

Aus dem Lehrstuhl für Hämatologie und internistische Onkologie

Leitung: Prof. Dr. med. Wolfgang Herr

der Fakultät für Medizin

der Universität Regensburg

**Einfluss der Einführung einer Intermediate Care Einheit auf Verläufe, Lebensqualität  
und Patientenzufriedenheit nach allogener und autologer  
Knochenmarkstransplantation**

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung

des Doktorgrades der Medizin

der Fakultät für Medizin

der Universität Regensburg

vorgelegt von

Fatma Kiliç

2017



Aus dem Lehrstuhl für Hämatologie und internistische Onkologie

Leitung: Prof. Dr. med. Wolfgang Herr

der Fakultät für Medizin

der Universität Regensburg

**Einfluss der Einführung einer Intermediate Care Einheit auf Verläufe, Lebensqualität  
und Patientenzufriedenheit nach allogener und autologer  
Knochenmarkstransplantation**

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung

des Doktorgrades der Medizin

der Fakultät für Medizin

der Universität Regensburg

vorgelegt von

Fatma Kiliç

2017

Dekan:	Prof. Dr. Dr. Torsten E. Reichert
1. Berichterstatter:	Prof. Dr. Ernst Holler
2. Berichterstatter:	Prof. Dr. Marc-H. Dahlke
Tag der mündlichen Prüfung:	04.05.2018 / 07.05.2018

Für meine Eltern

# Inhaltsverzeichnis

<b>1 Einleitung.....</b>	<b>4</b>
1.1 Stammzelltransplantation (SZT) .....	4
1.1.1 Stammzellen aus dem Beckenkamm bzw. peripheren Blut.....	4
1.1.2 Stammzellen aus Nabelschnurblut.....	5
1.1.3 Autologe Stammzelltransplantation.....	5
1.1.4 Allogene Stammzelltransplantation.....	6
1.2 Spenderauswahl.....	7
1.3 Komplikationen der Stammzelltransplantation.....	8
1.3.1 Akute Komplikationen.....	8
1.3.2 Chronische Komplikationen.....	9
1.4 Graft-versus-Host-Disease (GvHD).....	14
1.4.1 Pathophysiologie der GvHD.....	14
1.4.2 Risikofaktoren.....	18
1.4.3 Prophylaxe und Therapie.....	19
1.4.4 Graft-versus-Leukämie Effekt.....	20
1.5 Verlauf nach Stammzelltransplantation.....	21
1.6 Intermediate Care (IMC) Einheit.....	23
1.7 IMC-Einheit der hämatologisch-onkologischen Station der Uniklinik Regensburg.....	24
1.8 Zielsetzung der Arbeit.....	26
<b>2 Patienten und Methodik.....</b>	<b>27</b>
2.1 Patientenkollektiv allogenen transplantierten Patienten.....	27
2.2 Patientenkollektiv autolog transplantierten Patienten.....	32
2.3 Stadieneinteilung der Erkrankungen allogenen sowie autolog transplantierten Patienten.....	33
2.4 Fragebogen.....	34
2.5 Statistische Methoden.....	37
<b>3 Ergebnisse.....</b>	<b>38</b>
3.1 Allogenen transplantierte Patienten im Vergleich.....	39
3.1.1 Gesamtaufenthalt.....	40
3.1.2 Inzidenz an GvHD III/IV bis Tag 100.....	42
3.1.3 Überlebenszeitanalyse im Vergleich.....	44

3.1.3.1 Vorliegen/Schweregrad einer GvHD im 1. Jahr nach Transplantation.....	44
3.1.3.2 Therapiebezogene Mortalität im 1. Jahr nach Transplantation.....	47
3.1.3.3 Status der Grunderkrankung.....	50
3.1.4 Infektionen und Fever of unknown origin (FUO).....	53
3.1.5 Reaktivierung des Cytomegalievirus.....	57
3.2 Autolog transplantierte Patienten im Vergleich.....	61
3.2.1 Gesamtaufenthalt.....	61
3.2.2 Engraftment.....	64
3.2.3 Infektionen und Fever of unknown origin (FUO).....	66
3.3 Patientenbefragung.....	68
3.3.1 Sozialdemographische Daten.....	69
3.3.2 Anzahl der Aufenthalte, Beurteilung Gesundheitszustand und Gesamtaufenthalt.....	71
3.3.3 Patientenzufriedenheit im Vergleich.....	73
3.3.3.1 Patientenzimmer.....	73
3.3.3.2 Versorgung.....	75
3.3.3.3 Pflegepersonal.....	76
3.3.3.4 ärztliches Personal.....	77
3.3.3.5 Medizinische Versorgung.....	79
3.3.3.6 Psychisches Wohlbefinden.....	81
3.3.4 Lebensqualität.....	84
3.3.4.1 generell.....	84
3.3.4.2 subjektiv.....	86
<b>4 Diskussion.....</b>	<b>87</b>
4.1 Allogen transplantierte Patienten.....	87
4.2 Autolog transplantierte Patienten.....	92
4.3 Fragebogen.....	95
<b>5 Gesamtbeurteilung und Kritikpunkte.....</b>	<b>99</b>
<b>6 Anhang.....</b>	<b>100</b>
6.1 Abbildungsverzeichnis.....	100
6.2 Abkürzungsverzeichnis.....	101
6.3 Tabellenverzeichnis.....	103

6.4 Fragebogen.....105

**7 Literaturverzeichnis.....111**

**8 Eidesstattliche Erklärung**

**9 Danksagung**

# 1 Einleitung

## 1.1 Stammzelltransplantation

Die Entwicklung der Blutstammzelltransplantation erfuhr nach dem 2. Weltkrieg einen beträchtlichen Fortschritt. Ziel war es zunächst für Patienten nach Strahlenunfällen, verursacht durch Atombombenabwürfe sowie Reaktorunglücke und konsekutive Schädigung der Hämatopoese, ein effektives Therapieverfahren zu entwickeln.

Bereits 1956 wurde von Barnes et al. die erfolgreiche Übertragung von Knochenmark am Mausmodell berichtet [1].

Kurze Zeit später beschrieben Thomas et al. die ersten Ergebnisse der Knochenmarksübertragung beim Menschen und schließlich folgte in den frühen 70er Jahren die Erkenntnis der Bedeutung der HLA-Antigene [2] [3].

Zwischen 1968 und 1969 wurden drei Kinder mit Immundefekten, unter anderem das Wiskot-Aldrich-Syndrom erfolgreich transplantiert [4] [5] [6].

### 1.1.1 Stammzellen aus dem Beckenkamm bzw. peripheren Blut

Es haben sich für die Gewinnung von pluripotenten hämatopoetischen Stammzellen zwei Methoden bewährt. Zum einen die sterile Aspiration von kernhaltigen Knochenmarkszellen aus dem Beckenkamm in Vollnarkose und zum anderen die Gewinnung von Stammzellen aus dem peripheren Blut mittels Leukapherese, die auch PBSCT genannt wird. Bei der Knochenmarkstransplantation (KMT), die bis Anfang der 90er Jahre als die einzige Stammzellquelle diente, werden vom hinteren Beckenkamm in etwa 1000 ml einer Knochenmarkszellsuspension entnommen, um die erforderliche Zellzahl von  $2 \times 10^8$  mononukleäre Zellen/kg KG zu erhalten. Das gewonnene Knochenmarksblut enthält alle Vorstufen der Hämatopoese und somit auch pluripotente Stammzellen. Die so gewonnenen hämatopoetischen Zellen entsprechen einem kleinen Prozentsatz der Gesamthämatopoese.

Da Stammzellen unter bestimmten Bedingungen nicht nur im Knochenmark, sondern auch im peripheren Blut zu finden sind, besteht auch die Möglichkeit diese aus dem Blutkreislauf des Spenders/Patienten zu entnehmen. Diese Methode findet in den meisten Fällen Anwendung, da sie zum einen auch ohne Vollnarkose durchgeführt werden kann und zum anderen auch bei Bedarf für zum Beispiel Purgung besser geeignet ist. Diese Methode fand erst nach der Verfügbarkeit von Wachstumsfaktoren Anwendung. Damit die Stammzellen aus dem Knochenmark mobilisiert und ausgeschwemmt werden können, wird nach einer

Polychemotherapie, die nur bei autologen Transplantationen Anwendung findet, mit u.a. Cyclophosphamid oder IEV für 4-5 Tage ein hämatopoetischer Wachstumsfaktor wie G-CSF subkutan injiziert.

Dies ist erforderlich, da im peripheren Blut des Erwachsenen nur in sehr geringen Konzentrationen (0,001%) hämatopoetische Stammzellen vorhanden sind [15]. Gesunde Spender wiederum, wie es bei allogenen Transplantationen der Fall ist, erhalten nur G-CSF und werden nicht mit Chemotherapie behandelt. Schließlich werden CD34-positive Zellen mittels Zytapherese aus dem peripheren Blut gesammelt. Die Leukapherese kann beginnen, wenn nach der Leukozyten-Nadir  $10/\mu\text{l}$  CD-34-positive Zellen gemessen werden. Diese erfolgt an ein oder zwei aufeinanderfolgenden Tagen. Die so gewonnenen Transplantate beinhalten Subpopulationen an hämatopoetischen Vorläuferzellen und ermöglichen daher im Vergleich zum Knochenmarkstransplantat auch eine schnellere hämatopoetische Regeneration. Das autolog gewonnene Stammzellpräparat wird in einer DMSO-haltigen Lösung kryokonserviert, während allogenen gewonnene Stammzellen frisch transplantiert werden [28] [54] [55].

#### 1.1.2 Stammzellen aus Nabelschnurblut

Eine weitere Alternative, die erkrankte Hämatopoese wiederherzustellen, ist die Bereitstellung von Nabelschnurblutstammzellen, da zum Zeitpunkt der Geburt noch Stammzellen im Blut zirkulieren. Eliane Gluckman, eine französische Ärztin, nutzte 1988 zum ersten Mal Nabelschnurblut, um ein Kind mit Fanconie Anämie zu behandeln [16].

Es wurde beim HLA-identischen Geschwisterchen nach der Geburt Nabelschnurblut entnommen und erfolgreich dem Patienten transplantiert. Nach erfolgter Entbindung kann aus den Nabelschnurvenen Restblut bis zu 70 ml entnommen und kryokonserviert werden. Somit können bis zu  $3 \times 10^7$  kernhaltige Zellen pro kg KG gelagert werden. Allerdings reicht diese Menge für Patienten bis zu einem Körpergewicht von 50 kg und steht somit für Erwachsene nur eingeschränkt zur Verfügung [16].

#### 1.1.3 Autologe Stammzelltransplantation

Bei der autologen Stammzelltransplantation werden vom Patienten eigene hämatopoetische Stammzellen aus Knochenmark oder peripherem Blut gewonnen, kryokonserviert und diese zu einem späteren Zeitpunkt, nach einer myeloablativen Therapie, intravenös retransfundiert. Diese retransfundierten teilungsfähigen Stammzellen sind in der Lage, das Knochenmark permanent zu repopulieren [14] [59]. Aus ihnen können sich alle drei Zellreihen der

Hämatopoese regenerieren [7]. Die Anzahl der CD34-positiven Zellen gelten als Anhalt für den Stammzellengehalt.

Bei der Durchführung der Entnahme eines autologen Knochenmarkstransplantates wird vom hinteren Beckenkamm Knochenmarkszellsuspension entnommen, die zunächst kryokonserviert und im Verlauf dem Patienten intravenös infundiert wird [13].

Bevor die zuvor entnommenen Stammzellen retransfundiert werden, erfolgt beim Patienten eine myeloablative Therapie. Diese kann entweder als eine Ganzkörperbestrahlung (12 Gray) und/oder als eine Hochdosischemotherapie erfolgen. Während der somit verursachten zytopenischen Phase besteht eine hohe Infektionsgefahr wie Blutungskomplikationen in der Thrombopenie, schwere bakterielle Infektionen in der Neutropenie, Mukositis, andere Organtoxizitäten sowie die Reaktivierung von Viren wie Herpes-simplex-Virus (HSV), Varizella-Zoster-Virus (VZV) oder Cytomegalie-Virus (CMV), bedingt durch die lymphatische Abwehrschwäche, gegen die unter anderem mit Virostatika Vorkehrung getroffen werden muss. Die Virusreaktivierung ist bei der autologen Transplantation weniger ein Problem, in der Regel werden dort keine prophylaktischen Virostatika gegeben.

#### 1.1.4 Allogene Stammzelltransplantation

Bei Durchführung der allogenen Stammzelltransplantation wird die erkrankte Hämatopoese des Patienten durch eine gesunde Hämatopoese eines geeigneten Spenders ersetzt. Dabei werden dem Spender ein Teil seiner blutbildenden Zellen entnommen, die in etwa dem Zellverlust von ein bis zwei Blutspenden entsprechen.

Die Entnahme des allogenen Knochenmarks entspricht dem der autologen Knochenmarksentnahme. Auch hier ist bei Gewinnung von peripheren Blutstammzellen mit Hilfe von Wachstumsfaktoren die Stammzellmobilisation notwendig [13] [14].

Die allogene SZT beginnt mit der sogenannten Konditionierungstherapie. Dabei wird eine chemo- oder radio-/chemotherapeutische Vorbehandlung durchgeführt um eine Tumorreduktion zu ermöglichen. Grund dafür ist die Erkenntnis, dass die allogene SZT nur bei geringer Tumorlast erfolgversprechend ist.

Nach der erfolgreichen Konditionierungstherapie beginnt 1-2 Tage danach die Transplantation der Blut- oder Knochenmarkstammzellen.

Folgende Tabelle stellt eine Übersicht über unterschiedliche Indikationen zur Durchführung einer Stammzelltransplantation bzw. der Stammzellherkunft dar.

<b>Allogene SZT</b>	<b>Autologe SZT</b>
ALL	CLL
AML	CML
CML	NHL
Lymphome	niedrig maligne Lymphome
MDS	Plasmozytom
OMF	solide Tumore wie Teratocarcinome des Hodens
Plasmozytom	
SAA	
Sichelzellanämie	
Aplastische Syndrome	
Schwere Immundefekte	

Tab. 1: Indikationen zur Durchführung allogener bzw. autologer Stammzelltransplantation [8] [9].

Die allogene Transplantation findet bei malignen Erkrankungen wie zum Beispiel ALL, AML, MDS, CML, OMF, Lymphome, Multiples Myelom sowie bei nicht malignen hämatologischen Erkrankungen wie SAA, Sichelzellanämie, aplastische Syndrome und schweren Immundefekten Anwendung [8] [9].

## 1.2 Spenderauswahl

Die Überlebenschance der Patienten ist bei Vorliegen einer HLA-Identität von Spender und Empfänger weitaus höher [10] [11].

Man unterscheidet zwei Formen der Spendersuche, zum einen die Familienspendersuche, zum anderen die nicht verwandte Spendersuche aus nationalen und internationalen Spenderregistern. Da die HLA-Antigene kodominant vererbt werden, kann statistisch eines von vier Geschwistern HLA-identisch sein, was einer Wahrscheinlichkeit von 25% entspricht. Die Wahrscheinlichkeit, einen HLA-identischen Spender aufzufinden, sinkt bei anderen nahen Verwandten wie Eltern oder eigene Kinder auf 5% [13].

Bei Eltern und Geschwistern erfolgt die Testung der Genorte HLA-A, -B und -DRB1. Die Testung von HLA-C, HLA-DQB1 wird nur dann durchgeführt, wenn nur so die HLA-Identität geklärt werden kann [12]. Bleibt die Suche nach einem passenden Familienspender aus, muss die Suche nach einem unverwandten Spender angestrebt werden. Dabei wird ein 10/10 oder 9/10 HLA-kompatibler Fremdspender ebenfalls empfohlen [49].

Ist jedoch kein HLA-identischer Spender aufzufinden, besteht auch die Möglichkeit eine HLA-haploidentische, 5/10 HLA-kompatible-Transplantation durchzuführen.

### 1.3. Komplikationen der Stammzelltransplantation

Eine Stammzelltransplantation bringt charakteristische Komplikationen, die lebensbedrohlich sein können. Dabei werden diese in akut sowie in chronisch auftretende Komplikationen eingeteilt.

#### 1.3.1 Akute Komplikationen

Im Verlauf der Konditionierungs- und aplastischen Phase können durch Hochdosierung von Chemotherapeutika, Immunsuppressiva und Bestrahlung typische Nebenwirkungen wie Übelkeit, Erbrechen, Mukositis sowie Haarausfall auftreten.

Die bei der Konditionierungstherapie angewandten gängigen Medikamente gehen mit vielerlei Nebenwirkungen einher. Dabei kann z. Bsp. Cyclophosphamid hämorrhagische Zystitis, Myelosuppression, Arrhythmien sowie in seltenen Fällen schwere Hautreaktionen wie das Steven-Johnson-Syndrom oder toxische epidermale Nekrolyse verursachen [17]. Die kombinierte Gabe von Cyclophosphamid mit Busulfan erhöht zudem das Risiko, einen Verschluss von Lebervenen zu verursachen (s.u.) [31].

Durch Endothelzellschaden, der durch die Freisetzung von proinflammatorischen Zytokinen wie TNF-alpha oder durch Apoptose bedingt sein kann, besteht zudem das Risiko der sog. Venen-Okklusiv-Disease (VOD), welches mit einer erhöhten Mortalitätsrate einhergeht [18] [58]. Dabei kommt es durch die gesteigerte Freisetzung von Gerinnungsfaktoren wie Faktor XIII oder Von-Willebrand-Faktor zur vermehrten Thromboseneigung und folglich zum Verschluss von kleinen Lebervenen die eine schmerzhafte Hepatomegalie, Hyperbilirubinämie, Aszites und konsekutive Gewichtszunahme verursachen können [57].

Nach kompletter Zerstörung des hämatopoetischen Knochenmarks fallen in den ersten Tagen nach einer SZT die Leukozytenwerte, deren Normwerte bei 4000-8000/ $\mu$ l liegen, unter 100/ $\mu$ l.

Das sogenannte „Take“, also das Heranwachsen von reifen Granulozyten und Regeneration der Hämatopoese aus den transplantierten Stammzellen, kann bis zu 12-20 Tage dauern. Die Patienten sind bis dahin und auch noch die Zeit darüber hinaus (bis zu 6-12 Monate) stark für Pilz- und Bakterieninfektionen gefährdet. Dabei gehören Aspergillus- und Candida-Spezies zu den besonders häufigen Pilzinfektionen [79].

Transplantatabstoßungen (Graft failure) gehören zu den signifikanten Komplikationen nach allogener SZT, sind aber bei HLA-identen Transplantationen selten. Ursache dafür kann die Abstoßung durch Empfänger-T-Zellen, NK-Zellen oder durch Antikörper bedingt sein. Da die T-Lymphozyten nur Antigene erkennen, die in HLA-Molekülen präsentiert werden, reagieren Spender-T-Zellen insbesondere nach HLA-differenter Transplantation gegen fremde HLA-Moleküle, so dass dort das Abstoßungsrisiko höher ist [28] [50] [128]. Diese Unterscheidung von fremd und selbst ist bedingt durch die Negativselektion während der T-Zell-Entwicklung im Thymus. Bei ca. 2% der HLA-identisch transplantierten Patienten, verursacht durch sog. Minor-Transplantationsantigene sowie bei ca. 20-30% der HLA-different transplantierten Patienten, kann es zu einer Transplantatabstoßung (Graft failure) kommen. Es bestehen gewisse Risikofaktoren wie multiple Transfusionen in der Anamnese oder auch eine geringe Zellzahl des Transplantates ( $< 2 \times 10^6/\text{kg}$  CD34 bei Blutstammzellen,  $< 2 \times 10^8/\text{kg}$  mononukleäre Zellen bei Knochenmark), die eine Transplantatabstoßung begünstigen.

### 1.3.2 Chronische Komplikationen

Es liegt ein breites Spektrum an Langzeitkomplikationen vor. Diese reichen von organspezifischen Komplikationen wie hepatische, pulmonale oder kardiovaskuläre Probleme über Infektionen, die im Verlauf auftreten können, bis hin zum erhöhten Risiko für die Entstehung von Zweitmalignomen [30].

Dabei nimmt das Risiko für Zweitneoplasien mit zunehmender Zeit nach Transplantation zu. Laut Rizzo et al. beträgt die kumulative Zweitmalignom-Inzidenz 10 Jahre nach hämatopoetischer Stammzelltransplantation (HSZT) 1%, 15 Jahre nach HSZT 2,2% und steigt 20 Jahre nach Transplantation auf 8,8% [29]. Die Inzidenz für kardiovaskuläre Komplikationen wie KHK, Apoplex oder pAVK liegt laut Tichelli et al. 25 Jahre nach allogener SZT bei 22% [61].

Einer der wichtigsten und gefürchteten Komplikation nach einer SZT, ist die Graft-versus-Host-Disease (GvHD), die sog. Spender-gegen-Wirt-Erkrankung. Dabei kommt es zu einer immunologischen Reaktion zwischen dem Spender-Immunsystem und Organen des Empfängers. Dies wird in Kapitel 1.4 ausführlich behandelt.

<b>Organe/Gewebe/ Organsystem</b>	<b>Langzeitfolgen</b>	<b>Risikofaktoren</b>
Immunsystem	<ul style="list-style-type: none"> <li>- T- und B-Lymphopenie</li> <li>- Funktionelle Asplenie</li> <li>- Infektionen (CMV, VZV)</li> <li>- Auto-/Allo-Immunphänomene</li> </ul>	Chronische GvHD Langzeittherapie mit Immunsuppressiva
Augen	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Sekundäres Sjögren-Syndrom</li> <li>- Sicca-Syndrom</li> <li>- Katarakt</li> <li>- mikrovaskuläre Retinopathie</li> </ul>	Chronische GvHD Ganzkörperbestrahlung Therapie mit Busulfan Langzeittherapie mit Steroiden
Ohren	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Hörstörungen</li> </ul>	Schädelbestrahlung Therapie mit Cyclophosphamid
Mund	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Sekundäres Sjögren-Syndrom</li> <li>- Karies</li> <li>- Zweitmalignome</li> </ul>	Chronische GvHD Ganzkörper- oder Schädelbestrahlung

Haut und Hautanhangsgebilde	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Sklerodermiformen und lichenoiden Hautveränderungen bei chronischer GvHD</li> <li>- Pigmentierungsstörungen</li> <li>- Störungen des Nagelwachstums</li> <li>- Alopezie</li> <li>- Kontrakturen</li> <li>- Hauttumoren</li> </ul>	<p>Chronische GvHD</p> <p>UV-Exposition</p> <p>Ganzkörperbestrahlung</p>
Endokrin	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Schilddrüsenerkrankung</li> <li>- Diabetes mellitus</li> <li>- Hypoadrenalismus</li> <li>- Hypogonadismus</li> <li>- Wachstumsretardierung</li> <li>- Hypercholesterinämie/Hyperlipidämie</li> </ul>	<p>Ganzkörperbestrahlung</p> <p>Langzeittherapie mit Steroiden</p> <p>Transplantation im frühen Lebensalter</p> <p>Chronische GvHD</p> <p>Steroidtherapie</p> <p>Calcineurin- und m-TOR-Inhibitoren</p>
Leber	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Steatose</li> <li>- Leberzirrhose</li> </ul>	<p>Kumulative Anzahl der Transfusionen</p> <p>Medikamententoxizität</p> <p>Chronische GvHD</p> <p>Virusinfekte</p>
Herz-Kreislauf-System	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Kardiomyopathie</li> <li>- Koronare Herzerkrankung</li> <li>- arterielle Hypertonie</li> <li>- pAVK</li> <li>- Apoplex</li> </ul>	<p>Ganzkörperbestrahlung oder Mediastinalbestrahlung</p> <p>Therapie mit Anthrazyklinen</p> <p>Vorbestehende kardiale Risikofaktoren</p> <p>Metabolisches Syndrom</p> <p>Älteres Lebensalter</p>

		Hämosiderose
Lunge	- Bronchiolitis obliterans Syndrom	Ganzkörperbestrahlung Therapie mit Bleomycin, Busulfan, BCNU Chronische GvHD Nikotinabusus
Urogenitaltrakt	- Chronische Niereninsuffizienz - Genitale GvHD - Infertilität	Vorbestehende Nierenerkrankung Therapie mit nephrotoxischen Medikamenten Infektionen Ganzkörperbestrahlung
Nervensystem	- Polyneuropathie - Leukenzephalopathie - Kognitive Defizite - Lokalrezidiv der Grunderkrankung	Komplikationsreicher Transplantationsverlauf Therapie mit Calcineurin-Inhibitoren Chronisches GvHD Infektionen Schädelbestrahlung Intrathekale Chemotherapie Junges Lebensalter
Skelettsystem	- Osteopenie/Osteoporose - Osteonekrosen - Myopathie - Fasziiitis - Polymyositis	cGvHD Langzeittherapie mit Steroiden Ganzkörperbestrahlung Körperliche Inaktivität Hypogonadismus

Psychosozial	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Fatigue</li> <li>- Angst und Depression</li> <li>- Schlaflosigkeit</li> <li>- Sexualstörungen</li> </ul>	Vorbestehende psychische Erkrankungen
Sekundärmalignome	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Malignome der Mundhöhle, Haut, Leber, Schilddrüse, des ZNS und des blutbildenden Systems</li> </ul>	cGvHD Patientenalter Ganzkörperbestrahlung

Tab. 2: Langzeitfolgen nach alloHSZT bei Erwachsenen [30].

