogen. Interessant ist die Tatsache, dass die Diagnose einer Thrombozytopenie in 75% der ICU-Aufenthalte mit dem Vorhandensein einer GvHD einherging und/oder zeitlich mit der Aplasiephase zusammenfiel. In keiner anderen uns bekannten Studie wurde dieser Zusammenhang untersucht.

Wie erwartet wirkte sich auch in dieser Studie das Vorhandensein einer GvHD sowie der GVHD-Schweregrad signifikant auf das Überleben aus. Jedoch ist zu erwähnen, dass im Gegensatz zu anderen Studien in 42 Fällen, in denen der ICU-Aufenthalt überlebt wurde bei über der Hälfte (52%) eine schwere GvHD festgestellt wurde. Somit ist fraglich, ob die GvHD als Grundlage für Entscheidungsrichtlinien zur ICU-Therapie herangezogen werden soll.

Auch die ICU-Liegezeit verlängerte sich signifikant bei Patienten mit einem SAPS II-Score von über 50 Punkten und/oder einer Thrombozytenzahl von  $\leq 25/\mu\text{l}$ , sowie durch das Auftreten eines akuten Nierenversagens und/oder dem Bedarf von invasiver Beatmung.

Des Weiteren wurde die Auswirkung des zum 30.07.2002 eingeführten Protokoll zur Therapie- und Prognoseevaluation bei mechanisch ventilierten Patienten nach allogener Knochenmarktransplantation untersucht. Die Anzahl der ICU-Aufenthalte mit mechanischer Beatmung  $\geq 4$  Tage ist nach dem Stichtag deutlich zurückgegangen. So wurde vor dem 30.07.2002 noch bei 62% der Intensivaufenthalte  $\geq 4$  Tage invasiv beatmet, während ab dem 30.07.2002 diese Zahl auf 34% fiel. Dies bedeutet ein Rückgang um fast die Hälfte ohne dass die Mortalitätsrate deshalb gestiegen ist. Die ICU-Liegezeit aller Patienten konnte nach dem 30.07.2002 signifikant gesenkt werden, ohne einen Einfluß auf die Mortalität zu haben. Somit lässt sich sagen, dass seit Einführung des Protokolls eine effiziente Vorgehensweise zu einer Senkung der ICU-Liegezeit führte ohne sich negativ auf die Mortalität auszuwirken.

Abschließend stellte sich in der Multivariatenanalyse das Vorhandensein eines akuten Nierenversagens, der GvHD-Schweregrad, sowie der SAPS II-Score als signifikant heraus. Die Multivariatenanalyse mit dem Fokus „Wechselwirkungen zwischen den signifikanten Variablen“ ergab, dass das Vorhandensein eines akuten Nierenversagens für sich alleine ohne Effekt ist.

Überraschenderweise zeigte sich, dass das Eintreten eines akuten Nierenversagens erst relevant wird hinsichtlich einer prognostischen Aussage, wenn es einhergeht mit einer schweren GvHD, einem APACHE II Score über 14 Punkten, einem SAPS II-Score über 50 Punkten, Thrombozytenwerten von  $\leq 25/\text{nl}$  und/oder mit dem Bedarf von invasiver Beatmung.

Wie die Diskussion zeigte, wurden mit unseren Resultaten häufig Ergebnisse anderer Studien bestätigt.

Allerdings darf nicht außer Acht gelassen werden, dass sich der Literatur der letzten Jahrzehnte zahlreiche Versuche und Analysen finden, mit denen Faktoren ausfindig gemacht werden sollten, welche einen positiven oder negativen Einfluss auf das Outcome von hämatologischen Patienten mit ICU-Bedarf haben und diese Studien meist zu konträren Ergebnissen kamen. Dies ist sicherlich nicht zuletzt darauf zurückzuführen, dass verschiedene Studienansätze gewählt wurden. So zeigen sich in Bezug auf die Einschlusskriterien für das Patientengut erhebliche Unterschiede. Als Kriterien werden beispielsweise festgelegt: stammzelltransplantierte Patienten autolog sowie allogene, gesamtes hämatologisches Patientengut etc.

Ein weiterer wichtiger Unterschied stellt die Bestimmung des Zeitintervalls dar, welches den Begriff „Überleben“ definieren soll. Ferner leiden die meisten Studien – so auch die vorliegende – an der Schwäche, dass sie retrospektiv erstellt werden. Dementsprechend weisen sie eine gewisse Subjektivität auf. Aufgrund der vorstehenden Gesichtspunkte gestaltet es sich äußerst schwierig zuverlässige Prognosefaktoren zu finden, die es erlauben zu entscheiden, welche Patienten von einem ICU-Aufenthalt profitieren und bei welchen eine Intensivbehandlung weniger sinnvoll erscheint.

Abschließend lässt sich sagen, dass wir im Gegensatz zu anderen Autoren in unserer Studie eine Hochrisikogruppe untersuchten und dennoch Ergebnisse erreichten, die mit den Studienergebnissen an gemischtem Patientengut vergleichbar sind.

Leider fehlt es nach wie vor an umfangreichen, prospektiven Multicenterstudien, die das hämatologisch-onkologische Patientengut in die verschiedenen Gruppen einteilen. Dadurch wäre es möglich objektivere und aussagekräftigere Ergebnisse hinsichtlich der Prognosekriterien zu erhalten, die für bzw. gegen eine Intensivbehandlung sprechen.

## 6 Literaturverzeichnis

- Afessa B, Tefferi A, Hoagland HC, Letendre L, Peters SG. (1992) Outcome of recipients of bone marrow transplants who require intensive-care unit support. *Mayo Clin Proc* 67: 117–122
- Afessa B, Tefferi A, Dunn WF, Litzow MR, Peters SG. (2003) Intensive care unit support and Acute Physiology and Chronic Health Evaluation III performance in hematopoietic stem cell transplant recipients. *Crit Care Med* 31(6): 1715-1721
- Atkinson K. (1990) Reconstruction of the haemopoietic and immune systems after marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 5(4): 209-226
- Atkinson K, Horowitz MM, Gale RP. (1990) Risk factors for chronic graft-versus-host disease after HLA-identical bone marrow transplantation. *Blood* 75: 2459-2464
- Azoulay E, Fieux F, Moreau D, Thiery G, Rousselot P, Parrot A, Le Gall J-R, Dombret H, Schlemmer B. (2003) Acute monocytic leukemia presenting as acute respiratory failure. *Am J Respir Crit Care Med* 167: 1329–1333
- Benoit DD, Vandewoude KH, Decruyenaere JM, Hoste EA, Colardyn FA. (2003) Outcome and early prognostic indicators in patients with a hematologic malignancy admitted to the intensive care unit for a life-threatening complication. *Crit Care Med* 31(1): 104-112
- Beschorner WE, Saral R, Hutchins GM, Tutschka PJ, Santos GW. (1978) Lymphocytic bronchitis associated with graft-versus-host disease in recipients of bone-marrow transplants. *N Engl J Med* 299(19): 1030-1036
- Blot F, Guiguet M, Nitenberg G, Leclercq B, Gachot B, Escudier B. (1997) Prognostic factors for neutropenic patients in an intensive care unit: respective roles of underlying malignancies and acute organ failures. *Eur J Cancer* 33(7): 1031-1037
- Brunet F, Lanore JJ, Dhainaut JF, Dreyfus F, Vaxelaire JF, Nouira S, Giraud T, Armaganidis A, Monsallier JF. (1990) Is intensive care justified for patients with haematological malignancies? *Intensive Care Med* 16(5): 291-297
- Champlin RE, Schmitz N, Horowitz MM. (2000) Blood stem cells compared with bone marrow as a source of hematopoietic cells for allogeneic transplantation: IBMTR Histocompatibility and Stem Cell Sources Working Committee and the European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). *Blood* 95: 3702-3709
- Crawford SW, Schwartz DA, Petersen FB, Clark JG. (1988) Mechanical ventilation after marrow transplantation. Risk factors and clinical outcome. *Am Rev Respir Dis* 137: 682–687
- Crawford SW, Petersen FB. (1992) Long-term survival from respiratory failure after marrow transplantation for malignancy. *Am Rev Respir Dis* 145: 510–514
- Crawford SW. (1993) Bone marrow transplantation and related infections. *Sem Respir Infect* 8: 183-190
- Denardo SJ, Oye RK, Bellamy PE. (1989) Efficacy of intensive care for bone marrow transplant patients with respiratory failure. *Crit Care Med* 17: 4–6
- Epner DE, White P, Krasnoff M, Khanduja S, Kimball KT, Knaus WA. (1996) Outcome of mechanical ventilation for adults with hematologic malignancy. *J Investig Med* 44: 254–260