## 1.4 Graft-versus-Host-Disease

Die Graft-versus-Host-Disease ist die immunologische Hauptkomplikation nach allogener HSZT. Dabei reagieren T-Lymphozyten des Spenders, die im Transplantat enthalten sind, gegen den Empfänger. Rolink et al. beschrieben 1983 anhand eines Mäusexperiments, dass allogene transfundierte Lymphozyten schwere Krankheitsbilder verursachten [44].

Einteilen lässt sich die GvHD je nach klinischem Erscheinen in eine akute und chronische Form. Dabei blieb die Inzidenz der akuten im Vergleich zur chronischen Form, die in den letzten 10 Jahren zunahm, eher unverändert [32].

### 1.4.1 Pathophysiologie der GvHD

Vor 50 Jahren postulierte Billingham drei Voraussetzungen, die für die Entwicklung einer GvHD verantwortlich sein können:

1. Das Transplantat muss immunologisch kompetente Zellen enthalten
2. Der Empfänger muss den Spenderzellen unbekannte Oberflächen-Antigene auf seinem Gewebe präsentieren
3. Der Empfänger ist nicht in der Lage, die Spenderzellen durch eine eigene Immunantwort zu zerstören [24].

Bei den immunologisch kompetenten Zellen handelt es sich dabei um CD8-T-Zellen sowie um Zytokin-produzierende CD4-T-Lymphozyten.

Die Pathophysiologie der akuten Form kann, wie in Abb. 1 dargestellt, in 3 Phasen eingeteilt werden. Durch das eingesetzte Konditionierungsregime kommt es zur Gewebedestruktion wie Mukosaschädigung, die folglich zur Freisetzung von inflammatorischen Zytokinen insbesondere TNF- $\alpha$ , IL-1 und IL-12 führt [45] [46]. Holler et al. konnten in einer Phase I/II-Studie bestätigen, dass Patienten, die eine Anti-TNF-Prophylaxe erhielten, nicht erhöhten infektiösen oder hämatologischen Komplikationen ausgesetzt waren. Ein Auftreten einer akuten GvHD konnte unter TBI/CyA von Tag 15 auf Tag 25 und unter Busulfan/CyA von Tag 33 auf Tag 53 hinausgezögert werden [62].

Die vermehrte Zytokinproduktion führt zur Aktivierung von Empfänger APC's, die wiederum reife Spender-T-Zellen aktivieren und eine konsekutive Proliferation und Differenzierung der aktivierten T-Zellen verursachen.

In der dritten Phase kommt es letztendlich zu einer systemischen inflammatorischen Reaktion, die neben zytotoxischen Schäden durch CD8-Zellen die bekannten apoptotischen Endorganschäden der akuten Form auslösen. Hauptmanifestationsstellen sind dabei Darm, Haut und Leber. Ferrera und Holler et al beschrieben 2009, dass bei 30%-60% der allogenen stammzelltransplantierten Patienten die akute Form der GvHD auftritt und in 15-30% Todesursache der betroffenen Patienten ist [33].

Insbesondere die Mukosaschädigung im Darm führt zur vermehrten Einwanderung von Lipopolysacchariden (LPS), die wiederum die Sezernierung der oben genannten inflammatorischen Zytokine fördert und die Entzündungsreaktion verstärkt.

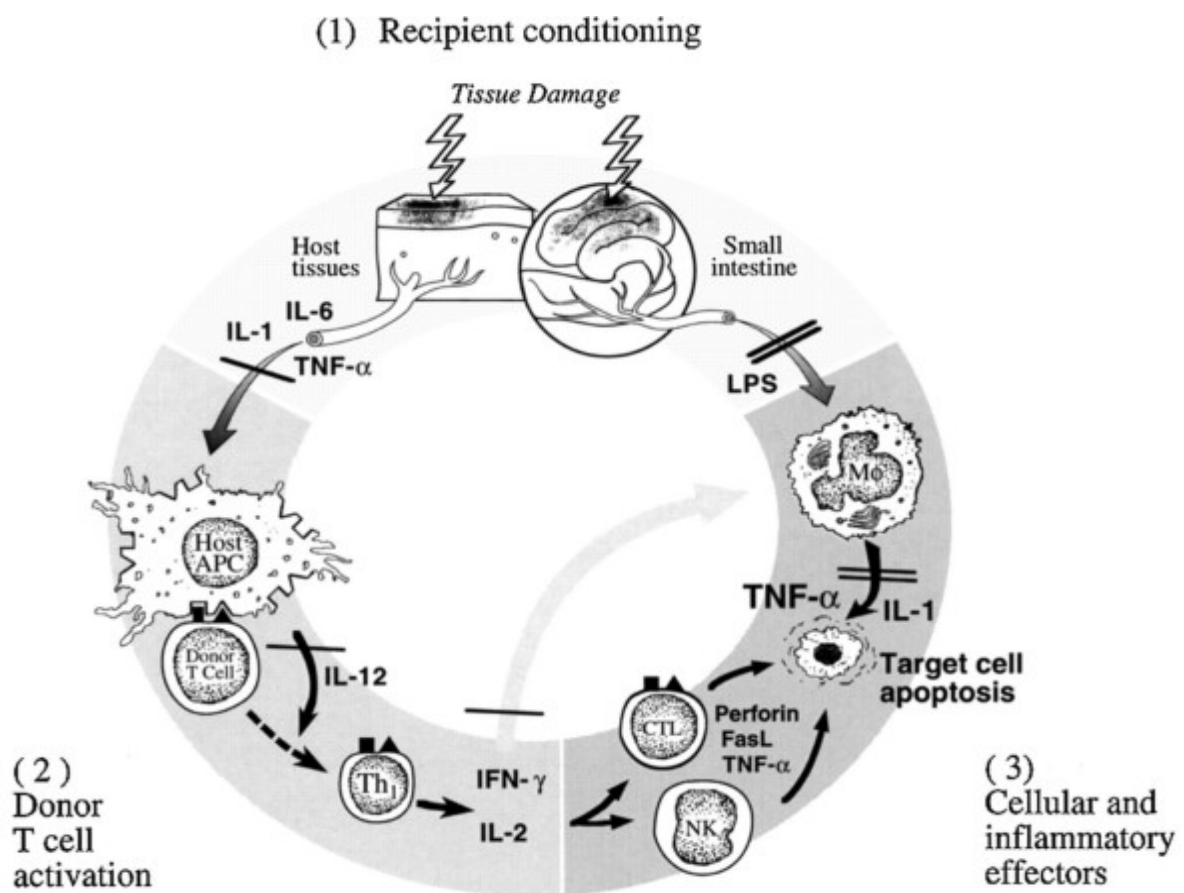


Abb. 1 Pathophysiologie der konditionierungs-induzierten GvHD [33].

Die altbekannte Einteilung der Graft-versus-Host-Disease in akut oder chronisch, definiert nach dem Zeitpunkt der Manifestation bestimmter Symptome, ist nicht mehr gültig. Die nun gültige Definition des National Institute of Health (NIH) beschreibt die klassische akute GvHD bis Tag 100, die „late-onset“ akute GvHD nach 100 Tagen, sowie das Overlap-Syndrom, welches keiner Zeitbegrenzung unterliegt, mit Charakteristika einer akuten und chronischen GvHD [34].

<b>Kategorie</b>	<b>Zeit nach HCT oder DLI</b>	<b>Nachweis akuter GvHD Symptome</b>	<b>Nachweis chronischer GvHD Symptome</b>
<b>Akute GvHD</b>			
Klassisch akute GvHD	< 100 Tage	Ja	Nein
Persistierende, rezidivierende oder späte akute GvHD	> 100 Tage	Ja	Nein
<b>Chronische GvHD</b>			
Klassische chronische GvHD	Kein Zeitlimit	Nein	Ja
Overlap Syndrom (gleichzeitiges Auftreten von Symptomen einer akuten und chronischen GvHD)	Kein Zeitlimit	Ja	Ja

Tab. 3: Kategorien der akuten und chronischen GvHD nach NIH Konsens [34].

1974 wurde von Glucksberg et al. ein organbezogenes Grading zur Stadieneinteilung eingeführt [20]. Dabei unterscheidet man fünf Stadien. Miteinbezogen werden die häufigsten Manifestationsorte wie Haut, Leber und Darm. Leitsymptome und die Befindlichkeit des Patienten dienen zusätzlich dazu, das klinische Gesamtgrading zu ermitteln.

<b>Grad</b>	<b>Haut</b>	<b>Leber</b>	<b>Darm</b>	<b>Karnofsky (%)</b>
0	0	0	0	100
I (leicht)	1-2	0	0	80
	0	0-1	0-1	
II* (moderat)	0	0-1	1	70
	1-3		0-1	
	3		0	
III (schwer)	2-3	2-3	2-3	60
IV (lebensbedrohlich)	2-4	2-4	2-4	40-50

Tab. 4: Gesamtschweregrad der akuten GvHD [20].

\*meist Multiorganbefall; auch GvHD des oberen Gastrointestinaltraktes

Die chronische GvHD, die ohne vorausgegangener akuter GvHD oder direkt im Anschluss an eine akute GvHD auftreten kann, wird u.a. durch gestörte Toleranzmechanismen wie zum Beispiel Funktionsstörungen regulatorischer T-Zellen verursacht. Hierbei spielen auto- und alloreaktive T- und B- Lymphozyten eine Rolle [24] [63] [64].

Sie tritt i.d.R. zwischen 2 und 18 Monaten nach einer allo-HSZT auf. Es kommt häufig zu einem Befall von multiplen Organen wie Haut, Augen, Mundschleimhaut, Leber, Lunge, GIT, Gelenke und Faszien [19]. Während die akute Form eher Komplikationen in der Frühphase der Transplantation verursacht, verursacht die chronische Form Langzeitkomplikationen und wirkt sich folglich negativ auf das Langzeitüberleben aus.

<b>Gesamt-Schweregrad</b>	<b>mild</b>	<b>moderat</b>	<b>schwer</b>
Zahl der betroffenen Organe	1-2	>2	>2
Schweregrad der Organmanifestation	mild (außer Lunge)	mild-moderat Lunge: nur mild	schwer (Lunge: moderat-schwer)

Tab. 5: Schweregrade der chronischen GvHD

#### 1.4.2 Risikofaktoren

Laut den aktuellen Leitlinien werden mehrere Risikofaktoren beschrieben, die die Entstehung einer akuten GvHD-Disease begünstigen können:

- Grad der HLA-Klasse I- und II-Identität zwischen Spender und Empfänger
- Liegt zwischen Spender und Empfänger eine HLA-Inkompatibilität vor, besteht ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer GvHD [35].
- Geschlechts-Mismatch: weibliche Spenderin für männlichen Empfänger (T-Zellen erkennen Genprodukte des Y-Chromosoms)

Die Geschlechtsdisparität stellt einen entscheidenden Faktor für die Entstehung einer GvHD dar. Insbesondere die Kombination männlicher Empfänger, weiblicher Spender beinhaltet ein erhöhtes Risiko. Ursache sind die auf dem Y-Chromosom lokalisierten H-Y-Gene, die für männliche minor Histokompatibilitäts-Antigene kodieren [36]. Kommt es zum Kontakt von weiblichem Spender mit einem männlichen Empfänger, erkennen T-Zellen des Spenders mHAGs des Empfängers und verursachen durch die Bildung von H-Y-Antikörpern eine Immunreaktion. Hierbei stellen insbesondere weibliche Spender mit vorangegangener Schwangerschaft eine erhöhte Gefahr für männliche Empfänger dar [37].

- Stammzellquelle: Blutstammzellen (PBSZ) > Knochenmark (KM) > Nabelschnurblut
- Anzahl der T-Lymphozyten im Transplantat bei HLA-Mismatch Situation
- Reduzierte immunsuppressive Prophylaxe: < 80% der Zieldosis von Methotrexat (MTX) oder Abfall des Cyclosporin (CyA)–Spiegels < 200 ng/ml in den ersten Wochen nach Transplantation
- zunehmendes Alter des Empfängers und Spenders
- Ganzkörperbestrahlung
- Infektionen und Exposition gegenüber Microbiota
- UV-Exposition

Risikofaktoren, welche die Entstehung einer chronischen GvH-Disease begünstigen, sind u.a. eine vorausgegangene akute GvHD, Infektionen wie Pneumonie, CMV oder HLA-Disparität zwischen Spender und Empfänger aber auch ein höheres Alter sowie der Einsatz von Blutstammzellen [26] [56].

### 1.4.3 Prophylaxe und Therapie

Da die GvHD als eine der gefährlichsten Komplikationen der allogenen SZT gilt, ist es von enormer Bedeutung, ihr Auftreten zu verhindern. Dabei bewährt sich als Standardprophylaxe die medikamentöse Kombitherapie eines Calcineurin-Inhibitors wie Tacrolimus oder Cyclosporin A mit Methotrexat oder Mycophenolat Mofetil (MMF) [25]. Die kombinierte Gabe von MTX mit Cyclosporin A ist der alleinigen Gabe von Cyclosporin A überlegen und hat zudem eine positive Wirkung auf das langfristige Überleben [38]. Die durch Calcineurin-Inhibitoren bewirkte Immunsuppression erfolgt durch die Unterdrückung intrazellulärer Signalkaskaden der T-Zellen. MTX fungiert als ein Folsäure-Antagonist und hemmt die DNA-Synthese.

Eine weitere Möglichkeit stellt die T-Zelldepletion dar. Dabei wird versucht, durch die Verringerung der T-Zelllast im Transplantat einen Rückgang der GvHD-Rate zu bewirken. Es wurden bereits mehrere Methoden angewandt, die der folgenden Tabelle entnommen werden können.

Physikalische Methode	Dichtegradient-Fraktionierung Sojabohnenlektin-Agglutination u. E-Rosetten-Depletion
Immunologische Methode	Monoklonale AK und Kaninchenkomplement CAMPATH-1-AK in vitro CAMPATH-1- AK in vivo ATG in vivo Immunotoxin
Kombinierte physikalisch-immunologische Methode	CD34-Selektion Immunomagnetische Selektion Sojabohnen-Agglutination u. monoklonale AK

Tab. 6: Methoden zur T-Zelldepletion [51].

Mit Hilfe der T-Zelldepletion konnte zwar eine Verringerung der GvHD-Rate erzielt werden, jedoch kam es zu vermehrten Transplantationsversagen, Rezidiven und zur Zunahme EBV-assoziiertes lymphoproliferativer Erkrankungen [51].

Es ist von Bedeutung, sich bei Zusammenstellung der medikamentösen Therapie über die genaue Spendereigenschaft zu informieren. Finke et al. 2009 konnten in einer randomisierten Studie zeigen, dass bei einem Fremdspender ohne Mismatch die Kombination CyA/MTX mit ATG zu weniger akuter sowie chronischer GvHD-Erkrankung führte [39]. Es handelt sich dabei bei dem oben genannten Anti-T-Zell-Immunglobulin um ein polyklonales Immunglobulin, welches in der Lage ist Oberflächenantigene von T-Zellen zu binden und eine Lyse zu bewirken. Bei Familienspendern ohne Mismatch dagegen konnten Storb et al. zeigen, dass die Gabe von CyA mit MTX besser geeignet ist als die alleinige Gabe von CyA [38].

Eine im Jahre 2013 in Deutschland, in der Schweiz und in Österreich von Wolff und Holler et al. durchgeführte Umfrage zeigte, dass im Rahmen der Primärtherapie der akuten GvHD eine Therapie mit Glukosteroiden durchgeführt wird [40]. Die Therapie der chronischen GvHD richtet sich nach dem Schweregrad und wird je nachdem ob es sich um eine milde, moderate oder schwere Form handelt, topisch oder systemisch mit Steroiden behandelt.

#### 1.4.4 Graft-versus-Leukämie Effekt

Bereits vor 70 Jahren beschrieben Barnes et al. einen Antitumoreffekt bei Mäusen, nachdem diese hohen Dosen Röntgenstrahlen ausgesetzt wurden und homologe Knochenmarkszellen injiziert bekamen [41]. Dieser Antitumoreffekt ist der sog. Graft-vs.-Leukämie-Effekt (GVL-Effekt). Dabei handelt es sich um eine Tumoreradikation durch allogene T-Lymphozyten aus dem Spendertransplantat. Der genaue Pathomechanismus des GvL-Effekts ist bislang nicht ausreichend geklärt. Eine Immunreaktion gegen mHA wie HA-1, HA-2, HP-1, BCL2A1 und HB-145, sowie die Beteiligung von zytotoxischen T-Lymphozyten werden beschrieben [43].

Um sicherzugehen, ob GvL-Reaktionen zur Prävention von Leukämie rezidiven eine Rolle spielen, untersuchten Horowitz et al. 1990 Patienten, die entweder an AML, ALL oder CML erkrankt waren und HLA-identische Knochenmarkstransplantate transfundiert bekamen. Dabei stellten sie fest, dass AML Patienten mit HLA-identischen Allospendern ohne GvHD im Vergleich zu Patienten mit syngenen Spendern ein geringeres Rezidivrisiko hatten. CML-Patienten mit T-Zell-depletierten SZT mit oder ohne GvHD hatten im Vergleich zu Patienten mit nicht T-Zell-depletierten Stammzellpräparaten ohne GvHD ein erhöhtes Rezidivrisiko [42].

Kolb et al. 1995 beschrieben die Behandlung von CML-, AML-, ALL-, MDS-, und PCV mit Osteomyelofibrose-Patienten nach alloHSCT durch adoptiven Transfer von Spenderlymphozyten. Dabei zeigte sich, dass der adoptive Transfer von Spenderlymphozyten eine zelluläre Autoimmunreaktion gegen myeloische Leukämieformen, insbesondere bei CML bewirkte [43].

## 1.5 Verlauf nach Stammzelltransplantation

Da Patienten nach einer SZT besonders anfällig für Infektionen sind, werden sie von der Umgebung isoliert und in mit speziellen Luftfiltern ausgestatteten Räumlichkeiten betreut. Die so gefilterte Luft dient als Schutz vor Bakterien und Pilze wie zum Beispiel Aspergillussporen. Die Konditionierung führt zum Abfall der Leukozyten und folglich zu einem geschwächten Immunsystem. Daher werden Patienten mit erweiterten hygienischen Maßnahmen vertraut gemacht. Es gelten strikte Regeln, an die sich Personal und Patient halten müssen um den Erfolg der Transplantation nicht zu gefährden.

Die Stammzelltransplantation lässt sich in 3 Phasen einteilen. Man unterscheidet:

- Phase 1: Post-Transplantationsphase (Prä-Engraftment-Phase bis ca. Tag 30 nach KMT)
- Phase 2: Post-Engraftment-Phase (von Tag 30 bis Tag 100 nach KMT)
- Phase 3: Spätphase, an die Post-Engraftment-Phase anschließend (ab ca. Tag 100 bis zur vollständigen Immunrekonstruktion)

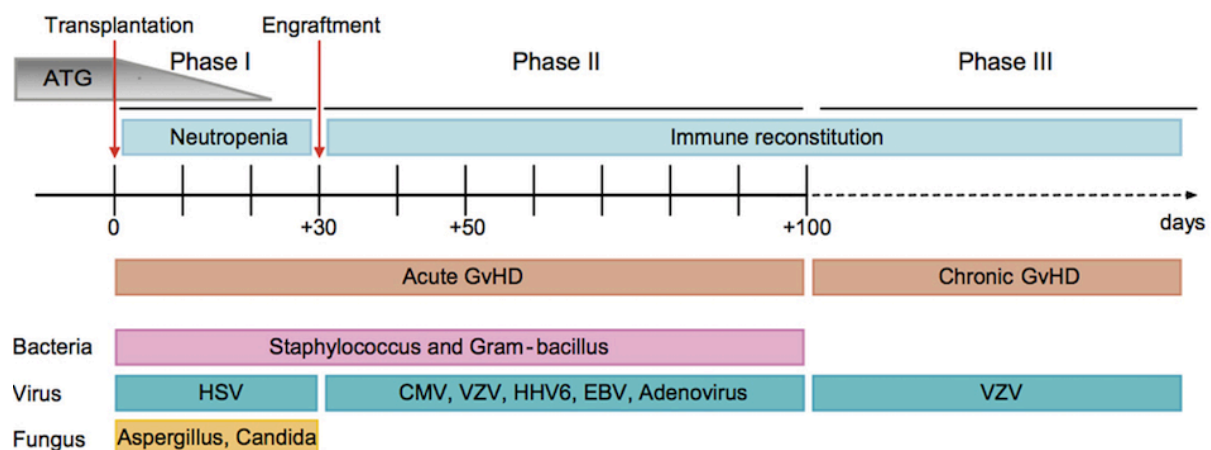


Abb. 2: Kinetik der Immunrekonstruktion und transplantationsbedingte Komplikationen nach Nabelschnurbluttransplantation [47].

In der Prä-Engraftment-Phase, die sich dem Konditionierungsregime anschließt und bis zur Erholung der Neutrophilen andauert, besteht ein erhöhtes Risiko für das Auftreten von bakteriellen, viralen und fungalen Infektionen sowie Fieberzuständen. Insbesondere in dieser Phase ist die durch Infektionen bedingte Mortalität auf schwere bakterielle Sepsis, Pneumonie und Pilzinfektionen zurückzuführen. Die während der neutropenischen Phase auftretenden bakteriellen Infektionen entsprechen in der Regel denen, die auch nach einer Chemotherapie-induzierten Neutropenie beobachtet werden können. Dabei handelt es sich häufig um Streptokokken und gramnegative Bakterien. Während bei Pilzinfektionen insbesondere Aspergillus und Candida dominieren, ist es bei viralen Infektionen häufig der Herpes-simplex-Virus. Aspergillus-Pilzinfektionen sind dabei häufiger als Candida-Infektionen [48].