- Estopa R, Torres Marti A, Kastanos N, Rives A, Agusti-Vidal A, Rozman C (1984) Acute respiratory failure in severe hematologic disorders. *Crit Care Med* 12: 26–28
- Evison JM, Rickenbacher P, Ritz R, Gratwohl A, Haberthür Ch, Elsasser S, Passweg JR. (2001) Intensive care unit admission in patients with haematological disease: incidence, outcome and prognostic factors. *Swiss Med Wkly* 131: 681–686
- Ewig S, Torres A, Riquelme R, El-Ebiary M, Rovira M, Carreras E, Rano A, Xaubet A (1998) Pulmonary complications in patients with haematological malignancies treated at a respiratory ICU. *Eur Respir J* 12: 116–122
- Faber-Langendoen K, Caplan AL, McGlave PB. (1993) Survival of adult bone marrow transplant patients receiving mechanical ventilation: a case for restricted use. *Bone Marrow Transplant* 12: 501–507
- Ferrara JL, Deeg HJ. (1991) Graft-versus-Host disease. *New Engl J Med* 324(10): 667-674
- Fukuda T, Boeckh M, Carter RA. (2003) Risks and outcomes of invasive fungal infections in recipients of allogeneic hematopoietic stem cell transplants after nonmyeloablative conditioning. *Blood* 102: 827-833
- Glucksberg H, Storb R, Fefer A, Buckner CD. (1974) Clinical manifestations of graft-versus-host disease in human recipients of marrow from HLA-matched sibling donors. *Transplantation* 18: 295-304
- Grimm J, Zeller W, Zander AR. (1998) Soluble interleukin-2 receptor serum levels after allogeneic bone marrow transplantations as a marker for GVHD. *Bone Marrow Transplant* 21(1): 29-32
- Groeger JS, Lemeshow S, Price KJ, Nierman DM, White P, Klar J, Granovsky S, Horak D, Kish SK. (1998) Multicenter outcome study of cancer patients admitted to the intensive care unit: a probability of mortality model. *J Clin Oncol* 16: 761–770
- Groeger JS, White Jr P, Nierman DM, Glassman J, Shi W, Horak D, Price K. (1999) Outcome for cancer patients requiring mechanical ventilation. *J Clin Oncol* 17: 991–997
- Gruson D, Hilbert G, Portel L, Boiron JM, Bebear CM, Vargas F, Bebear C, Reiffers J, Gbikpi-Benissan G, Cardinaud JP. (1999) Severe respiratory failure requiring ICU admission in bone marrow transplant recipients. *Eur Respir J*. 13(4): 883-887
- Hinds CJ, Martin R, Quinton P (1998) Intensive care for patients with medical complications of haematological malignancy: is it worth it? *Schweiz Med Wochenschr* 128: 1467–1473
- Holler E. (1991) TNF-alpha in allogeneic bone marrow transplantation. Significance for immunologic reconstitution, acute graft versus host disease and risk of complications after bone marrow transplantation. *Fortschr Med* 109(12):263-266
- Holler E, Kolb HJ, Hintermeier-Knabe R, Mittermuller J, Thierfelder S, Kaul M, Wilmanns W. (1993) Role of tumor necrosis factor alpha in acute graft-versus-host disease and complications following allogeneic bone marrow transplantation. *Transplant Proc* 25 (1 Pt 2):1234-1236
- Hollmig KA, Soehngen D, Leschke M, Kobbe G, Schneider P, Klein RM, Aul C, Heyll A. (1997) Long-term survival of recipients of allogeneic bonemarrow transplantation after mechanical ventilation. *Eur J Med Res* 2: 62–66

- Huaringa AJ, Leyva FJ, Giralt SA, Blanco J, Signes-Costa J, Velarde H, Champlin RE (2000) Outcome of bone marrow transplantation patients requiring mechanical ventilation. *Crit Care Med* 28: 1014–1017
- Jackson SR, Tweeddale MG, Barnett MJ, Spinelli JJ, Sutherland HJ, Reece DE, Klingemann HG, Nantel SH, Fung HC, Toze CL, Phillips GL, Shepherd JD. (1998) Admission of bone marrow transplant recipients to the intensive care unit: outcome, survival and prognostic factors. *Bone Marrow Transplant* 21(7): 697-704
- Jacobe SJ, Hassan A, Veys P. (2003) Outcome of children requiring admission to an intensive care unit after bone marrow transplantation. *Crit Care Med* 31: 1299–1305
- Johnson MH, Gordon PW, Fitzgerald FT. (1986) Stratification of prognosis in granulocytopenic patients with hematologic malignancies using the APACHE-II severity of illness score. *Crit Care Med* 14(8): 693-697
- Kiehl MG, Schäfer-Eckart M, Kröger M. (2002) Mycophenolate Mofetil for the Prophylaxis of Acute Graft-Versus-Host-Disease in Stem Cell Transplant Recipients. *Transplant Proc* 34: 2922-2924
- Kress JP, Christenson J, Pohlman AS, Linkin DR, Hall JB. (1999) Outcomes of critically ill cancer patients in a university hospital setting. *Am J Respir Crit Care Med* 160: 1957–1961
- Kroschinsky F, Weise M, Illmer T, Haenel M, Bornhaeuser M, Hoeffken G, Ehninger G, Schuler U. (2002) Outcome and prognostic features of intensive care unit treatment in patients with hematological malignancies. *Intensive Care Med* 28:1294–1300
- Krowka MJ, Rosenow EC, Hoagland HC. (1985) Pulmonary complications of bone marrow transplantation. *Chest* 87: 237-246
- Letourneau I, Dorval M, Belanger R, Legare M, Fortier L, Leblanc M. (2002) Acute renal failure in bone marrow transplant patients admitted to the intensive care unit. *Nephron* 90(4): 408-412
- Lim Z, Pagliuca A, Simpson S, Cottam S, Ervine M, Ho AY, Devereux S, Mufti GJ. (2007) Outcomes of patients with haematological malignancies admitted to intensive care unit. A comparative review of allogeneic haematopoietic stem cell transplantation data. *Br J Haematol* 136(3): 448-450
- Lloyd-Thomas AR, Dhaliwal HS, Lister TA, Hinds CJ. (1986) Intensive therapy for life-threatening medical complications of haematological malignancy. *Intensive Care Med* 12(4): 317-324
- Lloyd-Thomas AR, Wright I, Lister TA, Hinds CJ. (1988) Prognosis of patients receiving intensive care for lifethreatening medical complications of haematological malignancy. *Br Med J (Clin Res Ed)* 296(6628): 1025-1029
- Meyers JD, Flournoy N, Thomas ED. (1982) Nonbacterial pneumonia after allogeneic marrow transplantation: a review of ten years' experience. *Rev Infect Dis* 4(6): 1119-1132
- Noel C, Hazzan M, Noel-Walter MP, Jouet JP. (1998) Renal failure and bone marrow transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 13(10): 2464-2466
- Owczuk R, Wujtewicz MA, Sawicka W, Wadrzyk A, Wujtewicz M. (2005) Patients with haematological malignancies requiring invasive mechanical ventilation: differences between survivors and non-survivors in intensive care unit. *Support Care Cancer* 13(5): 332-338



- Paz HL, Crilley P, Weinar M, Brodsky I. (1993) Outcome of patients requiring medical ICU admission following bone marrow transplantation. *Chest* 104: 527–531
- Pene F, Aubron C, Azoulay E, Blot F, Thiery G, Raynard B, Schlemmer B, Nitenberg G, Buzyn A, Arnaud P, Socie G, Mira JP. (2006) Outcome of critically ill allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation recipients: a reappraisal of indications for organ failure supports. *J Clin Oncol* 24(4): 643-649
- Peters SG, Meadows JA 3rd, Gracey DR. (1988) Outcome of respiratory failure in hematologic malignancy. *Chest* 94(1): 99-102
- Piguet PF, Grau GE, Allet B, Vassalli P. (1987) Tumor necrosis factor/cachectin is an effector of skin and gut lesions of the acute phase of graft-vs.-host disease. *J Exp Med* 166(5): 1280-1289
- Price KJ, Thall PF, Kish SK, Shannon VR, Andersson BS. (1998) Prognostic Indicators for Blood and Marrow Transplant Patients Admitted to an Intensive Care Unit. *Am J Respir Crit Care Med* 158: 876–884
- Rabe C, Mey U, Paashaus M, Musch A, Tasci S, Glasmacher A, Schmidt-Wolf IG, Sauerbruch T, Dumoulin FL (2004) Outcome of patients with acute myeloid leukemia and pulmonary infiltrates requiring invasive mechanical ventilation-a retrospective analysis. *J Crit Care* 19: 29–35
- Radoslaw Owczuk, Magdalena A. Wujtewicz, Wioletta Sawicka, Anna Wadrzyk, Maria Wujtewicz (2005) Patients with haematological malignancies requiring invasive mechanical ventilation: differences between survivors and non-survivors in intensive care unit. *Support Care Cancer* 13: 332–338
- Robertson MJ, Ritz J. (1990) Biology and clinical relevance of human natural killer cells. *Blood* 76(12): 2421-2438
- Rubinfeld GD, Crawford SW. (1996) Withdrawing life support from mechanically ventilated recipients of bone marrow transplants: a case for evidence-based guidelines. *Ann Intern Med* 125: 625–633
- Slavin RE, Santos GW. (1973) The graft-versus-host reaction in man after bone marrow transplantation: pathology, pathogenesis, clinical features and implications. *Clin Immunol Immunopath* 1: 472-498
- Santos GW, Hees AD, Vogelsang GB. (1985) Graft versus host reactions and disease. *Immunol Rev* 7(2): 92-99
- Schuster DP, Marion JM. (1983) Precedents for meaningful recovery during treatment in a medical intensive care unit. Outcome in patients with hematologic malignancy. *Am J Med.* 75(3): 402-408
- Scott PH, Morgan TJ, Durrant S. (2002) Survival following mechanical ventilation of recipients of bone marrow transplants and peripheral blood stem cell transplants. *Anaesth Intensive Care* 30: 289–294
- Shulman HM, Sullivan KM, Weiden PL. (1980) Chronic graft-versus-host disease syndrome in man. *Am J Med* 69: 204-217