Die zweite Phase entspricht dem Zeitraum vom initialen Engraftment bis ca. vier Monate nach Transplantation. Aufgrund des zellvermittelten Immundefekts kommt es u.a. zu Virusreaktivierungen, insbesondere zur Reaktivierung des CMV-Virus. Inzidenz und Schweregrad der Erkrankung hängt u.a. von der Art der Transplantation, dem CMV-Serostatus des Spenders und Empfängers sowie von der Immunsuppression ab. Das Cytomegalie-Virus gehört zu den humanen Herpesviren und wird auch als Beta-Herpesvirus bezeichnet. Sie persistieren wie alle Herpesviridae ein Leben lang im menschlichen Organismus. Es handelt sich dabei um ein sehr verbreitetes Virus, das zu 90% in der deutschen Bevölkerung nachgewiesen werden kann. Ist der Betroffene immungesund verläuft die Infektion eher asymptomatisch. Liegt eine Immunsuppression oder eine stattgehabte Transplantation vor, kann es jedoch zu lebensgefährlichen Verläufen u.a. mit Gefahr einer CMV-Pneumonie kommen. Die Infektionsrate liegt nach einer allogenen Transplantation beträchtlich höher als nach autologer Stammzelltransplantation. Dabei spielt der CMV-Serostatus von Spender und Empfänger eine wichtige Rolle. Eine am Fred Hutchinson Cancer Research Center durchgeführte Studie konnte zeigen, dass besondere Vorsicht bei Gabe von Blutprodukten das Auftreten einer CMV-Infektion verhindern kann. Dabei wurden 77 Knochenmarkstransplantierte Patienten in die Studie miteinbezogen und es konnte dargestellt werden, dass eine primäre CMV-Infektion bei seronegativem Spender und Empfänger durch ausschließliche Gabe von Blutprodukten von seronegativen Blutspendern das Risiko einer CMV-Infektion vorbeugt. Aber auch leukozytendepletierte Blutplättchenpräparate gelten als CMV-Prophylaxe [27].

Während in Phase 1 insbesondere erhöhte Gefahr der Infektion mit gramnegativen Bakterien und Streptokokken besteht, sind Patienten nun in der dritten Phase anfälliger für bekapselte Bakterien wie *Streptococcus pneumoniae* und *Haemophilus influenzae*. Obwohl die durch Infektionen bedingte Mortalität in den ersten sechs Monaten am höchsten ist, können späte Infektionen ebenso lebensbedrohlich werden und dürfen keinesfalls vernachlässigt werden [49].

Patienten der hämato-onkologischen Station des Universitätsklinikum Regensburg, die diese Komplikationen nicht entwickeln, können zeitnahe nach allogener SZT und bei unkomplizierter aplastischem Phasenverlauf nach autologer SZT von der Isolationsstation auf eine sogenannte Intermediate Care Station verlegt werden. Bei weiterhin komplikationslosem Verlauf kann die Entlassung in die häusliche Umgebung eingeleitet werden.

## 1.6 Intermediate Care (IMC) Einheit

Bedingt durch den demographischen Wandel und der damit zusammenhängenden altersabhängigen Polymorbidität sowie dem medizinischen Fortschritt, besteht ein höherer Bedarf an Intensivbetten sowie Pflegekräften. Für die Situation der SZT kommt hinzu, dass die steigenden Altersgrenzen bei einer größeren Zahl von Patienten die Indikation zur Transplantation stellen lassen.

Der Mangel an Intensivbetten und der zunehmende Bedarf diese zu nützen sowie der steigende ökonomische Druck insbesondere der Krankenhäuser hat schließlich dazu geführt, eine Weiterentwicklung der medizinischen Betreuung sowie ein adäquates Behandlungskonzept zu entwickeln. Dabei war es von großer Bedeutung, folgende Ziele mitzubersichtigen:

- Qualitätssteigerung sowie -sicherung des Behandlungsprozesses
- Krankenhausaufenthaltsdauerreduktion und Verzicht auf Überkapazität

Gelöst wurde dieses Problem durch die Einführung von sog. Intermediate Care Einheiten, die als Intensivüberwachungseinheiten gelten und im englischsprachigen Raum auch „step-down units“, „high-dependency-units“ oder auch „transitional care units“ bezeichnet werden [23]. Sie stellt ein Bindeglied zwischen Intensiv- und Normalstation dar und soll zudem die Betreuungsqualität im Sinne der Patientenorientierung steigern. Versorgungsstätten werden

damit die Möglichkeit geboten, effizienter mit den knappen und kostenaufwendigen Intensivressourcen umzugehen. Patienten, die auf solch einer Station betreut werden, benötigen eine gesteigerte Pflegebedürftigkeit, die die Kapazität der Normalstationen übersteigt. Diese benötigen jedoch weniger intensive Überwachung im Vergleich zu Patienten, die sich auf einer Intensivstation befinden.

Aktuell bestehen drei Grade der medizinischen Versorgung, die wie folgt zusammengefasst werden können:

- Intensivtherapie
- Intermediate Care
- Normalpflege [21].

Ziel ist es, den Druck, der auf den Normalstationen bedingt durch den Mangel an Pflegekräften sowie immer älter werdendes Patientengut lastet, zu verringern und die Behandlungsmöglichkeiten der Intensivstationen zu verbessern [22].

Zimmerman et al konnten 1998 in einer prospektiven Studie zeigen, dass nicht bei allen Patienten, die in die Studie mit einbezogen und einer intensivmedizinischen Betreuung unterzogen wurden, dies notwendig gewesen wäre. Die Betreuung auf einer IMC- Einheit wäre ebenso ausreichend gewesen [60].

## 1.7 IMC-Einheit der hämatologisch-onkologischen Station der Uniklinik Regensburg

Eine IMC-Station fungiert nicht nur als Bindeglied zwischen Intensiv- und Normalstation. Sie kann auch als Übergangstation interpretiert werden, die als ein Zwischenschritt auf einer spezialisierten Station für die Vorbereitung der Entlassung dient.

Die IMC-Station der Station 21 der Hämato-Onkologischen Abteilung der Universitätsklinik Regensburg, die im Jahre 2004 in Zusammenarbeit mit der Klinik für Rheumatologie/Klinische Immunologie des ASKLEPIOS-Klinikum Bad Abbach eingeführt wurde, dient unter anderem diesem Zweck und unterscheidet sich somit von einer klassischen IMC-Station. Die somit zusätzlich zur Verfügung stehenden Weiterbehandlungsbetten ermöglichen zum einen dem wachsenden Bettenbedarf gerecht zu werden und zum anderen stammzelltransplantierte

Patienten adäquater auf die Entlassung vorzubereiten. Vorgesehen ist eine Betreuung auf Station 21 bis Spenderzellen angewachsen sind. Sobald sich die Abwehrfunktion des Patienten verbessert und keine Anzeichen für eine schwere GvHD oder weitere Komplikationen vorliegen, kann die Verlegung nach Bad Abbach auf die IMC-Einheit angestrebt werden.

Dort gelten weiterhin bestimmte Regeln, die eingehalten werden müssen, um einen passenden Infektionsschutz zu gewährleisten, die im Folgenden aufgelistet sind:

- Einzelzimmer
- gefiltertes Wasser
- spezielle Ernährungsrichtlinien
- kleine Umkehrisolation
- spezielle Putzvorschriften wie auf Station 21

Wenn die Zahl der Neutrophilen 500 Zellen/ $\mu$ l übersteigt, sind das Duschen, Fenster öffnen sowie Parkspaziergänge (mit Maske) erlaubt.

Damit eine Weiterbehandlungskontinuität besteht und somit insbesondere eine gute Arzt-Patient-Beziehung ermöglicht wird, gelten u.a. folgende Punkte:

- Betreuung von Assistenzärzten der Hämatologie/ Internistische Onkologie des Universitätsklinikum Regensburg
- Mitbetreuung durch Brückenpflege
- Rotation der Pflege auf Station 21
- Mitbetreuung des KMT-Hintergrunddienst mit drei Oberarztvisiten von Oberärzten der Station 21/Woche
- Psychoonkologischer Dienst
- Physiotherapie

Kommt es jedoch während des Aufenthalts auf der IMC- Einheit zu Komplikationen wie eine zunehmende GvHD oder Infektionen, ist es vorgesehen den Patienten wieder auf Station 21 zu verlegen. Bei komplikationslosem Verlauf wird eine Entlassung nach Hause bzw. eine Anschlussheilbehandlung angestrebt.

## 1.8 Zielsetzung der Arbeit

Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, retrospektiv Qualitätsdaten zu erheben und den Einfluss der Einführung einer Intermediate Care Einheit, Station 43, Asklepios Klinikum Bad Abbach, auf Verläufe, Lebensqualität und Patientenzufriedenheit nach allogener und autologer KMT zu analysieren.

Seit 2004/2005 werden Patienten früh nach allogener SZT und bei zu erwartender unkomplizierter aplastischer Phase nach autologer SZT in Einzelzimmern des Asklepiosklinikums Bad Abbach im Sinne einer Intermediate Care Station versorgt.

In dieser Studie wurde deskriptiv Diagnose, Alter und Geschlecht der verlegten Patienten analysiert. Auch wurde die Erholungsphase sowie Komplikationen nach erfolgter SZT für beide Patientenkohorten dargestellt.

Die erhobenen Daten sollen insbesondere dafür dienen, einen möglichen Zusammenhang zwischen Einführung einer IMC-Einheit und der Liegedauer der Patienten zu analysieren. Besonderes Augenmerk gilt dabei der Aufenthaltsdauer und Infektionsrate, sowie der Inzidenz der GvHD vor und nach Einführung der IMC-Einheit.

Im letzten Abschnitt der Arbeit wurde versucht, anhand eines standardisierten Fragebogens subjektive Parameter wie Anregungen, Zufriedenheit und Vorschläge der Patienten prospektiv zu ermitteln und somit den Einfluss der Einführung einer IMC-Station auf das Wohl der Patienten bzw. die Lebensqualität zu erfassen.

Im Folgenden werden die Ergebnisse der Patientendaten der Abteilung für Hämatologie und internistische Onkologie des Klinikums der Universität Regensburg vorgestellt und auf die dabei angewandte Methodik im Näheren eingegangen. Schließlich werden anhand der Ergebnisse der vorliegenden Arbeit der Einfluss einer IMC-Station und die daraus resultierenden therapeutischen Konsequenzen diskutiert.

## 2 Patienten und Methodik

### 2.1 Patientenkollektiv allogenen transplantierten Patienten

In die vorliegende Studie wurden 100 Patienten mit hämatologischen Neoplasien eingeschlossen, die im Zeitraum zwischen November 2001 und Juni 2004 eine allogene Stammzelltransplantation in der Abteilung für Hämatologie und internistische Onkologie am Universitätsklinikum Regensburg vor Einführung der IMC-Einheit erhielten. Diese Patienten wurden als Gruppe 1 definiert.

Weitere Einzelheiten zu den analysierten Patienten sind der folgenden Tabellen zu entnehmen.

Zeitraum	11/2001-06/2004
Patientenzahl	100
Geschlecht	60 (60%) Patienten männlich 40 (40%) Patienten weiblich
Alter	Mittlere Altersdurchschnitt 45,2 Jahre (17,4 bis 68,6 Jahre)

Tabelle 7: Demographische Daten Gruppe 1

Diagnosen	Patientenzahl
AML	34
ALL	16
NHL	13
CML	9
MM	9
OMF	5
MDS	4
AMF	2
AML/AMF	2

MHD	2
Eosinophile Leukämie	1
Ewing Sarkom	1
PNH	1

<b>Spender</b>	
Familienspender	45
Fremdspender	55

<b>Stammzellquelle</b>	
PBSC	83
Knochenmarkszellen	17

<b>HLA-Typus</b>	
Identisch	87
Different	13

<b>GvHD-Prophylaxe</b>	
CyA/MMF	44
CyA/MTX	38
CyA	13
CyA/Alemtuzumab	2
Tacrolimus	1
Keine Prophylaxe	1
Keine Angaben	1

Tab. 8: Patientencharakteristika Gruppe 1

Als Vergleichsgruppe wurden weitere 100 Patienten mit hämatologischen Neoplasien berücksichtigt, die nach Einführung der IMC-Einheit im Asklepiosklinikum in Bad Abbach am Universitätsklinikum Regensburg im Zeitraum zwischen Februar 2010 und Dezember 2012 eine allogene SZT erhielten. Dabei wurden die letzten 100 Patienten aus der Allo-KMT Datenbank (Stand 2012), sofern vorgeschriebene Kriterien erfüllt wurden, dafür herangezogen. Dieses Patientenkollektiv wurde als Vergleichsgruppe 1 bezeichnet.

Es konnten insgesamt 86 Patienten, die im oben genannten Zeitraum allogenen transplantiert wurden, nicht berücksichtigt werden.

Die vorgeschriebenen Kriterien richten sich nach denen, die für eine Verlegung auf die IMC-Einheit gegeben sein müssen. Diese lauten wie folgt:

- Leukozyten > 500/ $\mu$ l
- keine unkontrollierten Infektionen
- keine schwere GvHD (Grad III/IV) in den ersten 30 Tagen

Bei Gruppe 1 und Vergleichsgruppe 1 wurden folgende Punkte verglichen:

- Gesamtaufenthalt
- Inzidenz an GvHD III/IV bis Tag 100
- Überleben in Abhängigkeit vom Vorliegen sowie Schweregrad einer GvHD
- Überleben und TRM im 1. Jahr
- Überleben in Abhängigkeit vom Status der Grunderkrankung
- neu aufgetretene dokumentierte Infektionen während des Aufenthalts (positive Blut- oder Organkultur, Pneumonie oder Organinfektion in der Bildgebung (CT))
- CMV Reaktivierung

Somit wurden insgesamt 200 Patienten nach allogener SZT, die am Universitätsklinikum Regensburg durchgeführt wurden, berücksichtigt.

Nähere Angaben zur Vergleichsgruppe 1 kann folgenden Tabellen entnommen werden:

Zeitraum	02/2010-12/2012
Patientenzahl	100
Geschlecht	64 (64%) Patienten männlich 36 (36%) Patienten weiblich
Alter	Mittlere Altersdurchschnitt 49,2 Jahre (17,1 bis 70,7 Jahre)

Tab. 9: Demographische Daten Vergleichsgruppe 1

<b>Diagnosen</b>		<b>Patientenzahl</b>
	AML	44
	MM	17
	ALL	9
	MDS	8
	CLL	7
	CML	4
	NHL	4
	OMF	2
	AMF	2
	Marginalzonenlymphom	1
	MPS/MDS	1
	MM/MDS	1

<b>Spender</b>	
Familienspender	26
Fremdspender	74

<b>Stammzellquelle</b>	
PBSC	93
Knochenmarkszellen	4
Nabelschnurblut	2
PBSC/KM	1

<b>HLA-Typus</b>	
Identisch	79
Different	21

<b>GvHD-Prophylaxe</b>	
CyA/MTX	85
CyA/MMF	12
Everolimus	2
CyA/Tacrolimus/MTX	1

Tab. 10: Patientencharakteristika Vergleichsgruppe 1

Um den Grad der GvHD zu eruieren, (Grad III/IV in den ersten 30 Tagen für Gruppe 1, sowie Inzidenz an GvHD III/IV bis Tag 100 im Vergleich für Gruppe 1 sowie ihrer Vergleichsgruppe) wurden die Organe Haut, Leber und Darm beurteilt. Somit konnte anhand von Daten aus der Allo-KMT Datenbank (Stand 2012) der Gesamtgrad der GvHD bestimmt werden. Dabei wurde die akute GvHD nach dem Schema von Glucksberg et. al beurteilt [20].

<b>Schweregrad</b>	<b>Haut Klinisches Bild</b>	<b>Leber Bilirubin mg/dl</b>	<b>Darm Diarrhoe ml/Tag</b>
1	Exanthem < 25 der KOF	2-3	500-1000
2	25-50% der KOF	3,1-6	1000-1500
3	50% der KOF	6,1-15	1500-2000
4		>15	>2000 oder schwere abdominelle Schmerzen und/ oder Ileus

Tab. 11: Staging der akuten GvHD

<b>Grad</b>	<b>Haut</b>	<b>Leber</b>	<b>Darm</b>
0	0	0	0
I	1-2	0	0
II	1-3	1	1
III	2-3	2-3	2-3
IV	2-4	2-4	2-4

Tab. 12: Gesamtschweregrad der akuten GvHD, moderiert nach Glucksberg

## 2.2 Patientenkollektiv autolog transplantiertes Patienten

Zusätzlich wurden in der vorliegenden Studie 50 Myelompatienten berücksichtigt, die im Zeitraum zwischen Januar 2002 und Juli 2003 in der Abteilung für Hämatologie und internistischen Onkologie am Universitätsklinikum Regensburg eine autologe SZT erhielten. Dieses Patientenkollektiv wurde als Gruppe 2 bezeichnet.

Zeitraum	01/2002-07/2003
Patientenzahl	50
Geschlecht	28 (56%) Patienten männlich 22 (44%) Patienten weiblich
Alter	mittlere Altersdurchschnitt 58,4 Jahre (41,2 bis 67,2 Jahre)

Tab. 13: Demographische Daten Gruppe 2

Als Vergleichsgruppe wurden weitere 50 Myelompatienten berücksichtigt, die im Zeitraum zwischen Juli 2012 und Dezember 2014 in der Abteilung für Hämatologie und internistische Onkologie am Universitätsklinikum Regensburg eine autologe SZT erhielten und im Anschluss auf die IMC-Station nach Bad Abbach verlegt wurden. Dieses Patientenkollektiv wurde als Vergleichsgruppe 2 definiert.

Dabei konnten 34 Patienten, die im oben genannten Zeitraum autolog transplantiert wurden, nicht berücksichtigt werden, da sie nach erfolgter SZT nicht auf die IMC-Einheit verlegt wurden.

Zeitraum	07/2012-12/2014
Patientenzahl	50
Geschlecht	33 (66%) Patienten männlich 17 (34%) Patienten weiblich
Alter	mittlere Altersdurchschnitt 57,9 Jahre (33,0 bis 71,6 Jahre)

Tab. 14: Demographische Daten Vergleichsgruppe 2

Für die autolog transplantierten Patienten wurde ausgewertet:

- Aufenthaltsdauer
- Engraftment
- Dokumentierte Infektionen während des Aufenthalts

Folglich wurden für diesen Teil der Studie insgesamt 100 Patienten nach autologer SZT am Universitätsklinikum Regensburg berücksichtigt.

### 2.3 Stadieneinteilung der Erkrankungen allogenen sowie autolog transplantierten Patienten

Um statistisch angemessenere Vergleiche durchführen zu können, wurden die Patientendiagnosen in ein frühes und ein fortgeschrittenes Stadium eingeteilt. Dabei wurde das Stadium zum Zeitpunkt der Stammzelltransplantation berücksichtigt.

<b>Diagnose</b>	<b>Frühes Stadium</b>	<b>Fortgeschrittenes Stadium</b>
AML/ALL	1. CR	> 1. CR
NHL	1. und 2. CR	> 2. CR
CML	1. CP	> 1. CP
MM	Upfront-Hochdosis Chemotherapie mit allo/auto Tx	Rezidiv nach autologer Tx > 1. CR
MDS/OMF	Ohne Blasten	Mit Blastenvermehrung, sek. Leukämien
CLL	1. und 2. CR	> 2. CR
SAA		Rezidiv
Follikuläres Lymphom	1. und 2. CR	> 2. CR
Eosinophile Leukämie	1. CP	> 1. CP
PNH		Panzytopenie
Ewing Sarkom	1. CR	> 1. CR

Tab. 15: Stadieneinteilung der Erkrankungen

## 2.4 Fragebogen

Der für den prospektiven Teil der vorliegenden Studie erfasste Fragebogen enthält unter anderem Fragen, welche die Patientenzufriedenheit im Vergleich (Universitätsklinikum vs. IMC-Einheit) erheben soll.

Zu Beginn des Fragebogens wurden folgende Punkte erfragt:

- Sozialdemographische Daten
- Gesundheitsstatus bei Aufnahme im Universitätsklinikum Regensburg sowie bei Entlassung aus der IMC-Einheit
- Aufenthaltsdauer im Uniklinikum Regensburg

Im Vergleich wurde erfragt:

- Anzahl des Aufenthalts
- Aufenthalt (Zimmer, Mahlzeit)
- Versorgung (medizinisch, pflegerisch)
- Psychisches Wohlbefinden

Zur Erhebung der generellen Lebensqualität wurde der von European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) zur Verfügung gestellte QLQ-C30 Fragebogen, Version 3.0 zur Hilfe genommen. Der Quality of Life Questionnaire (QLQ) umfasst 30 Einzelfragen, die wie folgt gegliedert werden können:

- Fünf Funktionsskalen
- Drei Symptomskalen
- Eine Lebensqualitätsskala
- Sechs einzelne Items

Für diese Studie wurden die ersten 15 Fragen des QLQ-C 30 Fragebogen übernommen. Somit wurden zwei Funktionsskalen, drei Symptomskalen und 3 einzelne Items berücksichtigt.

<b>Funktionsskala</b>	<b>Fragen</b>
Körperliche Belastbarkeit	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Bereitet es Ihnen Schwierigkeiten sich körperlich anzustrengen?</li> <li>• Bereitet es Ihnen Schwierigkeiten, einen längeren Spaziergang zu machen?</li> <li>• Bereitet es Ihnen Schwierigkeiten, eine kurze Strecke außer Haus zu gehen?</li> <li>• Müssen Sie tagsüber im Bett liegen oder in einem Sessel sitzen?</li> <li>• Brauchen Sie Hilfe beim Essen, Anziehen, Waschen etc.</li> </ul>
Rollenfunktion	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Waren Sie bei Ihrer Arbeit oder bei anderen tagtäglichen Beschäftigungen eingeschränkt?</li> <li>• Waren Sie bei Ihren Hobbys oder anderen Freizeitbeschäftigungen eingeschränkt?</li> </ul>
<b>Symptomskala</b>	<b>Fragen</b>
Müdigkeit	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mussten Sie sich ausruhen?</li> </ul>
Übelkeit und Erbrechen	<ul style="list-style-type: none"> <li>• War Ihnen übel?</li> <li>• Haben Sie erbrochen?</li> </ul>
Schmerz	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hatten Sie Schmerzen</li> </ul>
<b>Einzelne Items</b>	<b>Fragen</b>
Atemnot	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Waren Sie kurzatmig?</li> </ul>
Schlafstörungen	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hatten Sie Schlafstörungen?</li> </ul>
Appetitmangel	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hatten Sie Appetitmangel?</li> </ul>

Tab. 16: Einteilung der übernommenen Fragen aus dem QLQ-C30 Version 3.0 Fragebogen [52].