- Silfvast T, Pettila V, Ihalainen A, Elonen E. (2003) Multiple organ failure and outcome of critically ill patients with haematological malignancy. *Acta Anaesthesiol Scand* 47(3): 301-306
- Sloane JP, Depledge MH, Powles RL, Morgenstern GR, Trickey BS, Dady PJ (1983) Histopathology of the lung after bone marrow transplantation. *J Clin Pathol* 36(5): 546-554
- Smith DM, Weisenburger DD, Bierman P, Kessinger A, Vaughan WP, Armitage JO. (1987) Acute renal failure associated with autologous bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2(2): 195-201
- Snover DC. (1984) Acute and chronic graft-versus-host disease: histopathological evidence for two distinct pathogenetic mechanisms. *Hum Pathol* 15: 202-205
- Soubani AO, Kseibi E, Bander JJ, Klein JL, Khanchandani G, Ahmed HP, Guzman JA. (2004) Outcome and prognostic factors of hematopoietic stem cell transplantation recipients admitted to a medical ICU. *Chest* 126(5): 1604-1611
- Staudinger T, Stoiser B, Mullner M, Locker GJ, Laczika K, Knapp S, Burgmann H, Wilfing A, Kofler J, Thalhammer F, Frass M. (2000) Outcome and prognostic factors in critically ill cancer patients admitted to the intensive care unit. *Crit Care Med* 28: 1322-1328
- Sullivan KM, Storb R. (1984) Allogeneic marrow transplantation. *Cancer Invest.* 2: 27-38
- Thomas ED. (1983) Karnofsky Memorial Lecture: marrow transplantation for malignant diseases. *J Clin Oncol* 1: 517-531
- Todd K, Wiley F, Landaw E, Gajewski J, Bellamy PE, Harrison RE, Brill JE, Feig SA. (1994) Survival outcome among 54 intubated pediatric bone marrow transplant patients. *Crit Care Med* 22: 171-176
- Torrecilla C, Cortes JL, Chamorro C, Rubio JJ, Galdos P, Dominguez de Villota E. (1988) Prognostic assessment of the acute complications of bone marrow transplantation requiring intensive therapy. *Intens Care Med* 14: 393-398
- Trebmlay LN, Hyland RH, Schouten BD, Hanly PJ (1995) Survival of acute myelogenous leukemia patients requiring intubation/ventilatory support. *Clin Invest Med* 18: 19-24
- Vogelsang GB, Farmer ER, Hess AD, Altamonte V, Beschorner WE, Jabs DA, Corio RL, Levin LS, Colvin OM, Wingard JR. (1992) Thalidomide for the treatment of chronic graft-versus-host disease. *N Engl J Med* 326(16):1055-1058
- Vogelsang GB, Hees AD. (1994) Graft-versus-Host disease: New directions for a persistent problem. *Blood* 84: 2061-2067
- Wingard JR, Mellits ED, Sostrin MB, Chen DY, Burns WH, Santos GW, Vriesendorp HM, Beschorner WE, Saral R. (1988) Interstitial pneumonitis after allogeneic bone marrow transplantation. Nine-year experience at a single institution. *Medicine (Baltimore)* 67(3): 175-186
- Xun CQ, Thompson JS, Jennings CD, Brown SA, Widmer MB. (1994) Effect of total body irradiation, busulfan-cyclophosphamide, or cyclophosphamide conditioning on inflammatory cytokine release and development of acute and chronic graft-versus-host disease in H-2-incompatible transplanted SCID mice. *Blood* 83(8): 2360-2367

Yau E, Rohatiner AZ, Lister TA, Hinds CJ. (1991) Long term prognosis and quality of life following intensive care for life-threatening complications of haematological malignancy. *Br J Cancer* 64(5): 938-942

# APACHE II

## Glasgow-Coma-Scale (GSC)

GSC	+6	+5	+4	+3	+2	+1
Augen öffnen			Spontan	Auf Aufforderung	Auf Schmerzreiz	Nicht
Motorische Antwort	Auf Aufforderung	Abwehr gezielt	Abwehr ungezielt	Beugt	Streckt	Keine Reaktion
Verbale Antwort		orientiert	verwirrt	Inadäquate Reaktion	Unverständliche Laute	Keine Reaktion

Punktwert GSC:

## Acute-Physiology-Score (APS)

APS	+4	+3	+2	+1	0	+1	+2	+3	+4	Wert
Temperatur	≥ 41,0	39,0-40,9		38,5-38,9	36,0-38,4	34,0-35,9	32,0-33,9	30,0-31,9	≤ 29,9	
Arterieller Mitteldruck	≥ 160	130-159	110-129		70-109		50-69		≤ 49	
Pulsfrequenz	≥ 180	140-179	110-139		70-109		55-69	40-54	≤ 39	
Atemfrequenz	≥ 50	35-49		25-34	12-24	10-11	6-9		≤ 5	
(1) A-aDO <sub>2</sub>	≥ 500	350-499	200-349		< 200					
(2) PaO <sub>2</sub>					> 70	61-70		55-60	< 55	
Arterieller pH	≥ 7,7	7,60-7,69		7,50-7,59	7,33-7,49		7,25-7,32	7,15-7,24	< 7,15	
Venöses HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup>	≥ 52,0	41,0-51,9		32,0-40,9	22,0-31,9		18,0	21,9	< 15,0	
Serum-Na <sup>+</sup>	≥ 180	160-179	155-159	150-154	130-149		120-129	111-119	≤ 110	
Serum-K <sup>+</sup>	≥ 7	6,0-6,9		5,5-5,9	3,5-5,4	3,0-3,4	2,5-2,9		< 2,5	
Serum-Kreatinin	≥ 3,5	2,0-3,4	1,5-1,9		0,6-1,4		< 0,6			
Hämatokrit	≥ 60		50,0-59,9	46,0-49,9	30,0-45,9		20,0-29,9		< 20	
Leukozyten	≥ 40		20,0-39,9	15,0-19,9	3,0-14,9		1,0-2,9		< 1,0	

(1) A-aDO<sub>2</sub> wenn FiO<sub>2</sub> > 0,5; PaO<sub>2</sub> wenn FiO<sub>2</sub> ≤ 0,5  
 A-aDO<sub>2</sub> (mmHg) = FiO<sub>2</sub> x (Luftdruck-47) - PaCO<sub>2</sub> - PaO<sub>2</sub>  
 Luftdruck = ca. 760 mmHg

(2) Venöses HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> nur wenn keine arterielle BGA vorhanden, sonst pH

Punktwert APS:

## Altersbewertung

Punkte	0	+2	+3	+5	+6	Wert
Alter	≤ 44	45-54	55-64	65-74	≥ 75	

Punktwert Altersbewertung:

## Krankheitsbewertung

Punkte	+2	+5	Wert
Biopsisch gesicherte Leberzirrose Herzinsuffizienz NYHA IV oder Schwere COPD (Hyperkapnie, häusliche O <sub>2</sub> Inhalation, pulmonale Hypertension) oder Dialysepflichtige Niereninsuffizienz oder Immunsuppression	Keine OP oder Z.n. elektiver OP	Z.n. Notfall-OP	

## Acute Physiology And Chronic Health Evaluation II

APACHE II = APS-Wert + (15- GSC-Wert) + Punktzahl Altersbewertung +  
 Punktzahl Krankheitsbewertung

## SAPS II - Score

Variablen	Punkte												
	0	1	2	3	4	5	6	7	9	10	11	12	13
Herzfrequenz [1/min]	70 - 119		40-69		120-159			$\geq 160$			<40		
Systolischer Blutdruck [mmHg]	100-199		$\geq 200$			70-99							<70
Körpertemperatur [°C]	<39			$\geq 39$									
PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> * [mmHg]							$\geq 200$		100-199		<100		
Ausführ Urin [l/d]	$\geq 1,0$				0,5-0,999						<0,5		
Harnstoff im Serum [g/l]	<0,6						0,6-1,79			$\geq 1,8$			
Leukozyten [10 <sup>9</sup> /mm <sup>3</sup> ]	1,0-19,9			$\geq 20$								<1,0	
Kalium im Serum [mmol/l]	3,0-4,9			$\geq 5,0$ <3,0									
Natrium im Serum [mmol/l]	125-144	$\geq 145$				<125							
Bicarbonat im Serum [mmol/l]	$\geq 20$			15-19			<15						
Bilirubin im Serum [ $\mu$ mol/l]	<68,4				68,4-102,5				$\geq 102,6$				

\*Erhebung nur im Falle der maschinellen Beatmung

Summe

Alter	< 40	40-59	60-69	70-74	75-79	$\geq 80$
Punkte	0	7	12	15	16	18

Chron. Erkrankung	Solide Tumore	Hämatolog. NPL	AIDS
Punkte	9	10	17

Aufnahme	chirurg. elektiv	internistisch	chirurg. Notfall
Punkte	0	6	8

GCS	14-15	11-13	9-10	6-8	< 6
Punkte	0	5	7	13	26

Gesamtsumme

--	--

Name

Vorname

Nebendiagnosen: \_\_\_\_\_

Zeit Diagnose KMT: \_\_\_\_\_

Zeit KMT-Intensivverlegung: \_\_\_\_\_

Therapie (Beginn, Ende, Art): \_\_\_\_\_

Stadium bei Tx: \_\_\_\_\_

NOD2/CARD15-Status: \_\_\_\_\_

## **Prätransplant**

### **1. Lunge**

Lufu: ja / nein; FEV1: \_\_\_\_; VC: \_\_\_\_; DFC: \_\_\_\_; pO2: \_\_\_\_, pCO2: \_\_\_\_;