\*Item=einzelne Frage

Zur Messung der subjektiven Lebensqualität der Patienten wurden Fragen aus dem Short-Form-36-Questionnaire (SF 36) entnommen. Dabei besteht der SF-36 aus 36 geschlossenen Fragen, welche 8 verschiedenen Skalen zugeordnet werden:

- körperliche Funktionsfähigkeit
- körperliche Rollenfunktion
- körperliche Schmerzen
- allg. Gesundheitswahrnehmung
- Vitalität
- soziale Funktionsfähigkeit
- emotionales Rollenverhalten
- psychisches Wohlbefinden [53]

Für die vorliegende Studie wurden aus dem SF-36 Fragebogen die Fragen 9 a-i übernommen und dabei die erfragte Zeitspanne von „den vergangenen 4 Wochen“ auf eine Woche minimiert. Im Folgenden werden die entnommenen Fragen den entsprechenden Skalen zugeordnet:

Skala	Fragen	Wie oft waren Sie in der vergangenen Woche...
Vitalität	9a	voller Schwung?
	9e	voller Energie?
	9g	erschöpft?
	9i	müde?
Psychisches Wohlbefinden	9b	sehr nervös?
	9c	so niedergeschlagen, dass Sie nichts aufheitern konnte?
	9d	ruhig und gelassen?
	9f	entmutigt und traurig?
	9h	glücklich?

Tab. 17: Einteilung der übernommenen Fragen aus dem SF-36 Fragebogen

Der Fragebogen (siehe Anhang) wurde auf der IMC-Einheit am Entlassungstag den Patienten ausgehändigt. Die Patienten wurden darum gebeten am ersten ambulanten Wiedervorstellungstermin im Uniklinikum Regensburg anonym diese in die dafür vorgesehene Ablage zu hinterlassen. Es wurden insgesamt 74 Fragebögen im Zeitraum zwischen Oktober 2013 und November 2015 berücksichtigt. Dabei wurde nicht erfragt, ob es sich um Patienten nach allogener oder autologer SZT handelt. Es wurden alle Fragen des Fragebogens deskriptiv ausgewertet.

## 2.5 Statistische Methoden

Die gewonnenen Daten wurden mit Hilfe von SPSS Version 23 analysiert und bearbeitet. Die Berechnung der Mittelwertunterschiede bei Gruppenvergleichen erfolgte mit dem T-Test für verbundene Stichproben. Graphische Daten wurden ebenfalls mit SPSS erfasst.

Überlebenszeitanalysen sowie transplantationsassoziierte Mortalität wurden nach Kaplan-Meier analysiert und mit dem Log-Rank Test statistisch miteinander verglichen.

Mit Hilfe des Chi-Quadrat-Tests nach Pearson wurden Gesamtvergleiche durchgeführt und ihre Signifikanz überprüft.

Es erfolgte für alle Tests eine zweiseitige Signifikanzprüfung, wobei ein p-Wert  $< 0,05$  als statistisch signifikant angenommen wurde. Es wurden für die vorliegende Studie folgende Signifikanzniveaus festgelegt:

$p \geq 0,05 \rightarrow$  nicht signifikant

$p < 0,05 \rightarrow$  signifikant

$p \leq 0,001 \rightarrow$  höchst signifikant

### 3 Ergebnisse

Es werden die Ergebnisse von insgesamt 300 stammzelltransplantierten Patienten dargestellt. Das folgende Organigramm gibt Aufschluss über die Einteilung der verschiedenen Gruppen.

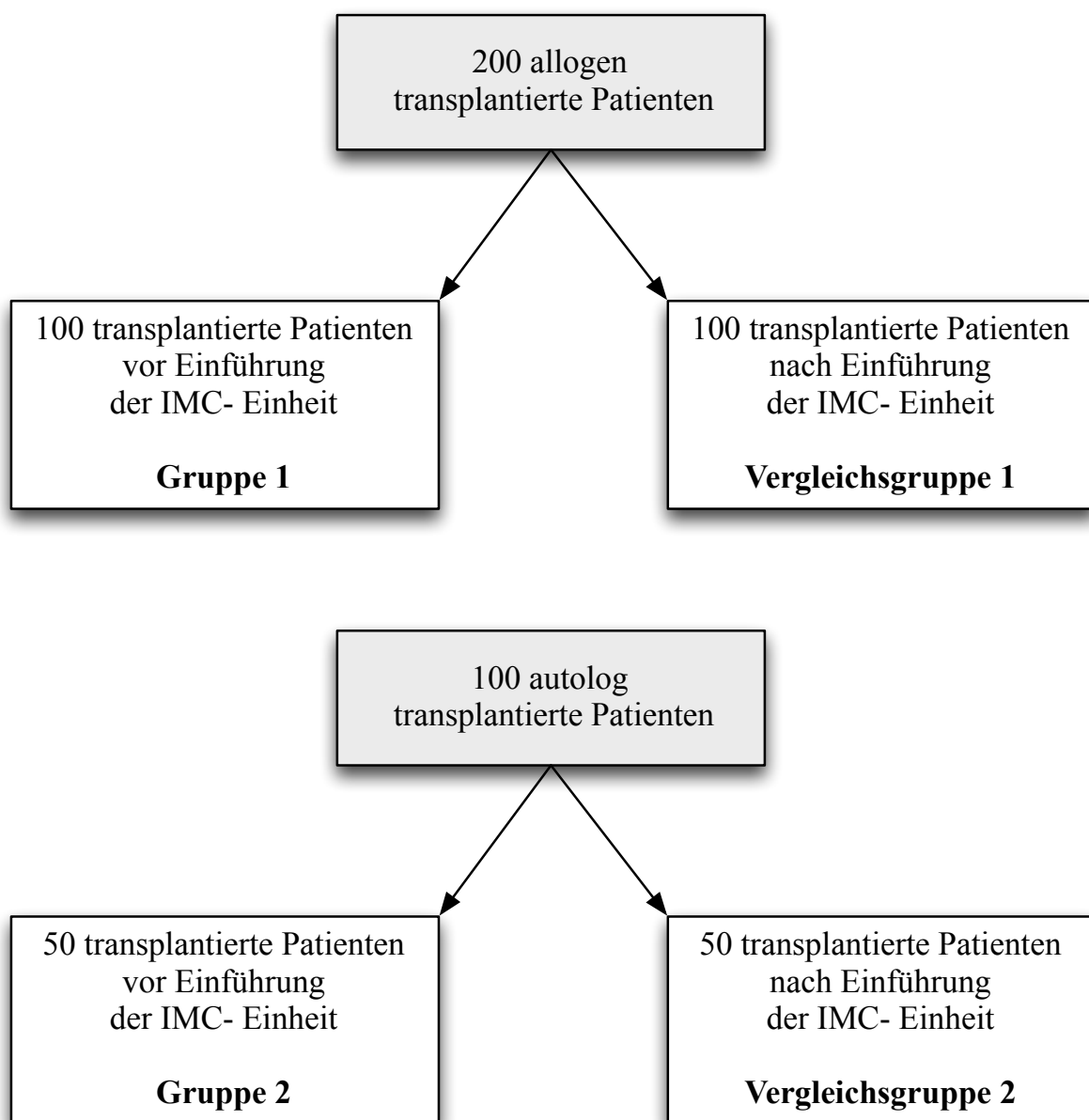


Abb. 3: Aufteilung der Patienten nach Art und Zeitpunkt der Transplantation

### 3.1. Alloge transplantierte Patienten im Vergleich

---

Es folgen die Ergebnisse der alloge transplantierten Patienten im Vergleich. Bei allen Patienten wurden retrospektiv Datensätze aus Arztbriefen sowie aus der Allo-KMT Datenbank (Stand 2012) erhoben.

#### 3.1.1 Gesamtaufenthalt

Der Gesamtaufenthalt umfasst den Zeitraum vom Tag der SZT bis zur Entlassung aus dem Universitätsklinikum Regensburg.

	<b>Gruppe 1</b>	<b>Vergleichsgruppe 1</b>
Mittelwert	34 Tage	28 Tage
Standardfehler Mittelwert	1,82	1,15

Tab. 18: Gesamtaufenthaltsdauer für Gruppe 1 und Vergleichsgruppe 1 im Vergleich

Der Median für die Aufenthaltsdauer Gruppe 1 liegt bei 28 Tagen, bei der Vergleichsgruppe 1 bei 27 Tagen ( $p < 0,006$ ).

## Gesamtaufenthaltsdauer für Gruppe 1

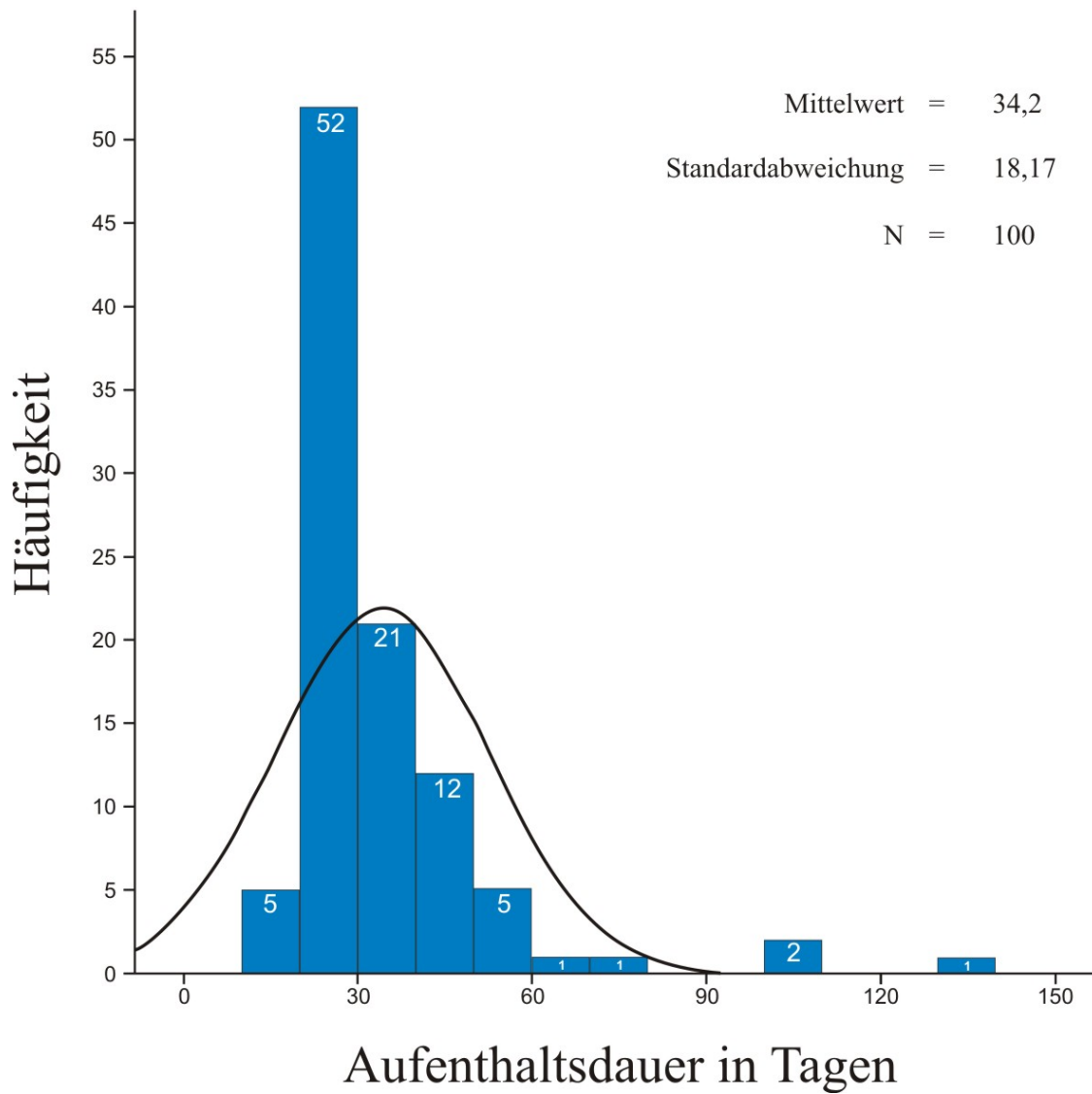


Abb. 4: Verteilung der Aufenthaltsdauer allogenen transplantierte Patienten vor Einführung der IMC-Einheit

## Gesamtaufenthaltsdauer für Vergleichsgruppe 1

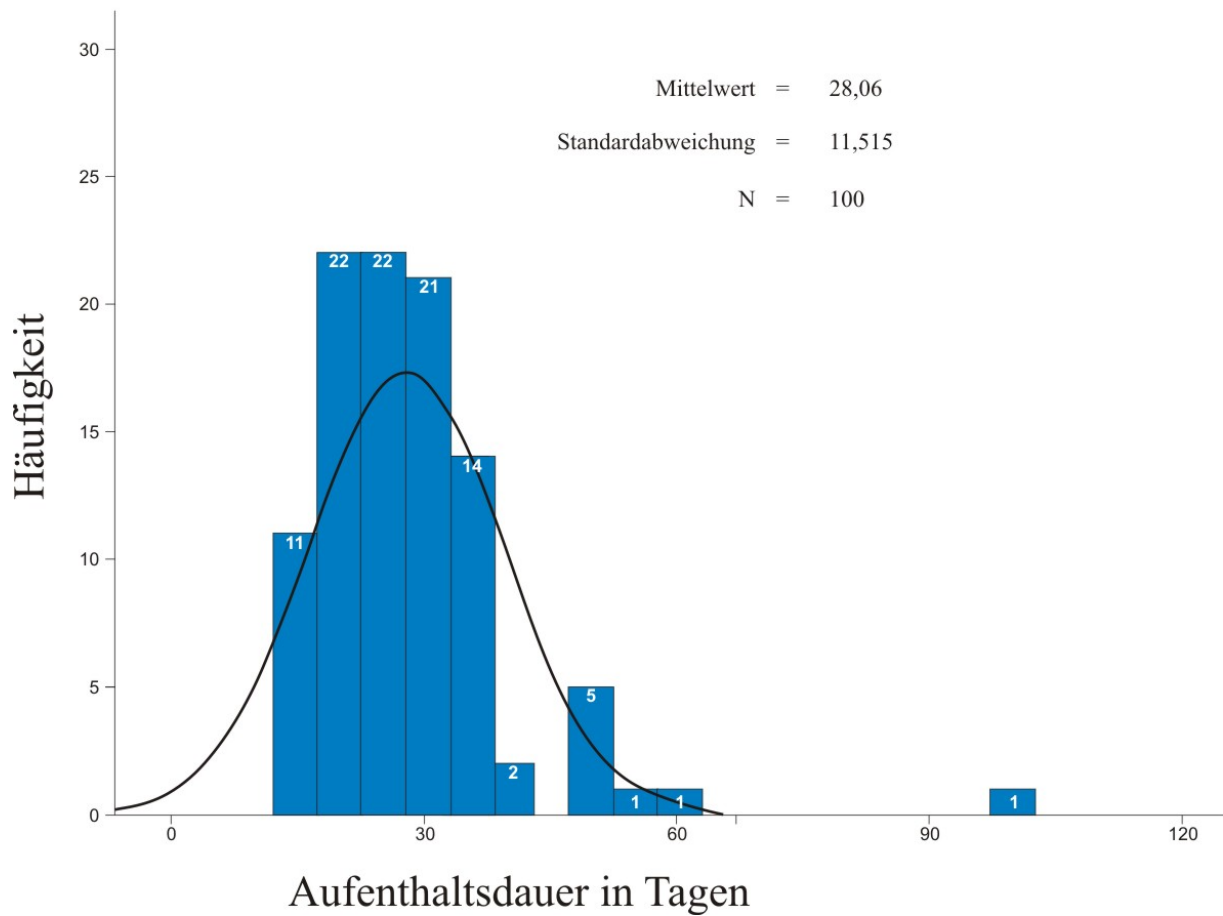


Abb. 5: Verteilung der Aufenthaltsdauer allogenen transplantierte Patienten nach Einführung der IMC-Einheit

### 3.1.2 Inzidenz an GvHD III/IV bis Tag 100

#### Detaillierte Resultate für Gruppe 1

Eine akute GvHD vom Grad I-IV entwickelten aus Gruppe 1 insgesamt 75 Patienten (75%).

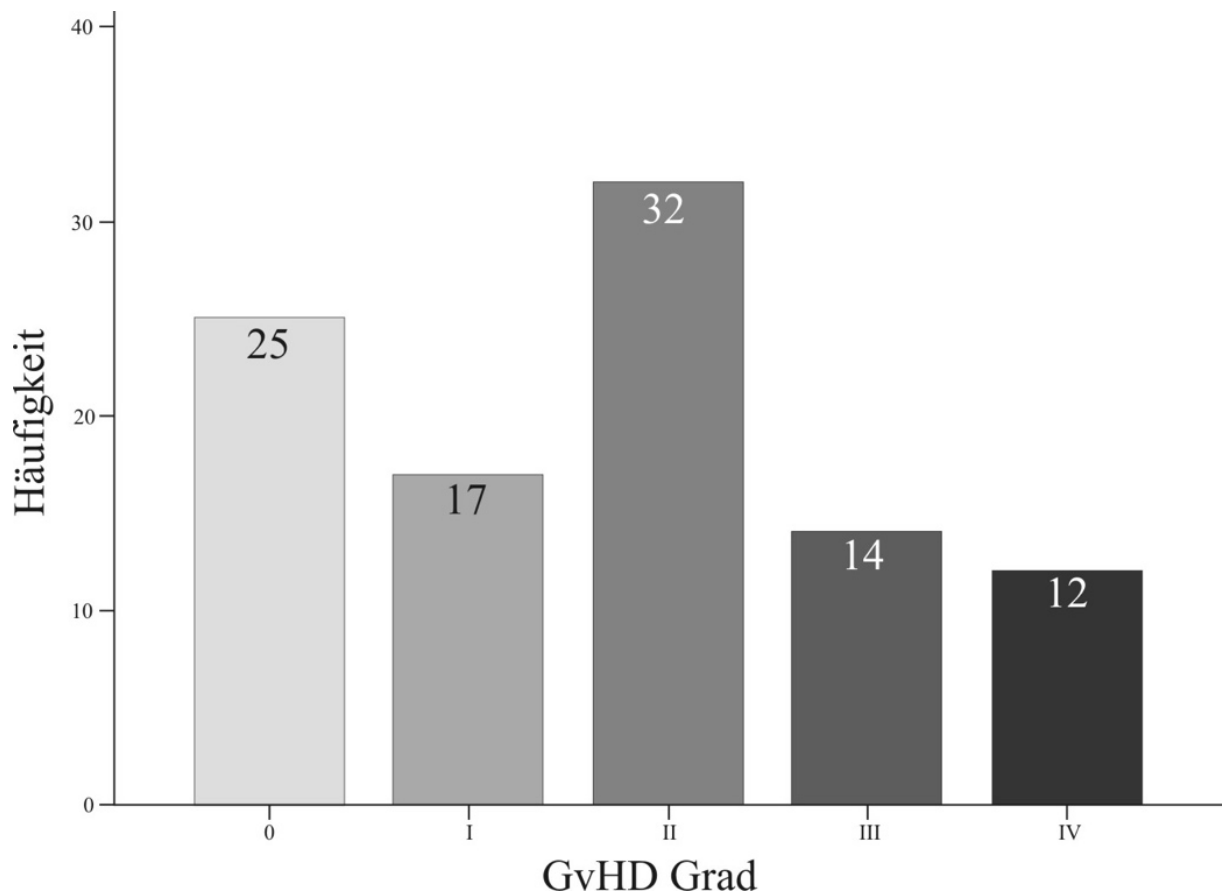


Abb. 6: Verteilung der Gesamt-GvHD für Gruppe 1

Dabei wurden 18,7% als Grad III und 16% als Grad IV eingestuft. 12 der 14 Patienten (85,7%) mit einer GvHD Grad III sowie 11 der 12 Patienten (91,7%) mit einer GvHD Grad IV entwickelten diese in den ersten 100 Tagen nach Transplantation.

## Detaillierte Resultate für Vergleichsgruppe 1

Aus der Vergleichsgruppe 1 entwickelten insgesamt 57 Patienten (57%) eine akute GvHD vom Grad I-IV.

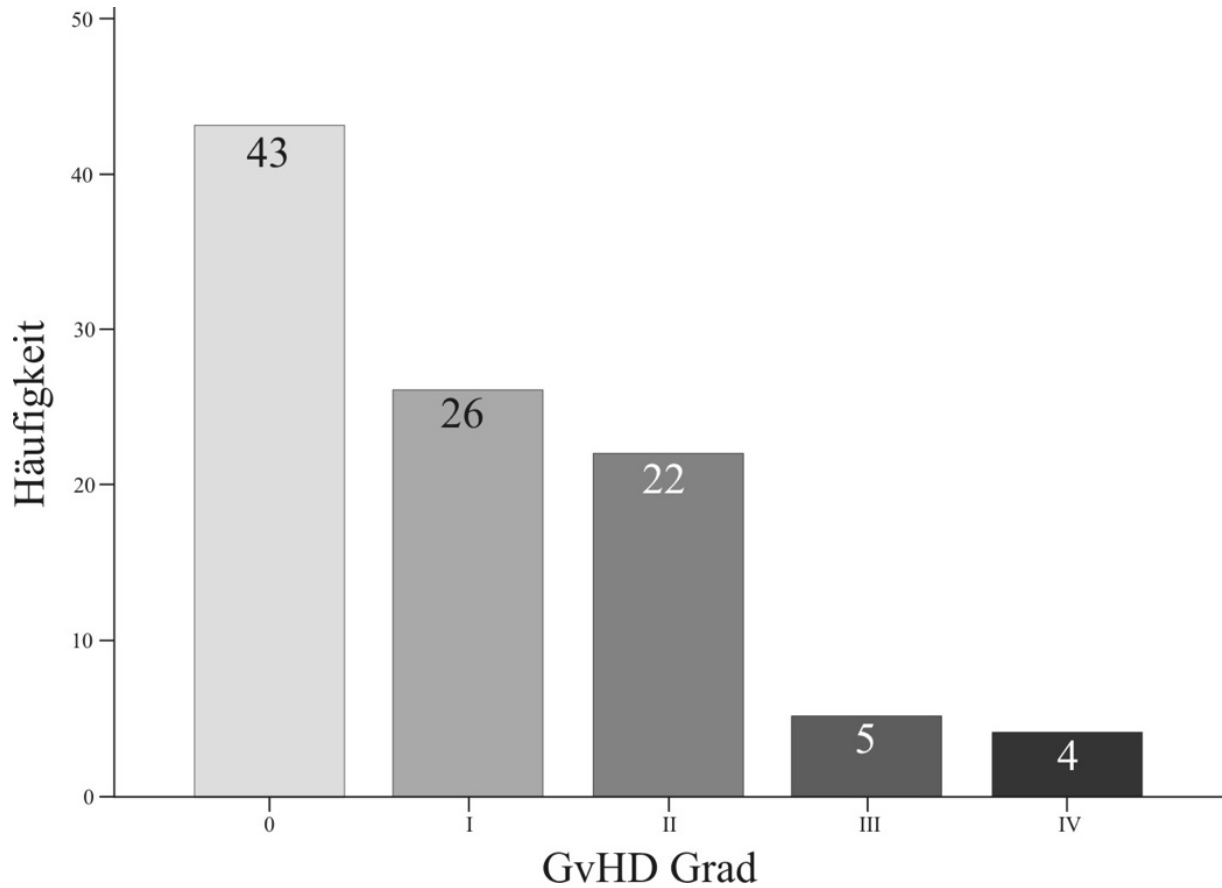


Abb. 7: Verteilung der Gesamt-GvHD für Vergleichsgruppe 1

Es wurden 8,8% als Grad III und 7% als Grad IV eingestuft. 2 der 5 Patienten (40%) mit einer GvHD Grad III und 1 von 4 Patienten (25%) mit einer GvHD Grad IV entwickelten diese innerhalb der ersten 100 Tagen nach Transplantation.

### 3.1.3 Überlebenszeitanalyse im Vergleich

#### 3.1.3.1 Vorliegen/Schweregrad einer GvHD im 1. Jahr nach Transplantation

Es wurde die Abhängigkeit des Überlebens mit dem Vorhandensein einer GvHD analysiert. Zudem wurde auch unterteilt, ob es sich dabei um keine bzw. leichte oder um eine schwere GvHD handelt und so das Überleben in Abhängigkeit vom Schweregrad der GvHD analysiert. Patienten mit keiner oder akuten GvHD Grad I-II wurden als leichte und Patienten mit einer akuten GvHD Grad III-IV wurden als schwere GvHD eingeteilt.

##### Detaillierte Resultate für Gruppe 1

Bei 5 der 39 Patienten, die das 1. Jahr nach Transplantation nicht überlebten, kam es zu keiner GvH-Reaktion. Bei den restlichen 34 Patienten wiederum kam es zu einer GvH-Reaktion. Dabei hatten 20 der 61 überlebenden Patienten keine GvH-Reaktion, bei 41 Patienten wiederum wurde eine GvH-Erkrankung diagnostiziert ( $p < 0,025$ ).

		GvHD		Gesamt
		nein	ja	
Überleben	nein	5	34	39
	ja	20	41	61

Tab. 19: Überleben in Abhängigkeit vom Vorliegen einer GvHD (Gruppe 1)

14 der 34 nicht überlebenden Patienten (41,2%) hatten eine leichte und die restlichen 20 Patienten (58,8%) eine schwere GvH-Erkrankung. 6 der 61 überlebenden Patienten (9,8%) entwickelten eine schwere, 35 Patienten (57,4) eine leichte GvHD ( $p=0,00$ ).

Überleben in Abhängigkeit vom Schweregrad der GvHD - keine/leicht

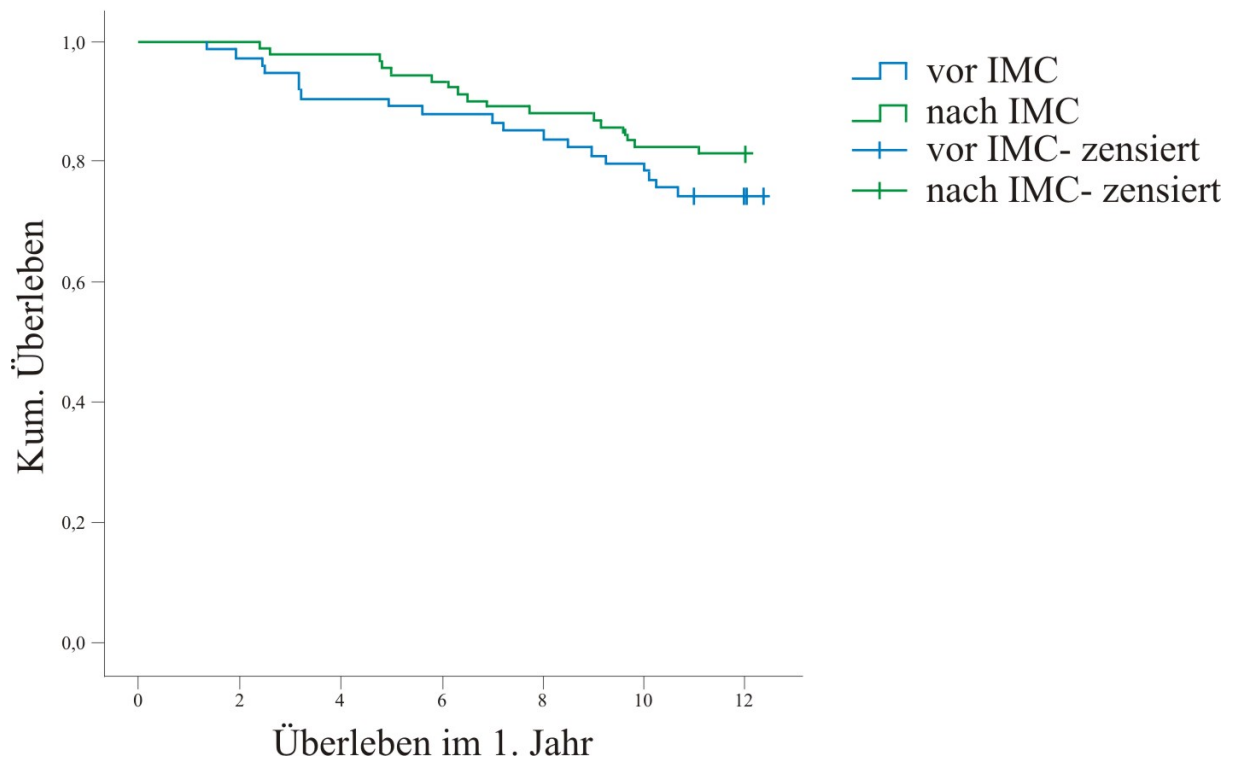


Abb. 8: Vorliegen keiner bzw. leichter GvHD bezogen auf das Überleben ab erfolgter Transplantation im Vergleich (vor bzw. nach Einführung der IMC-Einheit)

Detaillierte Resultate für Vergleichsgruppe 1

Bei 50% der 24 Patienten, die das 1. Jahr nach Transplantation nicht überlebten, kam es zu keiner GvH-Reaktion, bei den restlichen 50% wiederum wurde eine GvH-Reaktion diagnostiziert. 31 der 76 überlebenden Patienten (40,8%) entwickelten keine GvHD, die restlichen 45 Patienten entwickelten eine GvH-Reaktion. ( $p < 0,427$ ).

		GvHD		Gesamt
		nein	ja	
Überleben	nein	12	12	24
	ja	31	45	76

Tab. 20: Überleben in Abhängigkeit vom Vorliegen einer GvHD (Vergleichsgruppe 1)

6 der 24 Patienten (28,6%) hatten eine leichte und weitere 6 Patienten (28,6%) eine schwere GvH-Erkrankung.

Von den 76 Patienten, die überlebten, entwickelten 42 Patienten (55,3%) eine leichte und 3 Patienten (4,0%) eine schwere GvHD ( $p < 0,002$ ).

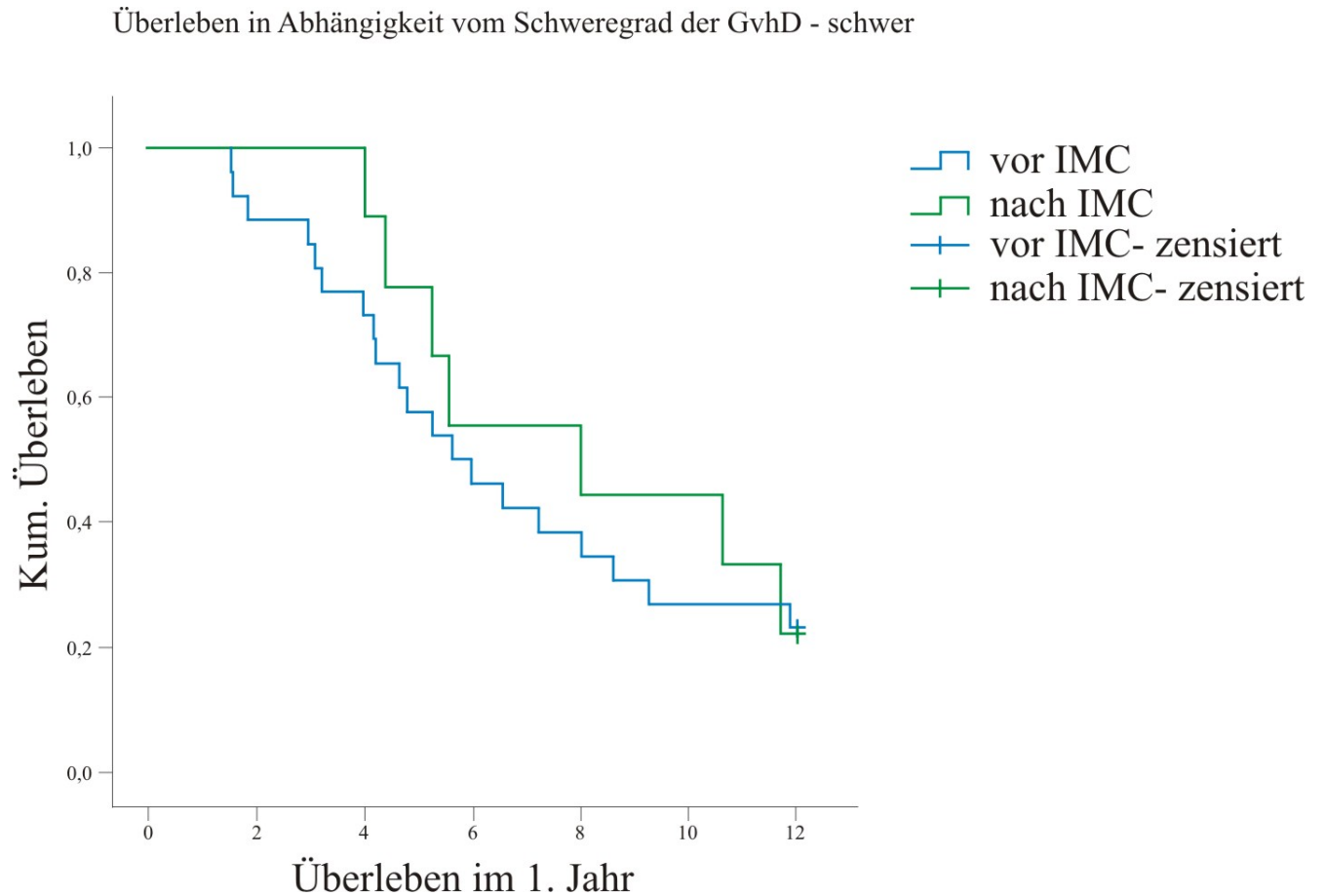


Abb. 9: Vorliegen einer schweren GvHD bezogen auf das Überleben ab erfolgter Transplantation im Vergleich (vor bzw. nach Einführung der IMC-Einheit)

### 3.1.3.2 Therapiebezogener Mortalität im 1. Jahr nach Transplantation

Für die Überlebenszeitanalyse wurde das Überleben sowie die therapieassoziierte Komplikation im 1. Jahr bestimmt. Zudem wurde analysiert, wie viele der Patienten, die an einer therapieassoziierten Komplikation starben, zudem an einer GvH-Disease erkrankten.

Während in Gruppe 1 61 Patienten (61%) das 1. Jahr nach SZT überlebten waren es in der Vergleichsgruppe 76 Patienten (76%). ( $p < 0,022$ ). Folgende Tabellen zeigen einen Überblick im Vergleich.

#### Überleben nach allogener SZT im Vergleich

		Überleben		Gesamt
		nein	ja	
Gruppe 1	Anzahl	39 (39%)	61 (61%)	100 (100%)
Vergleichsgruppe 1	Anzahl	24 (24%)	76 (76%)	100 (100%)

Tab. 21: Übersicht Überleben im Vergleich

		TRM		Gesamt
		eingetreten	nicht eingetreten	
Gruppe 1		30 (30%)	70 (70%)	100 (100%)
Vergleichsgruppe 1		23 (23%)	77 (77%)	100 (100%)

Tab. 22: Übersicht Vorhandensein einer TRM im Vergleich

### 1-Jahres-Überlebensrate in Gruppe 1 sowie in Vergleichsgruppe 1

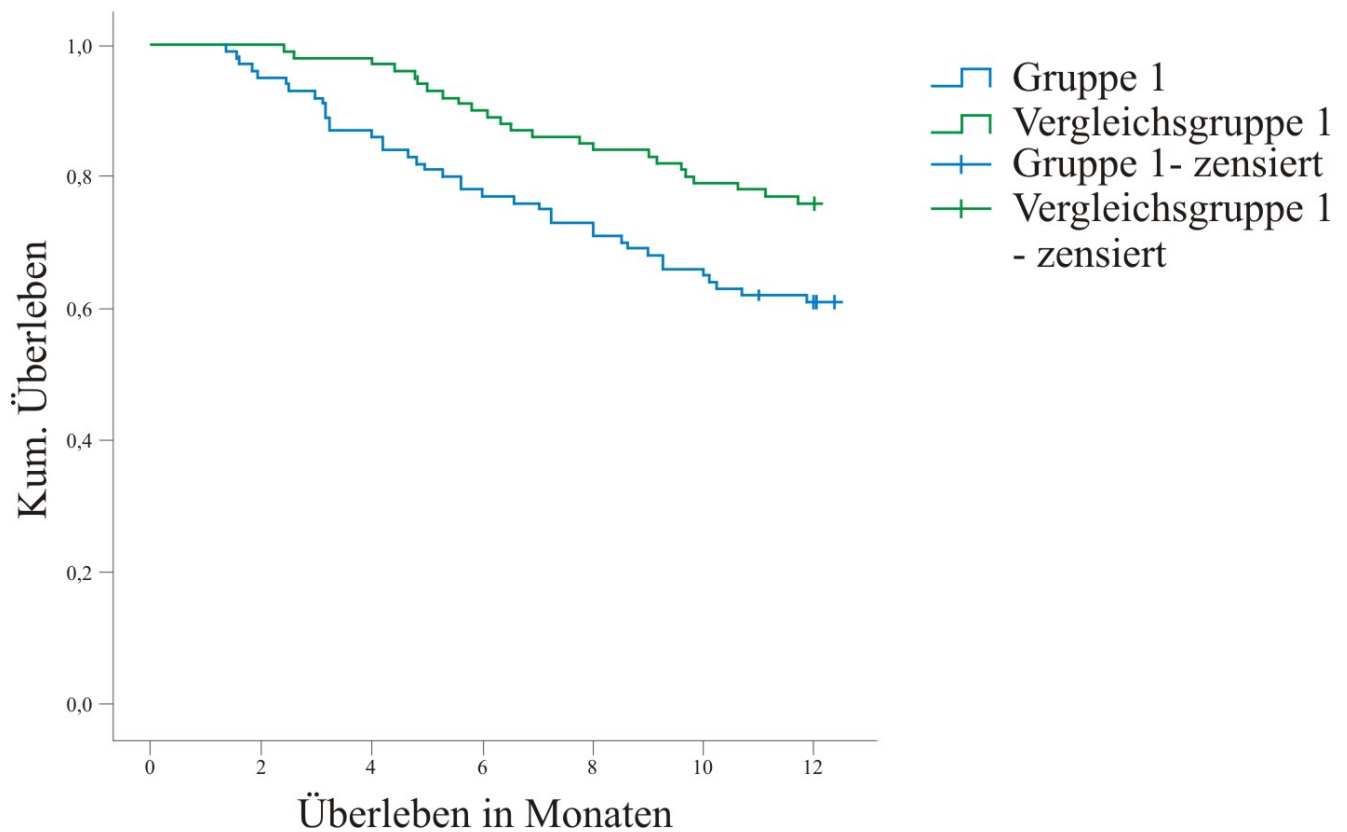


Abb.10: Überleben allogentransplantierten Patienten in Abhängigkeit beider Gruppen

### Detaillierte Resultate für Gruppe 1

Von 39 Patienten der Gruppe 1, die im 1. Jahr nach SZT nicht überlebten, verstarben 24 Patienten (61,5%) an transplantationsassoziierten Komplikationen ( $p = 0,00$ ).

### Überleben der Gruppe 1 in Abhängigkeit der TRM

	Überleben Gruppe 1		Gesamt
	nein	ja	
TRM (Gruppe 1) nicht eingetreten	15 (21,4%*)	55 (78,6%*)	70 (100%)
eingetreten	24 (80%*)	6 (20%*)	30 (100%)
Gesamt	39 (39%)	61 (61%)	100 (100%)

Tab. 23: Übersicht Überleben in Abhängigkeit der TRM (Gruppe 1)





		Stadieneinteilung		Gesamt
		frühes Stadium	fortgeschrittenes Stadium	
Überleben	nein	11	28	39
	ja	24	37	61
Gesamt		35	65	100

Tab. 27: Überleben in Abhängigkeit der Stadieneinteilung (Gruppe 1)

#### Detaillierte Resultate für Vergleichsgruppe 1

In der Vergleichsgruppe 1 überlebten 24 Patienten das 1. Jahr nach Transplantation nicht. Davon befanden sich 3 Patienten zum Zeitpunkt der Transplantation im frühen und 21 Patienten im fortgeschrittenen Stadium der Grunderkrankung.

Von den 76 überlebenden Patienten, befanden sich 35 Patienten im frühen und 44 Patienten im fortgeschrittenen Stadium ( $p < 0,008$ ).

		Stadieneinteilung		Gesamt
		frühes Stadium	fortgeschrittenes Stadium	
Überleben	nein	3	21	24
	ja	32	44	76
Gesamt		35	65	100

Tab. 28: Überleben in Abhängigkeit der Stadieneinteilung (Vergleichsgruppe 1)

### 1-Jahres-Überlebensrate im frühen Stadium der Grunderkrankung

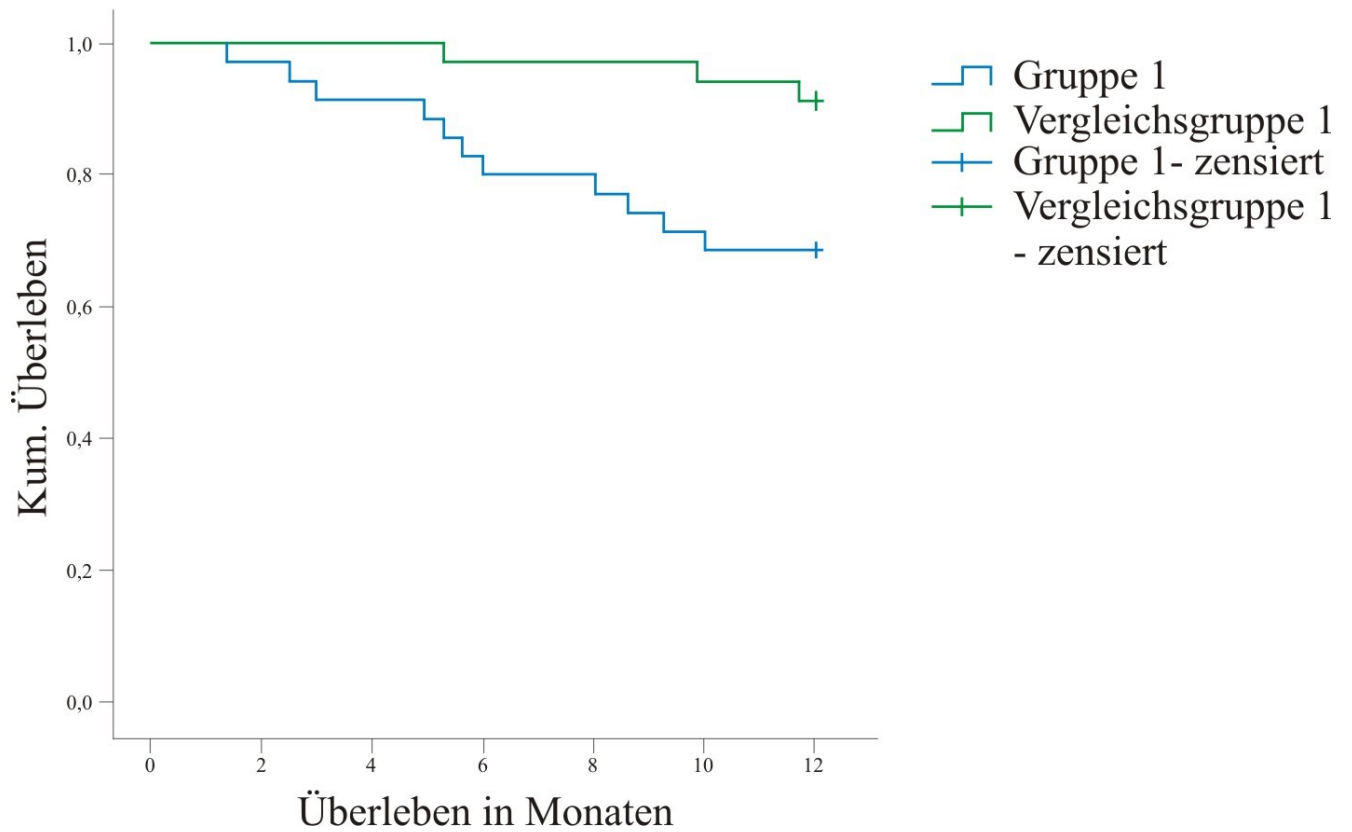


Abb. 11: Überleben allogent transplantierten Patienten abhängig vom Status der Grunderkrankung (frühes Stadium)

## 1-Jahres-Überlebensrate im fortgeschrittenen Stadium der Grunderkrankung

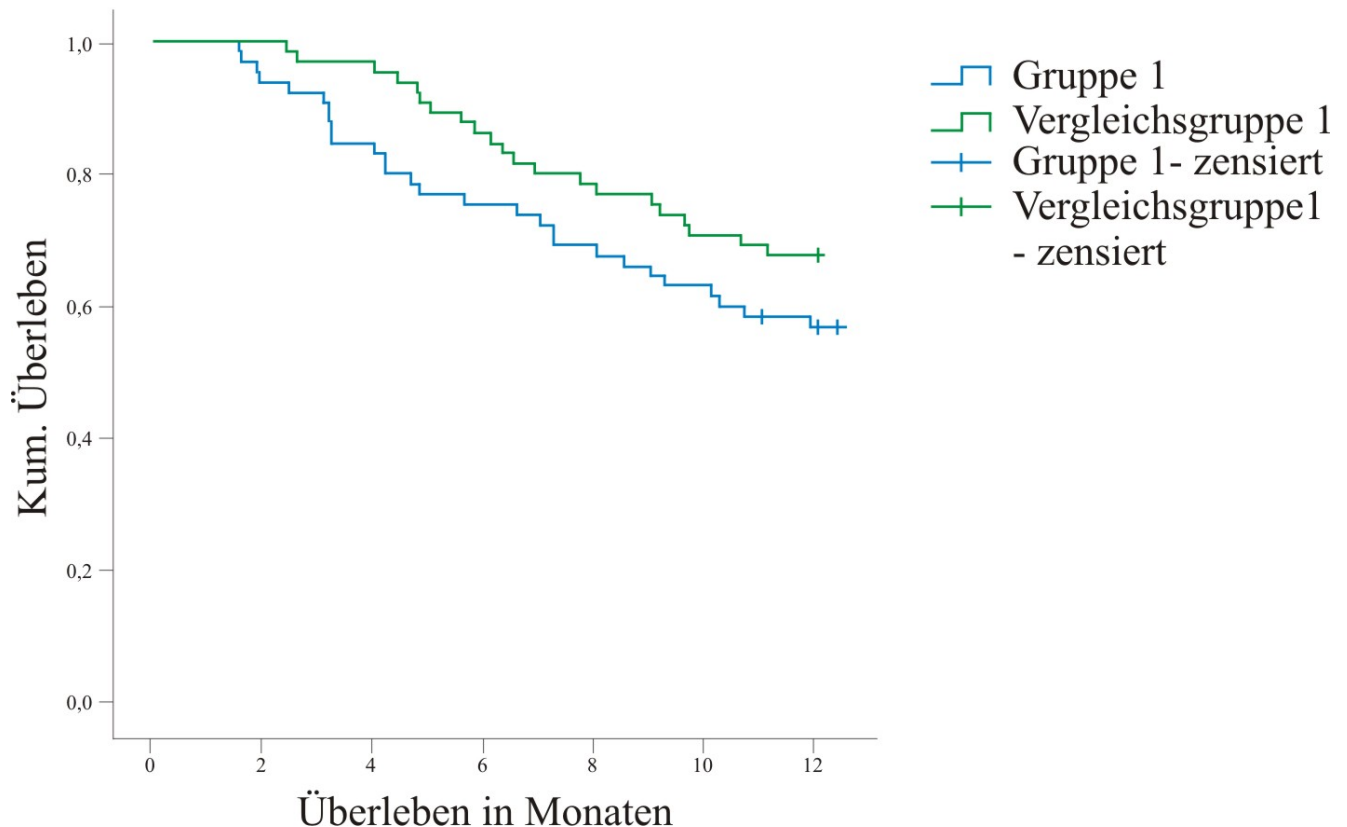


Abb. 12: Überleben allogenen transplantierten Patienten abhängig vom Status der Grunderkrankung (fortgeschrittenes Stadium)

### 3.1.4 Infektionen und Fever of unknown origin (FUO)

Nach erfolgter Stammzelltransplantation erlitten während der neutropenischen Phase in Gruppe 1 43 Patienten, sowie in Vergleichsgruppe 1 42 Patienten Infektionen.