Rö-Thorax: \_\_\_\_\_

### **2. Niere**

Crea: \_\_\_\_\_ Clearance: \_\_\_\_\_ Dialyse: ja / nein

### **3. Kreislauf**

Echo: ja / nein EF: \_\_\_\_\_

### **4. Leber**

Immunsuppression: \_\_\_\_\_

(ATG vor ICU (4 Wo-2 Mo), Kortison Tag vor ICU, GvHD-Prophylaxe)

## **ICU**

Anzahl der Aufenthalte: \_\_\_\_\_

Grund für Verlegung: \_\_\_\_\_

Tod: ja / nein; Ursache: \_\_\_\_\_

(an Komplikation > 30 d, < 30 d; Rezidiv)

ECOG bei Entlassung: \_\_\_\_\_

Bei Aufnahme:

SAPS II: \_\_\_\_\_

APACHE II: \_\_\_\_\_

TISS: \_\_\_\_\_

GvHD: chronisch / akut

	Tag 1	Tag 3	Tag 7	Tag 14	TV / TT
Glucksberg					
Shulman					

**1. Lunge**

BX: ja / nein; \_\_\_\_\_

Nichtinvasive Beatmung: ja / nein; Beginn/Ende: \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_

Invasive Beatmung: ja / nein; Beginn/Ende: \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_; Grund: \_\_\_\_\_

Beatmungsparameter

	Tag 1	Tag 3	Tag 7	Tag 14	TV / TT
FIO2					
PEEP					
PaO2					
SpO2					
Ox-Index					

Neue Therapieverfahren: \_\_\_\_\_

(Enprel, Zenapax, Interferon  $\gamma$ , IVIG)

Röntgen-Thorax: Tag: \_\_\_\_\_ Befund: \_\_\_\_\_

Tag: \_\_\_\_\_ Befund: \_\_\_\_\_

CT-Thorax: Tag: \_\_\_\_\_ Befund: \_\_\_\_\_

**2. Leber**

VOD: ja / nein, PAI: \_\_\_\_\_ Tag: \_\_\_\_\_

**3. Haut**

Mukositis: ja / nein; Tag: \_\_\_\_\_

**3. Darm**

blutige Diarrhoe: ja / nein; Tag: \_\_\_\_\_

**4. Niere** Dialyse:

CVVHD:

**5. GvHD**

Grad	Tag 1	Tag 3	Tag 7	Tag 14	TV / TT
Leber					
Haut					
Darm					

**6. Blut**

Lokalisation: \_\_\_\_\_

Transfusionsbedürftigkeit:

EKS: \_\_\_\_ Stk.; TKS: \_\_\_\_ Stk.; FFP: \_\_\_\_ Stk.

Plasmapherese: ja / nein; Häufigkeit: \_\_\_\_\_

Posttransplantations-TTP: \_\_\_\_\_

(Fragmentozyten)

Faktor V-Leiden: ja / nein

**7. Labor und sonstige Parameter**

	Tag 1	Tag 3	Tag 7	Tag 14	TV / TT
Bili					
Crea					
Harnstoff					
Quick					
PTT					
Thrombos					
Leukos					
Hb					
CRP					
RR					
HF					
NoA					
Supra					

**8. Fieber / Infektion**

Anzahl der Fieberepisoden (&gt; 38,5 °C): \_\_\_\_\_

Anzahl Fiebertage insgesamt: \_\_\_\_\_

Inf1: Fokus: \_\_\_\_\_

Tage: \_\_\_\_\_

Therapie: \_\_\_\_\_

Inf2: Fokus: \_\_\_\_\_

Tage: \_\_\_\_\_

Therapie: \_\_\_\_\_

Inf3: Fokus: \_\_\_\_\_



Tage: \_\_\_\_\_

Therapie: \_\_\_\_\_

Inf4: Fokus: \_\_\_\_\_

Tage: \_\_\_\_\_

Therapie: \_\_\_\_\_

Inf5: Fokus: \_\_\_\_\_

Tage: \_\_\_\_\_

Therapie: \_\_\_\_\_

Inf6: Fokus: \_\_\_\_\_

Tage: \_\_\_\_\_

Therapie: \_\_\_\_\_

Sepsis: ja / nein (> 38,0/<36,0 °C, Tachy-/Bradykardie, AF > 20/min, Leukos > 12/< 3,8, Erregernachweis)

### 9. Operative Eingriffe

elektiv / Notfall

Art: \_\_\_\_\_; Tag: \_\_\_\_\_

### 10. Medikamente auf ICU

	Tag 1	Tag 3	Tag 7	Tag 14	TV / TT
Cortison					
Immunsuppressiva					

Aktive Therapielimitierung: ja / nein

Komplikationen: Pneu / Thoraxdrainage

Obduktion: ja / nein; Befund: \_\_\_\_\_

In tiefer Dankbarkeit

meinen Eltern, die mich immer unterstützen

meinem Betreuer Dr. med. Matthias Lubnow - einen Besseren gibt es nicht

meinem Doktorvater Prof. Dr. med. Ernst Holler - keiner kennt seine Patienten besser

und nicht zuletzt meinem Gott und Vater im Himmel - durch den mir alles möglich ist

## Curriculum Vitae

Personalia	geboren	14.05.1979
	Familienstand	ledig
	Wohnort	Gewerbepark 3a, 83278 Traunstein, Deutschland
Werdegang	1985 - 1998	Schulzeit in Grundschule und Gymnasium Freyung
	1998 - 1999	Pflege meiner an Parkinson erkrankten Großmutter
	1999 - 2000	Praktikum Eurogus GmbH
	2000 - 2007	Studium der Humanmedizin an der Universität Regensburg
	1. April 2003	Physikum
	November 2007	2. Staatsexamen nach neuer ÄAppO, bestanden mit der Note 2,0
Praktika	Seit 15.03.2008	Klinikum Traunstein, Abteilung für Innere Medizin
	Sep - Okt 1999	Krankenhaus Bogenhausen, München Zweimonatiges Pflegepraktikum auf der Neurologischen Station
	März 2002	Bayrisches Rotes Kreuz, Regensburg Teilnahme an einem 18stündigen Erste-Hilfe-Kurs
	August 2002	Klinikum rechts der Isar, München Zweiwöchiges Praktikum in der Anästhesie
	März 2004	Universitätsklinikum Regensburg, Innere Medizin 2, Station für Kardiologie und Intensivmedizin Famulatur
	Sep - Okt 2004	Orthopädische Universitätsklinik Bad Abbach Famulatur in der Ambulanz und Notaufnahme
	Feb - Mär 2005	Universitätsklinikum Regensburg, Klinik für Herz-Thorax- Chirurgie Famulatur im OP, Ambulanz und Intensivstation
	Mär - Apr 2005	Universitätsklinikum Regensburg, Klinik für Radiologie Famulatur
	August 2005	Klinikum Garmisch-Partenkirchen, Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe Famulatur
	Sep - Okt 2005	Universitätsklinikum Regensburg, Klinik Innere Medizin 2, Intensivstation Famulatur
	Feb - Jun 2006	PJ am Universitätsklinikum Regensburg, Abteilung für Innere Medizin 1 und Abteilung für Hämatologie- Onkologie Tertial Innere Medizin
	Jun - Aug 2006	PJ am King-Edward-Hospital in Durban, Südafrika

Tertial Chirurgie

- Sept-Okt 2006 PJ am Lehrkrankenhaus Passau, Klinik für Chirurgie  
Tertial Chirurgie
- Okt 2006 – Jan 2007 PJ am Lehrkrankenhaus Passau, Klinik für Gynäkologie und  
Geburtshilfe  
Wahltertial Gynäkologie
- 2003 - 2005 Abteilung für Unfallchirurgie, Uniklinik Regensburg  
Mitarbeit in der Unfallforschung *AARU*
- Apr – Jul 2007 Wissenschaftliche Mitarbeit am Lehrstuhl für Anatomie an  
der Universität Regensburg, Prof. R. Witzgall

Sprachen Deutsch als Muttersprache  
Englisch fließend  
Französisch in Grundkenntnissen; Latein

EDV gute Computerkenntnisse  
Maschinenschreiben im 10-Finger-System

Promotion „Überleben von Patienten mit allogener Stammzelltransplantation bei Bedarf von  
intensivmedizinischer Behandlung“  
Doktorvater: Prof. Dr. med. Ernst Holler, Leiter allogene Tranplantation der  
Universität Regensburg, Abteilung für Hämatologie und Onkologie

## Eidesstattliche Erklärung

Ich versichere an Eides statt, dass ich die vorliegende Doktorschrift ohne unerlaubte Hilfe angefertigt, das benutzte Schrifttum vollständig erwähnt habe und dass die Doktorschrift noch von keiner anderen Fakultät abgelehnt worden ist.

Regensburg, den 15.01.2009

Caroline Zellner