In der Gruppe 1 handelte es sich dabei in 30 Fällen um bakterielle, in 13 Fällen um virale und in 3 Fällen um fungale Erreger. Bei einigen Patienten der Gruppe 1 sowie der Vergleichsgruppe 1 konnten zudem gleichzeitig verschiedene Erreger nachgewiesen werden.

In der Vergleichsgruppe 1 kam es in 28 Fällen zur Infektion mit bakteriellen, in 6 Fällen mit viralen und in 17 Fällen mit fungalen Erregern. Dabei handelte es sich bei 3 der 28 bakteriellen Infektionen um neue bzw. nach Verlegung aufgetretene Infektionen. In einem Fall wurde eine

Infektion mit Staphylokokkus epidermidis sowie E. coli diagnostiziert. Ein Patient entwickelte eine Weichteilinfektion und ein weiterer Patient eine Staphylokokkus epidermidis Infektion. Alle weiteren viralen sowie fungalen Infektionen traten bereits vor Verlegung auf die IMC-Einheit aus Station 21 im Universitätsklinikum Regensburg auf.

<b>Häufigkeit</b>	
Keine Infektionen	57
Bakteriell	26
Viral	7
Fungal	2
Bakteriell u. Viral	4
Viral u. Fungal	2
Erkrankung ohne KN	2

Tab. 29: Erregerart und Häufigkeit während der neutropenischen Phase nach SZT im Überblick (Gruppe 1) (p=0,01)

<b>Häufigkeit</b>	
Keine Infektionen	58
Bakteriell	18
Fungal	10
Viral	2
Bakteriell/Viral/Fungal	3
Bakteriell u. Fungal	3
Erkrankung ohne KN	3
Bakteriell u. EK ohne KN	2
Bakteriell u. Viral	1

Tab. 30: Erregerart und Häufigkeit während der neutropenischen Phase nach SZT im Überblick (Vergleichsgruppe 1) (p=0,01)

Detaillierte Resultate für Gruppe 1

<b>Erreger</b>	<b>(n) absolut</b>	<b>(%) relativ</b>	<b>(%) relativ</b>
<b>Bakterien Gruppe 1</b>	<b>30</b>	<b>60,0</b>	<b>100</b>
Staph. epidermidis	12	24,0	40
Weichteilinfektion (n.n. beschrieben)	5	10	16,7
Staph. Aureus	1	2,0	3,3
gram + Kokken (n.n. spezifiziert)	1	2,0	3,3
Streptokokkus viridans	3	6,0	10,0
Enterokokken	1	2,0	3,3
gram- Stäbchen (n.n. spezifiziert)	3	6,0	10,0
Akinetobacter	1	2,0	3,3
Proteus	1	2,0	3,3
Pseudomonas aeruginosa	1	2,0	3,3
E. coli	1	2,0	3,3
<b>Viren Gruppe 1</b>	<b>15</b>	<b>30,0</b>	<b>100</b>
HHV6	7	14	46,7
CMV	3	6,0	20,0
BK-Virus	2	4,0	13,3
Parvo-B19	1	2,0	6,7
Enterovirus	1	2,0	6,7
Parainfluenza	1	2,0	6,7
<b>Pilze Gruppe 1</b>	<b>3</b>	<b>6,0</b>	<b>100</b>
Candida (n.n. spezifiziert)	2	4,0	66,7
Aspergillus Species	1	2,0	33,3
<b>Erkrankungen ohne KN</b>	<b>2</b>	<b>4,0</b>	<b>100</b>
Pneumonie	2	4,0	100
<b>Σ</b>	<b>50</b>	<b>100</b>	

Tab. 31: Erreger und Häufigkeiten während der neutropenischen Phase nach SZT (Gruppe 1)

Detaillierte Resultate für Vergleichsgruppe 1

<b>Erreger</b>	<b>n (absolut)</b>	<b>n (relativ)</b>	<b>n (relativ)</b>
<b>Bakterien Vergleichsgruppe 1</b>	<b>28</b>	<b>50,0</b>	<b>100</b>
Staph. epidermidis	12	21,4	42,9
Weichteilinfektion (n.n. beschrieben)	2	3,6	7,1
gram + Kokken (n.n. spezifiziert)	1	1,8	3,6
koag. - Staphylokokken	1	1,8	3,6
Enterokokken	3	5,3	10,7
gram + Stäbchen (n.n. spezifiziert)	1	1,8	3,6
Strep. Oralis	1	1,8	3,6
E. coli	8	14,2	28,6
E. faecalis	1	1,8	3,6
<b>Viren Vergleichsgruppe 1</b>	<b>6</b>	<b>10,7</b>	<b>100</b>
CMV	2	3,6	33,3
HHV6	1	1,8	16,7
HSV 1	1	1,8	16,7
BK-Virus	1	1,8	16,7
Influenzavirus	1	1,8	16,7
<b>Pilze Vergleichsgruppe 1</b>	<b>17</b>	<b>30,4</b>	<b>100</b>
Pilzpneumonie (n.n. spezifiziert)	11	19,6	64,7
Aspergillus spezies	6	10,7	35,3
<b>Erkrankungen ohne KN</b>	<b>5</b>	<b>8,9</b>	<b>100</b>
V.a. ZVK-Inf.	2	3,6	40,0
V.a. Pilzinfektion	3	5,3	60
<b>Σ</b>	<b>56</b>	<b>100</b>	

Tab. 32: Erreger und Häufigkeiten während der neutropenischen Phase nach SZT (Vergleichsgruppe 1)

Bei 38 Patienten der Gruppe 1 wurde in der neutropenischen Phase Fieber unklarer Genese (FUO, „Fever of unknown origin“) diagnostiziert. In der Vergleichsgruppe lag die Zahl der Patienten mit Fieber unklarer Genese in der neutropenischen Phase bei 28.

Bei insgesamt 89 Patienten (89%) der Vergleichsgruppe 1 kam es nach Verlegung auf die IMC-Einheit zu keinen weiteren Infektionen. Hierbei wurden bei 10 Patienten (10%) Infektionen dokumentiert, welche zusätzlich mit Antibiotika bzw. Virostatika behandelt wurden. Bei einem von diesen 10 Patienten (10%) bestand bereits vor Verlegung auf die IMC-Einheit ein Verdacht auf Infektion, welcher aber nicht nachgewiesen werden konnte.

Bei einem weiteren Patienten wurde eine zusätzliche Infektion diagnostiziert, eine medikamentöse Therapie war jedoch nicht notwendig.

### 3.1.5 Reaktivierung des Cytomegalie-Virus

In Gruppe 1 kam es bei 14 Patienten, in der Vergleichsgruppe 1 bei 11 Patienten zur Reaktivierung des Cytomegalie-Virus ( $p=0,521$ ). Dabei traten bei beiden Gruppen die Reaktivierung in den ersten 100 Tagen nach Stammzelltransplantation auf.

	CMV-Reaktivierung	
	nein	ja
Gruppe 1	86	14
Vergleichsgruppe 1	89	11

Tab. 33: Häufigkeit der CMV-Reaktivierung im Vergleich

6 der 14 Patienten (42,6%) hatten zum Zeitpunkt der SZT einen positiven CMV-Serostatus. Auch der entsprechende Spender war CMV-positiv. Bei weiteren 6 Patienten (42,6%) war der CMV-Serostatus positiv, der Spender jedoch negativ. Ein Patient (7,1%) dagegen war CMV negativ und der Spender CMV positiv. Bei einem Patienten (7,1%) war es nicht möglich den CMV-Status sowie die des Spenders zu eruieren.

Detaillierte Resultate für Gruppe 1

Zeitpunkt		CMV-Status	
		Empfänger	Spender
Patient 1	d 18	positiv	positiv
Patient 2	d 49	negativ	positiv
Patient 3	d 34	positiv	negativ
Patient 4	d 12	positiv	positiv
Patient 5	d 77	positiv	negativ
Patient 6	d 12	keine Angaben	keine Angaben
Patient 7	d 34	positiv	positiv
Patient 8	d 14	positiv	positiv
Patient 9	d 42	positiv	positiv
Patient 10	d 20	positiv	negativ
Patient 11	d 47	positiv	negativ
Patient 12	d 16 und d 67	positiv	negativ
Patient 13	d 20	positiv	positiv
Patient 14	d 31	positiv	negativ

Tab. 34: Überblick über Zeitpunkt der CMV-Reaktivierung sowie Status des Empfängers und Spenders zum Zeitpunkt der SZT (Gruppe 1)

Bei 86 Patienten der Gruppe 1 kam es nicht zu einer Reaktivierung des Cytomegalie-Virus. Dabei war die Konstellation des CMV-Serostatus für Empfänger und Spender wie folgt:

			CMV-Status	
			Empfänger	Spender
	(%) absolut	(%) relativ		
45 Patienten	45	52,3	negativ	negativ
19 Patienten	19	22,1	positiv	positiv
16 Patienten	16	18,6	negativ	positiv
5 Patienten	5	5,8	positiv	negativ
1 Patient	1	1,2	keine Angaben	keine Angaben

Tab. 35: CMV-Spender/Empfänger Konstellation ohne CMV-Reaktivierung (Gruppe 1)

#### Detaillierte Resultate für Vergleichsgruppe 1

Bei 6 der 11 Patienten (54, 5%) der Vergleichsgruppe 1 war der CMV-Status zum Zeitpunkt der Transplantation positiv. Auch der Spender war CMV-positiv.

Die übrigen 5 Patienten (45, 5%) waren CMV-positiv und der Spender CMV-negativ.

Zeitpunkt		CMV-Status	
		Empfänger	Spender
Patient 1	d 5	positiv	positiv
Patient 2	d 47	positiv	negativ
Patient 3	d 53	positiv	negativ
Patient 4	d 26	positiv	negativ
Patient 5	d 25	positiv	negativ
Patient 6	d 55	positiv	negativ
Patient 7	d 13	positiv	positiv
Patient 8	d 36	positiv	positiv
Patient 9	d 57	positiv	positiv

Patient 10	d 36	positiv	positiv
Patient 11	d 50	positiv	positiv

Tab. 36: Überblick über Zeitpunkt der CMV-Reaktivierung sowie Status des Empfängers und Spenders zum Zeitpunkt der SZT (Vergleichsgruppe 1)

In der Vergleichsgruppe 1 kam es bei 89 Patienten zu keiner Reaktivierung des Cytomegalievirus. Dabei war die Konstellation des CMV-Serostatus für Empfänger und Spender wie folgt:

			CMV-Status	
			Empfänger	Spender
	(%) absolut	(%) relativ		
37 Patienten	37	41,6	negativ	negativ
24 Patienten	24	27,0	positiv	positiv
16 Patienten	16	18,0	positiv	negativ
12 Patienten	12	13,5	negativ	positiv

Tab. 37: CMV-Spender/Empfänger Konstellation ohne CMV-Reaktivierung (Vergleichsgruppe 1)

## 3.2 Autolog transplantierte Patienten im Vergleich

---

Diese Studie stellt auch eine retrospektive Analyse von insgesamt 100 autolog transplantierten Myelompatienten dar, die ebenso in zwei Gruppen eingeteilt wurden.

Bei allen Patienten wurden retrospektiv Datensätze aus entsprechenden Arztbriefen entnommen.

### 3.2.1 Gesamtaufenthalt

Der Gesamtaufenthalt umfasst den Zeitraum vom Tag der SZT bis zur Entlassung aus der IMC-Einheit.

	<b>Gruppe 2</b>	<b>Vergleichsgruppe 2</b>
<b>Mittelwert</b>	14 Tage	13 Tage
<b>Standardfehler Mittelwert</b>	0,288	0,395

Tab. 38: Gesamtaufenthaltsdauer im Vergleich

Der Median für die Aufenthaltsdauer Gruppe 2 liegt bei 14 Tagen, bei der Vergleichsgruppe 2 bei 13 Tagen, ( $p < 0,329$ ).

## Gesamtaufenthaltsdauer für Gruppe 2

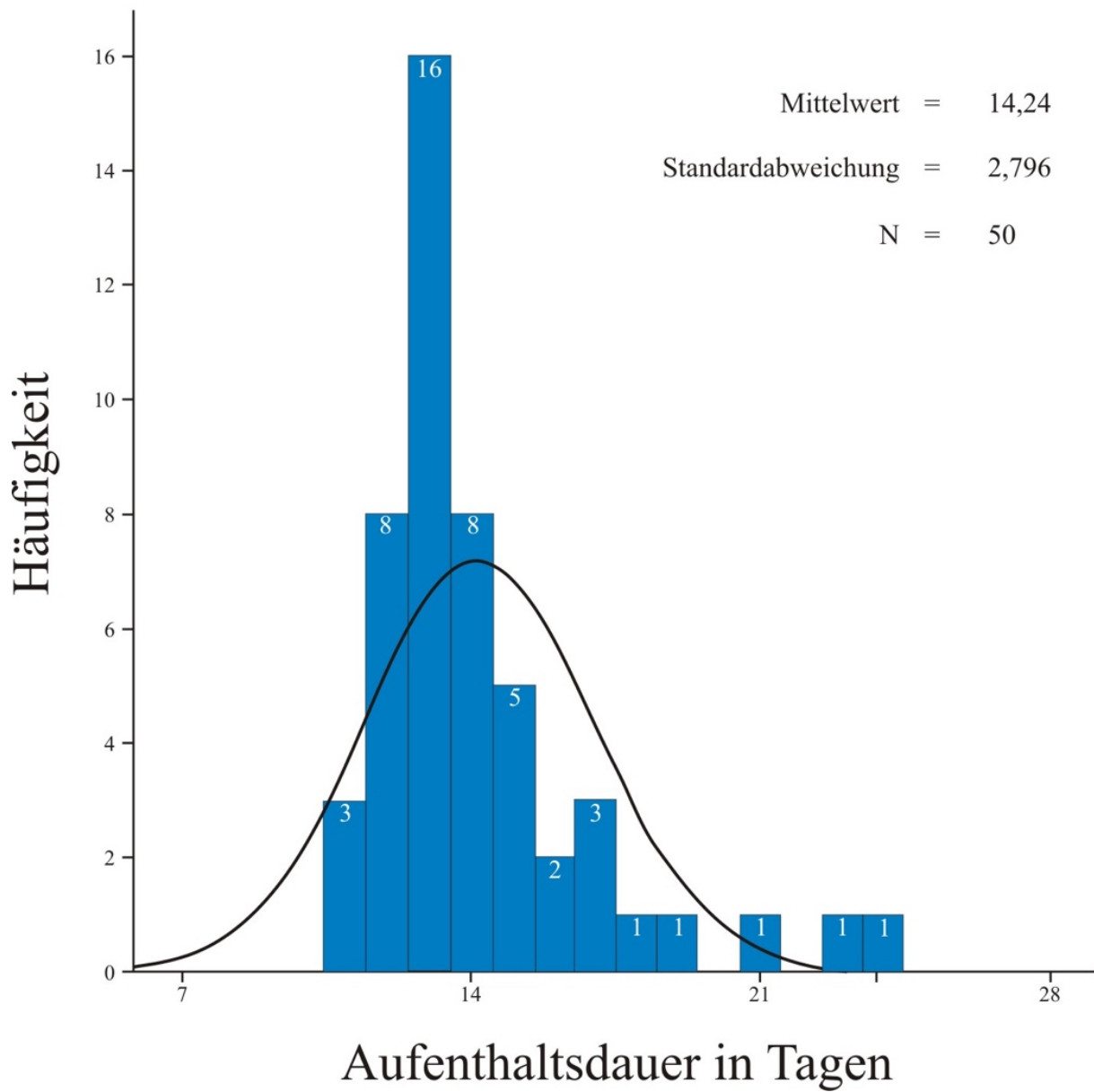


Abb. 13: Verteilung der Aufenthaltsdauer autolog transplantierte Patienten vor Einführung der IMC-Einheit

## Gesamtaufenthaltsdauer für Vergleichsgruppe 2

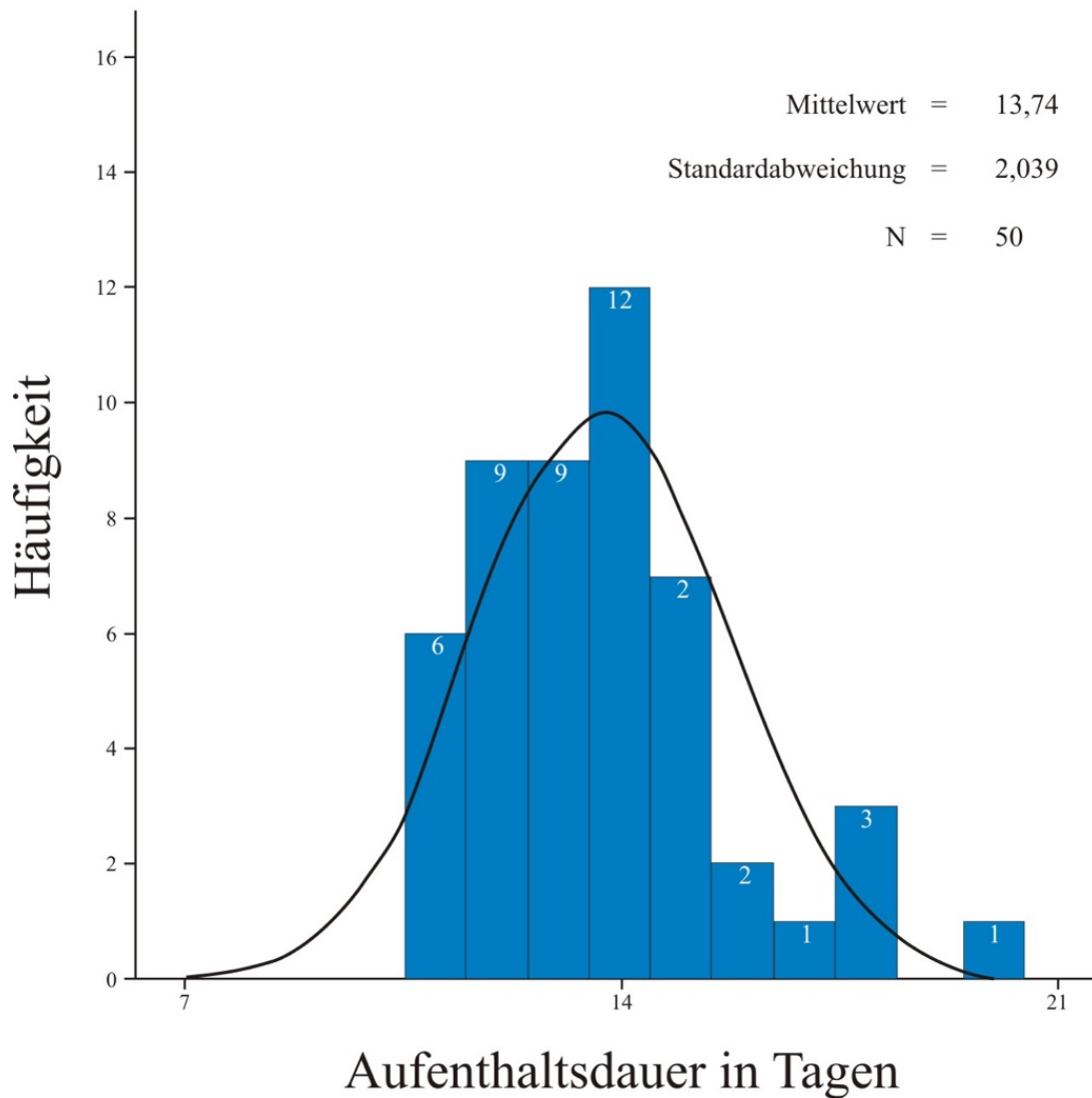


Abb. 14: Verteilung der Aufenthaltsdauer autolog transplantierter Patienten nach Einführung der IMC-Einheit

### 3.2.2 Engraftment

Während in Gruppe 2 nur bei 4 von 50 Patienten der Zeitpunkt des Engraftment eruiert werden konnte, war dies in der Vergleichsgruppe bei allen Patienten möglich. Als Engraftment wird die Regenerationsphase nach SZT bezeichnet. In dieser Phase wachsen die übertragenen Stammzellen im Knochenmark des Patienten an und beginnen neue Blutzellen zu bilden. Dabei kommt es zum Anstieg der Leukozyten und der Patient erholt sich u.a. rascher von Infektionen, die in der neutropenischen Phase auftreten.

#### Detaillierte Ergebnisse für Gruppe 2

● 11 Tage ● 12 Tage ● 16 Tage ● keine Angaben

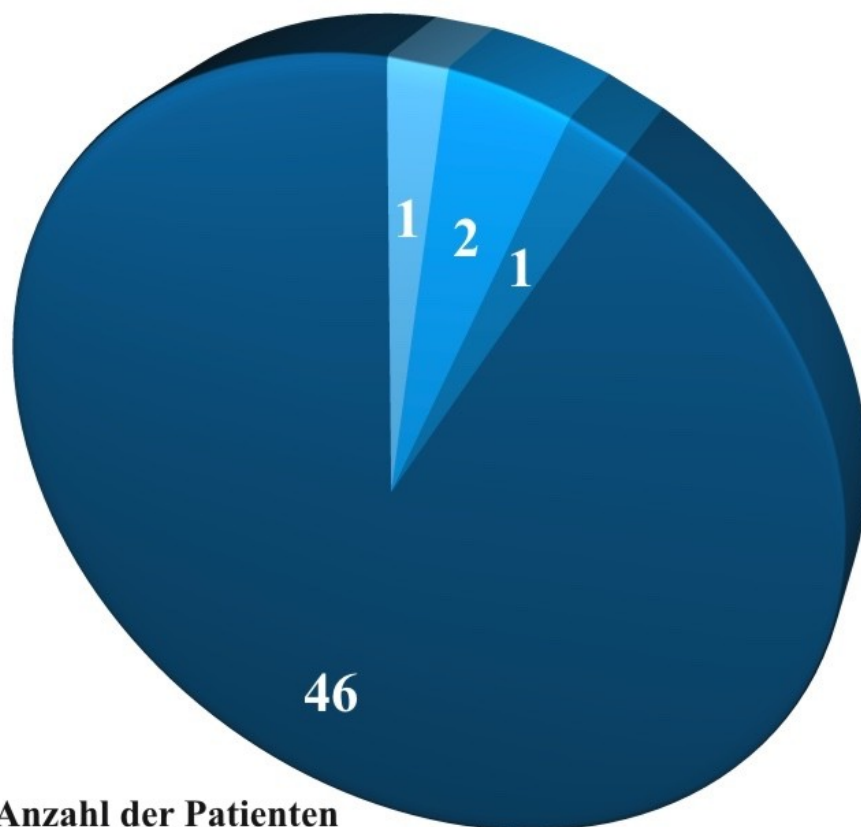


Abb. 15: Engraftment für Gruppe 2

Da bei 46 Patienten der Gruppe 2 es nicht möglich war die Aplasiedauer zu eruiern, konnte eine Darstellung wie in Tab. 39 nicht durchgeführt werden.

Detaillierte Ergebnisse für Vergleichsgruppe 2

● 10 Tage  
 ● 11 Tage  
 ● 12 Tage  
 ● 13 Tage  
 ● 14 Tage  
 ● 15 Tage

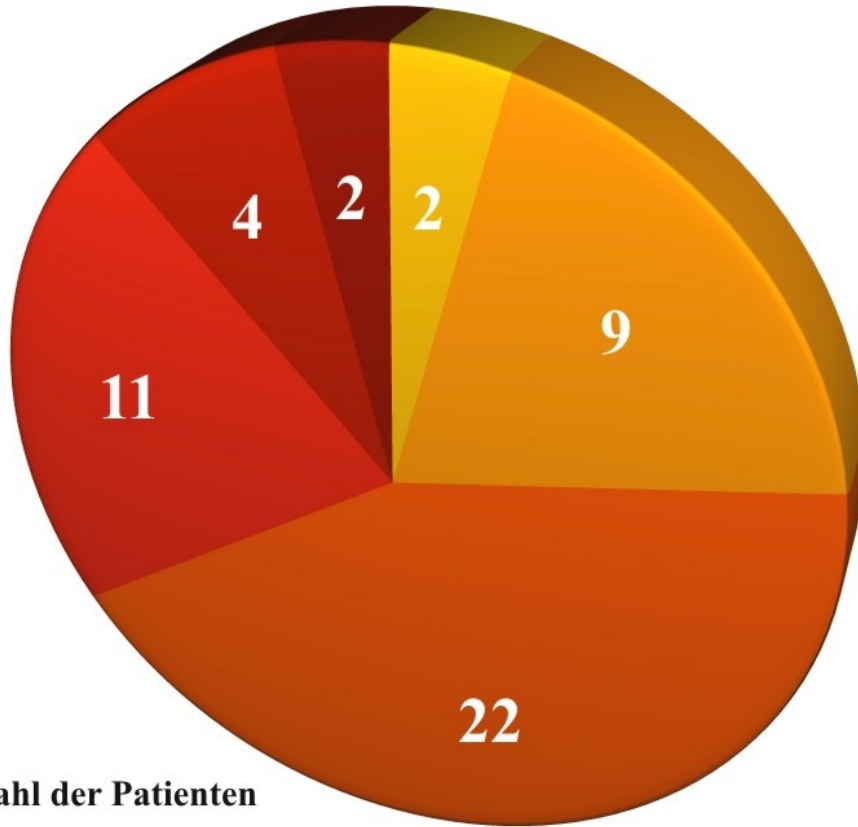


Abb. 16: Engraftment für Vergleichsgruppe 2

Der sogenannte Leukozyten-Take war im Durchschnitt an Tag 11 erreicht. Bei zwei Patienten war diese schon an Tag 9, bei weiteren 2 Patienten wiederum an Tag 15 erreicht.

Mittelwert	Median	Minimum	Maximum
Tag 11	Tag 11	Tag 9	Tag 15

Tab. 39: Engraftment im Überblick

### 3.2.3 Infektionen und Fever of unknown origin (FUO)

#### Detaillierte Resultate für Gruppe 2

Nach erfolgter Stammzelltransplantation traten während der neutropenischen Phase in Gruppe 2 bei 15 Patienten Infektionen auf. Bei weiteren 11 Patienten (22%) kam es zu einem unklaren Infekt ohne Keimnachweis. Dabei hatten 10 dieser 11 Patienten (90,9%) Fieber unklarer Genese („Fever of unknown origin“, FUO).

In Gruppe 2 kam es in 2 Fällen (13,3%) zur Infektion mit bakteriellen und in 5 Fällen (33,3%) zur Infektion mit viralen Erregern. In 8 Fällen (53,3%) handelte es sich um Erkrankungen ohne Keimnachweis.

	<b>Art der Infektionen</b>			
	Bakteriell	Viral	EK ohne KN	bakteriell u. EK ohne KN
Gruppe 2	2	5	8	0
Vergleichsgruppe 2	5	2	4	2

Tab. 40: Überblick Art der Erreger sowie Häufigkeiten im Vergleich (p=0,202)

<b>Erreger</b>	<b>(n) absolut</b>	<b>(%) relativ</b>	<b>(%) relativ*</b>
<b>Bakterien Gruppe 2</b>	<b>2</b>	<b>13,3</b>	<b>100</b>
Gram + Kokken (n.n. spezifiziert)	1	6,7	50
Clostridium difficile	1	6,7	50
<b>Viren Gruppe 2</b>	<b>5</b>	<b>33,3</b>	<b>100</b>
HSV (n.n. spezifiziert)	3	20	60
Herpes stomatitis	2	13,3	40
<b>Erkrankungen ohne KN</b>	<b>8</b>	<b>53,3</b>	<b>100</b>
Mukositis (n.n. bezeichnet)	7	46,7	87,5
Pneumonie ohne KN	1	6,7	12,5
<b>Σ</b>	<b>15</b>	<b>100</b>	

Tab. 41: Erreger und Häufigkeiten während der neutropenischen Phase nach SZT (Gruppe 2)

## Detaillierte Resultate für Vergleichsgruppe 2

In der Vergleichsgruppe 2 erkrankten 13 Patienten (26%) während der neutropenischen Phase an Infektionen. Dabei handelte es sich in sieben Fällen um bakterielle, in zwei Fällen um virale und in 6 Fällen um Erkrankungen ohne Keimnachweis. Bei einigen Patienten der Vergleichsgruppe 2 konnten gleichzeitig verschiedene Erreger nachgewiesen werden.

19 weitere Patienten (38%) erlitten einen unklaren Infekt ohne Keimnachweis. 11 dieser 19 Patienten (57,9%) hatten zudem Fieber unklarer Genese.

Erreger	(n) absolut	(%) relativ	(%) relativ*
<b>Bakterien Vergleichsgruppe 2</b>	<b>7</b>	<b>46,7</b>	<b>100</b>
Staphylokokkus epidermidis	3	20,0	42,9
koag. – Staphylokokken (n.n. spezifiziert)	1	6,7	14,3
Streptokokkus oralis	1	6,7	14,3
Streptokokkus mitis	1	6,7	14,3
Enterokokken	1	6,7	14,3
<b>Viren Vergleichsgruppe 2</b>	<b>2</b>	<b>13,3</b>	<b>100</b>
HSV (n.n. spezifiziert)	1	6,7	50
Enterovirus	1	6,7	50
<b>Erkrankungen ohne KN</b>	<b>6</b>	<b>40,0</b>	<b>100</b>
Mukositis	4	26,7	66,67
Pilzpneumonie ohne KN	2	13,3	33,3
<b>Σ</b>	<b>15</b>	<b>100</b>	

Tab. 42: Erreger und Häufigkeiten während der neutropenischen Phase nach SZT (Vergleichsgruppe 2)

### 3.3 Patientenbefragung

---

#### Auswertung der Fragebögen

Im Zeitraum zwischen Oktober 2013 und November 2015 wurden insgesamt 74 ausgefüllte Fragebögen am ersten ambulanten Wiedervorstellungstermin abgegeben. Dieser wurde am Entlassungstag (IMC-Einheit) den Patienten ausgehändigt. Aus Übersichtsgründen wurde der Fragebogen in 10 Abschnitte unterteilt.

1. Sozialdemographische Daten
2. Aufenthalt, Gesundheitszustand, Beurteilung Gesamtaufenthalt
3. Patientenzimmer im Vergleich
4. Mahlzeiten im Vergleich
5. Pflegepersonal im Vergleich
6. Ärzte im Vergleich
7. Behandlung im Vergleich
8. Psychisches Wohlbefinden im Vergleich
9. generelle Lebensqualität (QLQ-C15)
10. subjektive Lebensqualität (SF-36)

Die Auswertungen der einzelnen Abschnitte können folgenden Tabellen entnommen werden. Alle Fragen wurden deskriptiv ausgewertet.

### 3.3.1 Sozialdemographische Daten

<b>Geschlecht</b>	<b>Anzahl Patienten (%)</b>
männlich	44 (58)
weiblich	31 (41,9)
<b>Alter</b>	
21-30 Jahre	2 (2,7)
31-40 Jahre	7 (9,5)
41-50 Jahre	9 (12,2)
51-60 Jahre	37 (50,0)
61-70 Jahre	19 (25,7)
<b>Familienstand</b>	
ledig	11 (14,9)
verheiratet	53 (71,6)
geschieden	4 (5,4)
verwitwet	6 (8,1)
<b>Kinder</b>	
ja	57 (77)
nein	17 (23)
<b>Versicherung</b>	
privat	11 (14,9%)
gesetzlich	62 (83,8%)
andere	1 (1,4%)
<b>Schulabschluss</b>	
Hauptschule	33 (44,6)
Mittlerer Reife	21 (28,4)
Abitur	7 (9,5)
Hochschulabschluss	4 (5,4)

Fachhochschulreife	6 (8,1)
kein Abschluss	3 (4,1)
<b>berufliche Situation</b>	
arbeitsunfähig aber in Arbeitsverhältnis	34 (45,9)
arbeitslos	4 (5,4)
in Ausbildung	1 (1,4)
selbstständig	10 (13,5)
Rentner	24 (32,4)

Tab. 43: Sozialdemographische Daten

### 3.3.2 Anzahl der Aufenthalte, Beurteilung Gesundheitszustand und Gesamtaufenthalt

<b>Anzahl Patienten (%)</b>	
<b>Anzahl Aufenthalt auf Station 21</b>	
1. Aufenthalt	26 (35,1)
2. Aufenthalt	21 (28,4)
3. Aufenthalt	16 (21,6)
4. Aufenthalt	10 (13,5)
keine Angaben	1 (1,4)
<b>Anzahl Aufenthalt IMC-Einheit</b>	
1. Aufenthalt	45 (60,8)
2. Aufenthalt	13 (17,6)
3. Aufenthalt	6 (8,1)
4. Aufenthalt	2 (2,7)
keine Angaben	8 (10,8)
<b>Gesundheitszustand bei Aufnahme</b>	
sehr schlecht	13 (17,6)
schlecht	13 (17,6)
es ging	23 (31,1)
recht gut	24 (32,4)
keine Angaben	1 (1,4)
<b>Gesundheitszustand vor Entlassung</b>	
ausgezeichnet	1 (1,4)
sehr gut	6 (8,1)
gut	52 (70,3)
weniger gut	14 (18,9)
schlecht	1 (1,4)

<b>Beurteilung Gesamtaufenthalt</b>	
hervorragend	9 (12,2)
gut	54 (73,0)
teils teils	11 (14,9)
schlecht	0 (0)

Tab. 44: Angaben zum Aufenthalt, Gesundheitsstatus sowie Gesamtaufenthalt

### 3.3.3 Patientenzufriedenheit im Vergleich

#### 3.3.3.1 Patientenzimmer

Uniklinikum Regensburg			IMC-Einheit	
		Anzahl (%)		Anzahl (%)
<b>Wie empfanden Sie Ihr Zimmer?</b>	hervorragend	8 (10,8)	hervorragend	16 (21,6)
	gut	49 (66,2)	gut	50 (67,6)
	teils teils	14 (18,9)	teils teils	7 (9,5)
	schlecht	2 (2,7)	schlecht	—
	keine Angaben	1 (1,4)	keine Angaben	1 (1,4)
<b>War Ihr Zimmer immer sauber und hygienisch?</b>	ja immer	71 (95,9)	ja immer	71 (95,9)
	nicht immer	3 (4,1)	nicht immer	3 (4,1)
	nur nach Aufforderung	—	nur nach Aufforderung	—
	nein gar nicht	—	nein gar nicht	—
<b>Mussten Sie lange warten, bis Sie Ihr Zimmer beziehen konnten?</b>	nein	68 (91,9)	nein	74 (100)
	ja eindeutig	3 (4,1)	ja eindeutig	—
	ja ziemlich	3 (4,1)	ja ziemlich	—

<b>Wie empfanden Sie Ihre Aussicht aus Ihrem Zimmer?</b>	entspannend	16 (21,6)	entspannend	38 (51,4)
	beruhigend	45 (60,8)	beruhigend	31 (41,9)
	interessiert mich nicht	10 (13,5)	interessiert mich nicht	4 (5,4)
	keine Angaben	3 (4,1)	keine Angaben	1 (1,4)
<b>Fanden Sie Ihr Zimmer zu dunkel?</b>	nein überhaupt nicht	71 (95,9)	nein überhaupt nicht	67 (90,5)
	manchmal		manchmal	
	ja immer	2 (2,7)	ja immer	6 (8,1)
		1 (1,4)		1 (1,4)
<b>Fanden Sie die Einrichtung Ihres Zimmers wichtig für den Fortschritt Ihrer Genesung?</b>	ja auf jeden Fall	58 (78,4)	ja auf jeden Fall	60 (81,1)
	interessiert mich nicht	9 (12,2)	interessiert mich nicht	9 (12,2)
	keine Angaben	7 (9,5)	keine Angaben	5 (6,8)
<b>Fanden Sie Ihr Zimmer zu klein?</b>	nein	62 (83,8)	nein	73 (98,6)
	ja	12 (16,2)	ja	1 (1,4)

Tab. 45: Patientenzufriedenheit bzgl. Patientenzimmer

„—“: keiner der Befragten kreuzte diese Antwortmöglichkeit an

### 3.3.3.2 Versorgung

Uniklinikum Regensburg			IMC-Einheit	
		Anzahl (%)		Anzahl (%)
<b>Haben Ihnen die Mahlzeiten geschmeckt?</b>	<b>ja immer</b>	<b>15 (20,3)</b>	<b>ja immer</b>	<b>51 (68,9)</b>
	<b>ja manchmal</b>	<b>41 (55,4)</b>	<b>ja manchmal</b>	<b>22 (29,7)</b>
	<b>nein nie</b>	<b>17 (23)</b>	<b>nein nie</b>	<b>—</b>
	<b>keine Angaben</b>	<b>1 (1,4)</b>	<b>keine Angaben</b>	<b>1 (1,4)</b>
<b>Wurden Sie während der Essenszeit durch andere Untersuchungen gestört?</b>	nein nie	45 (60,8)	nein nie	67 (90,5)
	ja manchmal	28 (37,8)	ja manchmal	6 (8,1)
	ja immer	1 (1,4)	ja immer	1 (1,4)
<b>Wurde Ihr Essen ansprechend serviert?</b>	ja immer	33 (44,6)	ja immer	50 (67,6)
	meistens	29 (39,2)	meistens	17 (23)
	manchmal	3 (4,1)	manchmal	4 (5,4)
	nie	4 (5,4)	nie	1 (1,4)
	selten	4 (5,4)	selten	—
	keine Angaben	1 (1,4)	keine Angaben	2 (2,7)

Tab. 46: Patientenzufriedenheit bzgl. Versorgung

„—“: keiner der Befragten kreuzte diese Antwortmöglichkeit an

### 3.3.3.3 Pflegepersonal

Uniklinikum Regensburg			IMC-Einheit	
		Anzahl (%)		Anzahl (%)
<b>Wie wurden Sie vom Pflegepersonal aufgenommen?</b>	<b>hervorragend</b>	<b>48 (64,9)</b>	<b>hervorragend</b>	<b>58 (78,4)</b>
	<b>gut</b>	<b>26 (35,1)</b>	<b>gut</b>	<b>16 (21,6)</b>
	<b>teils teils</b>	—	<b>teils teils</b>	—
	<b>schlecht</b>	—	<b>schlecht</b>	—
<b>War bei dringender Hilfe eine Pflegekraft aufzufinden?</b>	ja immer	65 (87,8)	ja immer	70 (94,6)
	meistens	8 (10,8)	meistens	3 (4,1)
	teils teils	1 (1,4)	teils teils	—
	nein	—	nein	—
			keine Angaben	1 (1,4)
<b>Wie wurden Sie vom Pflegepersonal informiert?</b>	hervorragend	44 (59,5)	hervorragend	46 (62,2)
	gut	30 (40,5)	gut	27 (36,5)
	teils teils	—	teils teils	1 (1,4)
	schlecht	—	schlecht	—
<b>Wie würden Sie das Pflegepersonal einstufen?</b>	hervorragend	54 (73)	hervorragend	55 (74,3)
	gut	18 (24,3)	gut	18 (24,3)
	teils teils	2 (2,7)	teils teils	1 (1,4)
	schlecht	—	schlecht	—

Tab. 47: Patientenzufriedenheit bzgl. Pflegepersonal

„—“: keiner der Befragten kreuzte diese Antwortmöglichkeit an

### 3.3.3.4 Ärzte

Uniklinikum Regensburg			IMC-Einheit	
		Anzahl (%)		Anzahl (%)
<b>Wie gut wurden Sie vom ärztlichen Personal informiert?</b>	<b>hervorragend</b>	<b>45 (60,6)</b>	<b>hervorragend</b>	<b>48 (64,9)</b>
	<b>gut</b>	<b>28 (37,8)</b>	<b>gut</b>	<b>24 (32,4)</b>
	<b>teils teils</b>	<b>1 (1,4)</b>	<b>teils teils</b>	<b>2 (2,7)</b>
	<b>schlecht</b>	<b>—</b>	<b>schlecht</b>	<b>—</b>
<b>Wie würden Sie das ärztliche Team einstufen?</b>	hervorragend	55 (74,3)	hervorragend	56 (75,7)
	gut	18 (24,3)	gut	18 (24,3)
	teils teils	1 (1,4)	teils teils	—
	schlecht	—	schlecht	—
<b>Wurden Sie bei Fragen vom ärztlichen Personal ausreichend informiert?</b>	ja immer	66 (89,2)	ja immer	69 (93,2)
	meistens	8 (10,8)	meistens	4 (5,4)
	teils teils	—	teils teils	1 (1,4)
	nein	—	nein	—
<b>Wurden Sie bei Ängsten(...), vom ärztlichen Personal ausreichend informiert?</b>	ja immer	68 (91,9)	ja immer	69 (93,2)
	meistens	5 (6,8)	meistens	4 (5,4)
	teils teils	—	teils teils	—

	nein keine Angaben	— 1 (1,4)	nein keine Angaben	— 1 (1,4)
--	-----------------------	--------------	-----------------------	--------------

Tab. 48: Patientenzufriedenheit bzgl. ärztliches Personal

„—“: keiner der Befragten kreuzte diese Antwortmöglichkeit an

### 3.3.3.5 Medizinische Versorgung

Uniklinikum Regensburg			IMC-Einheit	
		Anzahl (%)		Anzahl (%)
<b>Konnten Sie bei Behandlungen mitbestimmen?</b>	<b>ja immer</b>	<b>33 (44,6)</b>	<b>ja immer</b>	<b>38 (51,4)</b>
	<b>nein ich wollte nicht mitbestimmen</b>	<b>20 (27)</b>	<b>nein ich wollte nicht mitbestimmen</b>	<b>19 (25,7)</b>
	<b>einigermaßen</b>		<b>einigermaßen</b>	
	<b>keine Angaben</b>	<b>19 (25,7)</b>	<b>keine Angaben</b>	<b>14 (18,9)</b>
		<b>2 (2,7)</b>		<b>3 (4,1)</b>
<b>Respektvolle Behandlung hinsichtlich:</b>				
<b>Untersuchung</b>	ja immer	71 (98,6)	ja immer	73 (98,6)
	meistens	2 (2,7)	meistens	1 (1,4)
	teils teils	1 (1,4)	teils teils	—
	nein	—	nein	—
<b>Körperpflege</b>	ja immer	67 (90,5)	ja immer	72 (97,3)

<b>Gespräche</b>	meistens	4 (5,4)	meistens	—
	teils teils	1 (1,4)	teils teils	—
	nein	—	nein	—
			keine Angaben	1 (1,4)
	ja immer	68 (91,9)	ja immer	71 (95,9)
	meistens	5 (6,8)	meistens	2 (2,7)
	teils teils	—	teils teils	—
	nein	—	nein	—
	keine Angaben	1 (1,4)	keine Angaben	1 (1,4)
	<b>Wurden Sie immer rechtzeitig darauf hingewiesen, welche Untersuchungen am jeweiligen Tag folgen werden?</b>			
ja immer	50 (67,6)	ja immer	67 (90,5)	
meistens	22 (29,7)	meistens	4 (5,4)	
teils teils	1 (1,4)	teils teils	—	
nein	1(1,4)	nein	—	
		keine Angaben	3 (4,1)	

Tab. 49: Patientenzufriedenheit bzgl. medizinische Versorgung

„—“: keiner der Befragten kreuzte diese Antwortmöglichkeit an

### 3.3.3.6 Psychisches Wohlbefinden

Uniklinikum Regensburg			IMC-Einheit	
		Anzahl (%)		Anzahl (%)
<b>Gibt es etwas, was Sie</b>				
<b>unabhängig von der jetzigen KH stark belastet?</b>	<b>nein</b>	<b>61 (82,4)</b>	<b>nein</b>	<b>62 (83,8)</b>
	<b>ja</b>	<b>12 (16,2)</b>	<b>ja</b>	<b>10 (13,5)</b>
	<b>keine Angaben</b>	<b>1 (1,4)</b>	<b>keine Angaben</b>	<b>2 (2,7)</b>
<b>Haben Sie jmd., mit dem Sie über Ihre Sorgen und Ängste sprechen können?</b>	ja immer	61 (82,4)	ja immer	62 (83,8)
	manchmal	8 (10,8)	manchmal	7 (9,5)
	selten	1 (1,4)	selten	—
	nie	—	nie	—
	brauche ich nicht	3 (4,1)	brauche ich nicht	4 (5,4)
	keine Angaben	1 (1,4)	keine Angaben	1 (1,4)
<b>Ist jmd. in der Familie durch den KH-Aufenthalt besonders belastet?</b>	überhaupt nicht	9 (12,2)	überhaupt nicht	9 (12,2)
	etwas	27 (36,5)	etwas	30 (40,5)
	mäßig	9 (12,2)	mäßig	10 (13,5)
	ziemlich	16 (21,6)	ziemlich	13 (17,6)
	sehr	11 (14,9)	sehr	10 (13,5)
	keine Angaben	2 (2,7)	keine Angaben	2 (2,7)

<b>Konnten Sie innerlich tagsüber zur Ruhe kommen?</b>	immer	20 (27)	immer	36 (48,6)
	meistens	35 (47,3)	meistens	27 (36,5)
	ziemlich oft	3 (4,1)	ziemlich oft	4 (5,4)
	manchmal	8 (10,8)	manchmal	3 (4,1)
	selten	4 (5,4)	selten	2 (2,7)
	nie	2 (2,7)	nie	—
	keine Angaben.	2 (2,7)	keine Angaben	2 (2,7)
<b>Haben Sie Schmerzen?</b>	nein	46 (62,2)	nein	48 (64,9)
	sehr leicht	3 (4,1)	sehr leicht	4 (5,4)
	leicht	10 (13,5)	leicht	10 (13,5)
	mäßig	9 (12,2)	mäßig	7 (9,5)
	stark	3 (4,1)	stark	1 (1,4)
	sehr stark	—	sehr stark	—
	keine Angaben	3 (4,1)	keine Angaben	4 (5,4)
<b>Haben Sie Schlafstörungen?</b>	immer	2 (2,7)	immer	2 (2,7)
	meistens	6 (8,1)	meistens	5 (6,8)
	ziemlich oft	8 (10,8)	ziemlich oft	6 (8,1)
	manchmal	21 (28,4)	manchmal	23 (31,1)
	selten	23 (31,1)	selten	12 (31,1)
	nie	13 (17,6)	nie	14 (18,9)
	keine Angaben	1 (1,4)	keine Angaben	1 (1,4)

<b>Sind Sie angespannt und nervös?</b>	immer	1 (1,4)	immer	—
	meistens	4 (5,4)	meistens	3 (4,1)
	ziemlich oft	1 (1,4)	ziemlich oft	2 (2,7)
	manchmal	25 (33,8)	manchmal	20 (27)
	selten	29 (39,2)	selten	34 (45,9)
	nie	13 (17,6)	nie	14 (18,9)
	keine Angaben	1 (1,4)	keine Angaben	1 (1,4)
<b>Fühlen Sie sich traurig?</b>	immer	—	immer	—
	meistens	1 (1,4)	meistens	—
	ziemlich oft	4 (5,4)	ziemlich oft	1 (1,4)
	manchmal	29 (39,2)	manchmal	25 (33,8)
	selten	25 (33,8)	selten	31 (41,9)
	nie	14 (18,9)	nie	16 (21,6)
	keine Angaben	1 (1,4)	keine Angaben	1 (1,4)
<b>Haben Sie psychologische Unterstützung angenommen?</b>	ja	37 (50)	ja	9 (12,2)
	nein	11 (14,9)	nein	27 (36,5)
	brauche ich nicht	21 (28,4)	brauche ich nicht	31 (41,9)
	keine Angaben	5 (6,8)	keine Angaben	7 (9,5)

Tab. 50: Psychisches Wohlbefinden

„—“: keiner der Befragten kreuzte diese Antwortmöglichkeit an

Die Zahlen vor den Klammern entsprechen den Häufigkeiten, wie oft einzelne Antwortmöglichkeiten angekreuzt wurden. Die Werte in Klammern stellen den entsprechenden Prozentsatz dar. Die am häufigsten angekreuzten Antwortmöglichkeiten wurden schwarz markiert hervorgehoben.

### 3.3.4 Lebensqualität

#### 3.3.4.1 Generelle Lebensqualität

	überhaupt nicht	wenig	mäßig	sehr	keine Angaben
Bereitet es Ihnen Schwierigkeiten sich körperlich anzustrengen?	5 (6,8)	11 (14,9)	<b>33 (44,6)</b>	23 (31,1)	2 (2,7)
Bereitet es Ihnen Schwierigkeiten, einen längeren Spaziergang zu machen?	14 (18,9)	20 (27)	<b>26 (35,1)</b>	12 (16,2)	2 (2,7)
Bereitet es Ihnen Schwierigkeiten, eine kurze Strecke außer Haus zu gehen?	<b>28 (37,8)</b>	<b>28 (37,8)</b>	13 (17,6)	2 (2,7)	3 (4,1)
Müssen Sie tagsüber im Bett liegen oder in einem Sessel sitzen?	<b>25 (33,8)</b>	20 (27)	23 (31,1)	4 (5,4)	2 (2,7)
Brauchen Sie Hilfe beim Essen, Anziehen, Waschen oder Benutzen der Toilette?	<b>66 (89,2)</b>	4 (5,4)	1 (1,4)	1 (1,4)	2 (2,7)

<b>Während der letzten Woche:</b>					
Waren Sie bei Ihrer Arbeit oder bei anderen tagtäglichen Beschäftigungen eingeschränkt?	16 (21,6)	17 (23)	11 (14,9)	<b>20 (27)</b>	10 (13,5)
Waren Sie bei Ihren Hobbys oder anderen Freizeitbeschäftigungen eingeschränkt?	13 (17,6)	17 (23)	10 (13,5)	<b>24 (32,4)</b>	10 (13,5)
Waren Sie kurzatmig?	<b>30 (40,5)</b>	18 (24,3)	15 (20,3)	7 (9,5)	4 (5,4)
Hatten Sie Schmerzen?	<b>38 (51,4)</b>	18 (24,3)	9 (12,2)	5 (6,8)	4 (5,4)
Mussten Sie sich ausruhen?	8 (10,8)	23 (31,1)	<b>28 (37,8)</b>	11 (14,9)	4 (5,4)
Hatten Sie Schlafstörungen?	23 (31,1)	<b>28 (37,8)</b>	15 (20,3)	5 (6,8)	3 (4,1)
Fühlten Sie sich schwach?	13 (17,6)	22 (29,7)	<b>23 (31,1)</b>	13 (17,6)	3 (4,1)
Hatten Sie Appetitmangel?	<b>29 (39,2)</b>	11 (14,9)	18 (24,3)	13 (17,6)	3 (4,1)
War Ihnen übel?	<b>35 (47,3)</b>	21 (28,4)	10 (13,5)	5 (6,8)	3 (4,1)
Haben Sie erbrochen?	<b>55 (74,3)</b>	9 (12,2)	4 (5,4)	3 (4,1)	3 (4,1)

Tab. 51: Generelle Lebensqualität (Fragen aus dem QLQ-C30-Fragebogen)

### 3.3.4.2 Subjektive Lebensqualität

Wie oft waren Sie in der vergangenen Woche...	immer	meistens	ziemlich oft	manchmal	selten	nie	keine Angaben
voller Schwung	4 (5,4)	9 (12,2)	18 (24,3)	<b>23 (31,1)</b>	15 (20,3)	3 (4,1)	2 (2,7)
sehr nervös	—	1 (1,4)	5 (6,8)	11 (14,9)	<b>31 (41,9)</b>	24 (32,4)	2 (2,7)
niedergeschlagen	—	—	5 (6,8)	10 (13,5)	26 (35,1)	<b>31 (41,9)</b>	2 (2,7)
ruhig und gelassen	7 (9,5)	31 (41,9)	<b>20 (27)</b>	7 (9,5)	5 (6,8)	2 (2,7)	2 (2,7)
voller Energie	4 (5,4)	9 (12,2)	14 (18,9)	<b>29 (39,2)</b>	12 (16,2)	4 (5,4)	2 (2,7)
entmutigt und traurig	1 (1,4)	2 (2,7)	5 (6,8)	13 (17,6)	<b>25 (33,8)</b>	<b>25 (33,8)</b>	3 (4,1)
erschöpft	—	5 (6,8)	14 (18,9)	<b>35 (47,3)</b>	11 (14,9)	7 (9,5)	2 (2,7)
glücklich	3 (4,1)	15 (20,3)	17 (23)	<b>23 (31,1)</b>	10 (13,5)	3 (4,1)	3 (4,1)
müde	2 (2,7)	4 (5,4)	25 (33,8)	<b>31 (41,9)</b>	8 (10,8)	2 (2,7)	2 (2,7)

Tab. 52: Subjektive Lebensqualität (Fragen aus dem SF-36 Fragebogen)

„—“: keiner der Befragten kreuzte diese Antwortmöglichkeit an

## 4 Diskussion

Die Zunahme stammzelltransplantierte Patienten brachte eine wesentliche Änderung im klinischen Management mit sich [65] [66]. Ziel unserer Studie war es, den Einfluss der Einführung einer IMC-Einheit auf Verläufe, Patientenzufriedenheit und Lebensqualität nach allogener und autologer Stammzelltransplantation zu bestimmen. Es wurde, um einen entsprechenden Vergleich der Ergebnisse zu ermöglichen, neben den beiden erstellten Kohorten, welche vor Einführung der IMC-Einheit transplantiert wurden, zwei weitere Patientenkollektive, die wiederum nach Einführung der IMC-Einheit transplantiert wurden, rekrutiert.

Der Zeitraum der Studie erstreckte sich für

- Gruppe 1 von November 2001 bis Juni 2004
- Vergleichsgruppe 1 von Februar 2010 bis Dezember 2012
- Gruppe 2 von Januar 2002 bis Juli 2003
- Vergleichsgruppe 2 von Juli 2012 bis Dezember 2014

sowie für den prospektiven Teil von November 2013 bis November 2015.

### 4.1 Allogen transplantierte Patienten

In der vorliegenden Studie ist die Aufenthaltsdauer allogen transplantierte Patienten nach Einführung der IMC-Einheit von 34 auf 28 Tagen gesunken. Dabei umfasst die Aufenthaltsdauer der Gruppe 1 den Zeitraum vom Tag der SZT bis zur Entlassung aus dem Universitätsklinikum Regensburg und für Vergleichsgruppe 1 den Zeitraum vom Tag der SZT auf Station 21 bis zur Entlassung aus der IMC-Einheit.

Bekanntermaßen bringen längere Krankenhausaufenthalte mehrere Risiken mit sich. Delgado-Rodríguez et al. beschrieben 1990 das Resultat zweier im Jahre 1986 durchgeführter Querschnittstudien. Dabei stellten sie fest, dass das Infektionsrisiko mit Zunahme des Krankenhausaufenthalts stetig stieg [67]. Auch Wisplinghoff et al. konnten einen signifikanten Zusammenhang zwischen dem steigenden Infektionsrisiko und der Länge des Krankenhausaufenthalts erkennen [77].

Allogen stammzelltransplantierte Patienten haben u.a. aufgrund längerer neutropenischer Phasen prolongierte stationäre Aufenthalte. Solomon et al. führten eine Studie durch in der 100 Patienten mit hämatologisch bösartigen Erkrankungen ambulant allogene Stammzelltransplantation wurden und nur kurzzeitig für die jeweilige Stammzellinfusion bzw. für konsekutive Komplikationen stationär aufgenommen wurden. Ziel der Studie war es, die Sicherheit und Vertretbarkeit solcher ambulant durchgeführter allogener SZT darzustellen. Dabei konnten sie zeigen, dass auch ambulante allogene Stammzelltransplantationen die Gesamtaufenthaltsdauer ohne eine Zunahme klinischer Komplikationen reduzierte [68].

Bereits mehrere Studien konnten belegen, dass die therapiebezogene Mortalität in den letzten Jahrzehnten deutlich abgenommen hat [69] [70]. Dabei haben Veränderungen im klinischen Management allogene Stammzelltransplantierte Patienten zu einem Anstieg der Überlebenschance geführt. Dies ist vor allem auf bessere Therapiemodalitäten, intensivierten Behandlungsprotokollen und supportiven Therapien zurückzuführen. Einer der bekanntesten negativen Einflussfaktoren auf das Überleben ist die GvH-Disease [71] [72].

Während in Gruppe 1 39 Patienten das erste Jahr nach Transplantation nicht überlebten, waren es in der Vergleichsgruppe 24 Patienten. Nach den von Glucksberg et. al aufgestellten Stadien entwickelten in Gruppe 1 75% unserer Patienten eine GvHD Grad I-IV. Davon hatten 34,7% (34 Patienten) eine schwere GvHD Grad III-IV, wobei die Mortalitätsrate 55,5% betrug (von den 34 Patienten mit einer schweren GvHD sind 20 gestorben). Die Mortalitätsrate bei einer leichten GvHD wiederum betrug 28,6%. (49 Patienten hatten eine leichte GvHD, davon sind 14 gestorben).

In der Vergleichsgruppe 1 entwickelten 57% eine GvHD Grad I-IV. Davon wurden 15,8% als eine schwere GvHD Grad III-IV eingestuft, wobei die Mortalitätsrate 66,67% betrug. Die Mortalitätsrate der an einer leichten GvHD erkrankten Patienten betrug 12,5%.

Während in Gruppe 1 das Fehlen einer GvHD mit einer längeren Überlebenszeit korrelierte, stellte sich für Vergleichsgruppe 1 in dieser Arbeit die Abwesenheit einer GvH-Disease bezogen auf die Überlebenszeit ( $p=0,510$ ) als nicht signifikant heraus. Trotz fehlender Signifikanz ist es jedoch erwähnenswert, dass es sich bei dieser Gruppe um das Patientenkollektiv handelt, welches nach Transplantation auf die IMC-Einheit verlegt wurde. Änderungen im klinischen Management, im Sinn einer IMC-Station, haben somit gezeigt, dass auch Patienten mit einer GvHD davon profitieren und die Verlegung von der Isolierstation auf eine Überwachungsstation keine Komplikationen mit sich bringt.

In einer zweiten Analyse für beide Gruppen konnte ein Einfluss des GvHD-Schweregrads auf das Überleben gezeigt werden. Patienten mit keiner bzw. leichter GvHD hatten im Vergleich zu den Patienten mit einer schweren GvHD einen Überlebensvorteil ( $p=0,00$ /  $p=0,00$ ).

Cahn et al. beschrieben in einer Studie, in der sie zwei Skalen zur Schweregradbeurteilung der akuten GvHD (Glucksberg vs. IBMTR) miteinander verglichen, die Wahrscheinlichkeit des Langzeitüberlebens für Patienten mit einer akuten GvHD Grad III in etwa 30%. Bei Patienten mit einer GvHD Grad IV lag die Wahrscheinlichkeit bei 5%. Im Gegensatz dazu lag diese bei Patienten mit einer leichten GvHD bei über 80% [73].

In unserer Studie lässt sich ein deutlicher Rückgang der therapieassoziierten Mortalität nachweisen. Während in Gruppe 1 unter den 39 verstorbenen Patienten 24 Patienten und somit 61,5% an therapieassoziierten Komplikationen verstarben, waren es in der Vergleichsgruppe unter den 24 verstorbenen Patienten nur noch 9 Patienten (37,5%).

Das EBMT verglich zwischen den Jahren 1983-1993 und 1994-1998 allogene durchgeführte Transplantationen und stellte aufgrund der Abnahme therapieassoziiierter Mortalität ein besseres Gesamtüberleben dar. Bemerkenswert ist, dass diese nicht auf die Abnahme akuter GvH-Reaktionen zurückzuführen war. Die Abnahme von Infektionen, insbesondere durch den Rückgang von bakteriellen- und Pilzinfektionen, aber auch die Abnahme interstitieller Pneumonitiden sowie die bessere Behandlung des Cytomegalie-Virus ermöglichten den Rückgang der therapieassoziierten Mortalität [74]. In unserer Studie zeigte sich dennoch in der univariaten Analyse zwischen Infektionen in der Aplasie und der therapieassoziierten Mortalität für beide Gruppen keine Signifikanz.

In der Vergleichsgruppe 1 nahm die Anzahl der Infektionen in der neutropenischen Phase im Vergleich zu Gruppe 1 um 1% ab. So lag die Zahl der an einer Infektion erkrankten Patienten in der Gruppe 1 bei 43, in der Vergleichsgruppe bei 42. Während in Gruppe 1 30 bakterielle Infektionen dokumentiert wurden, waren es in Vergleichsgruppe 1 28. Dabei handelte es sich in 3 Fällen um neu aufgetretene (IMC-Einheit) Infektionen. Auch Sparilled et al. beschreiben in einer Studie, welche retrospektiv 500 allogene transplantierte Patienten im Zeitraum zwischen 1975 und 1995 analysierte, keine signifikante Zunahme bakterieller Infektionen. Trotz weniger strengen Isoliermaßnahmen, welche im Verlauf der Studie eingeführt wurden, wie z.B. gestatteter Besuch von Verwandten, keine Pflicht Handschuhe sowie Mundschutz zu tragen, kam es in der neutropenischen Phase nicht zu einer Zunahme bakterieller Infektionen. Eine angemessen durchgeführte Händedesinfektion wurde als ausreichend betrachtet [76].

Dennoch stellen Infektionen in der Neutropenie weiterhin ernsthafte Gefahren dar, welche lebensgefährlich sein können [75] [120]. Hathorn und Lyke nennen Infektionskrankheiten die Hauptursache für Morbidität und Mortalität bei hämato-onkologischen Patienten [121]. Tritt eine bakterielle Infektion ein, handelte es sich in den meisten Fällen um grampositive Keime. Seit der intensivierten antibiotischen Prophylaxe mit Ciprofloxacin in der Aplasiaphase hat sich das Erregerspektrum geändert. Während zuvor vermehrt gramnegative Infektionserreger bestimmt wurden, treten nun immer häufiger grampositive sowie mykotische Erreger auf. [76]. Dies ließ sich auch in unserer Arbeit bestätigen. In beiden Gruppen kam es in 30 Fällen zu bakteriellen Infektionen, wobei es sich in 19 vs. 18 Fällen um grampositive Erreger handelte.

In der vorliegenden Studie nahm in der Vergleichsgruppe 1 die Anzahl der Infektionen durch mykotische Erreger zu. Dabei wurden in 11 Fällen (64,7%) Pilzpneumonien und in 6 Fällen *Aspergillus species* diagnostiziert. In Gruppe 1 wurden 3 fungale Erreger diagnostiziert. In 2 Fällen handelte es sich um eine *Candida*- und in einem Fall um eine *Aspergillus*-Infektion. Nach erfolgter Stammzelltransplantation stellen mykotische Erreger weiterhin eine ernstzunehmende Komplikation dar, welche einen lebensbedrohlichen Verlauf annehmen können. In den überwiegenden Fällen handelt es sich wie in unserer Studie auch um *Candida* und *Aspergillus* Spezies [79]. Fätkenheuer und Kollegen beschreiben u.a. ein erhöhtes Erkrankungsrisiko durch die Anwendung von intravenösen Kathetern (Zentraler Venenkatheter) und die Besiedlung der Hautflora mit Bakterien insbesondere durch, wie breites oben genannt, koagulase negative Staphylokokken gefolgt von *Candida*spezies [78].

Durch erweiterte Diagnostikmöglichkeiten insbesondere mittels CT-Untersuchungen lassen sich auch klinisch stumme jedoch bildmorphologisch bestätigte Pilzinfektionen nachweisen. Letztendlich ist somit eine erhöhte Sensitivität gewährleistet. Erwähnenswert ist, dass es sich in unserer Studie in der Mehrheit um Pilzinfektionen handelte, welche bereits im Universitätsklinikum Regensburg nachgewiesen wurden. Bei 10 der 11 Patienten (90,9%) erfolgte schon auf Station 21 der Nachweis einer Pilzinfektion. Bei einem der 11 Patienten wurde diese neu auf der IMC-Einheit nachgewiesen.

Ebenso kam es in beiden Gruppen zur Infektion mit Viren. Moss und Rickinson nennen virale Infektionen, welche insbesondere während der immunsuppressiven Phase auftreten, ein Risiko, das sich in Form einer erhöhten Morbidität sowie Mortalität äußert [122]. Am häufigsten handelte es sich dabei um Viren aus der Gruppe der Herpesviren. Bereits in mehreren Studien wurde insbesondere das Humane Herpes Virus 6 (HHV6) als potenziell lebensbedrohlicher Erreger nach hämatopoetischer Stammzelltransplantation beschrieben [80-82]. In Gruppe 1

kam es unter den viralen Erregern am häufigsten zur Infektion mit dem Humanen Herpes Virus 6, gefolgt vom Cytomegalie-Virus. Brian et al. analysierten in einer Studie demographische und klinische Faktoren, welche mit einer HHV-6-Infektion einhergingen. Interessanterweise beschrieben sie bei Patienten mit einer HHV-6 Infektion eine vermehrte CMV-Reaktivierung sowie unerklärliche Hautausschläge und Fieber [80]. Dies konnte in unserer Studie nicht bestätigt werden. Die Infektion bzw. Reaktivierung des Cytomegalie-Virus geht weiterhin mit einer erhöhten Morbidität einher und stellt somit eines der Hauptkomplikationen nach allogener Stammzelltransplantation dar [123;124]. Trotz medikamentöser Therapie mit antiviralen Substanzen entwickeln fast 50% aller allogenen transplantierten Patienten eine CMV-Reaktivierung. Dabei sind hauptsächlich CMV-seropositive Empfänger betroffen. Auch Meyer et al. konnten in einer Studie, in die 545 Patienten nach erfolgter Knochenmarktransplantation miteinbezogen wurden, bestätigen, dass CMV-Infektionen mit 69% häufiger bei seropositiven Empfängern auftraten [83]. Ebenso beschreiben Borchers et al. bei CMV-seropositiven Empfängern mit CMV-seronegativen Spendern ein erhöhtes Risiko der CMV-Reaktivierung [129]. Auch in unserer Studie konnte dies belegt werden. Während es in Gruppe 1 bei 14 Patienten zur Reaktivierung des Cytomegalie-Virus kam, waren es in Vergleichsgruppe 1 11 Patienten. Dabei handelte es sich in beiden Gruppen in den meisten Fällen um seropositive Empfänger. Miller et al. beschrieben zudem auch ein signifikant erhöhtes Risiko für das Auftreten einer CMV-Infektion bei gleichzeitiger akuter GvH-Reaktion [84].

Wie bereits in mehreren Studien gezeigt, weisen CMV-seronegative Patienten, welche Stammzellen von CMV-seronegativen Spendern erhalten, ein geringeres Risiko für eine Infektion bzw. Reaktivierung auf. Auch das konnte in unserer Studie bestätigt werden. In Gruppe 1 kam es bei 86 der Patienten und in Vergleichsgruppe 1 bei 89 Patienten zu keiner CMV-Reaktivierung. 41,6% vs. 52,3% waren CMV-seronegativ und hatten einen CMV-seronegativen Spender.

Ferner war es in Gruppe 1 bei 38% der Patienten nicht möglich, die Ursache der febrilen Episode zu eruieren. In der Vergleichsgruppe lag diese bei 28%. Link und Kollegen wiederum beschrieben in ihrer Studie eine Inzidenz von 51% [126].

Des Weiteren wurde in beiden Gruppen die Grunderkrankung zum Zeitpunkt der Transplantation in ein frühes bzw. fortgeschrittenes Stadium eingeteilt. Zufälligerweise befanden sich in beiden Gruppen jeweils 35 Patienten im frühen und jeweils 65 Patienten im fortgeschrittenen Stadium. Dies bot eine sehr gute Vergleichsmöglichkeit und lässt erkennen, dass auch hier nicht nur Patienten im frühen Stadium und somit prognostisch günstigem

Stadium von einer IMC-Einheit profitierten, sondern auch Erkrankte im fortgeschrittenen Stadium. Von den insgesamt 76 überlebenden Patienten der Vergleichsgruppe 1 befanden sich 32 (42,1%) im frühen und 44 (57,9%) im fortgeschrittenen Status.

In der durchgeführten univariaten Analyse ließ sich ein statistischer Zusammenhang zwischen Status der Grunderkrankung und 1-Jahresüberleben nachweisen ( $p < 0,008$ ). Auch Silvast et al. zeigten in einer Studie zwischen 1994 und 1998 einen Zusammenhang zwischen Überleben und Status der Grunderkrankung [85]. Dagegen zeigte sich in Gruppe 1 kein signifikanter Zusammenhang ( $p = 0,255$ ). Ursache dafür können mehrere Gründe sein.

Zu bedenken ist, dass zwischen den beiden Gruppen eine Zeitspanne von 6 Jahren liegt. Während alle erforderlichen Daten für Gruppe 1 im Zeitraum zwischen 2001 und 2004 erfasst wurden, lag der Zeitraum für Vergleichsgruppe 1 zwischen 2010 und 2012. Wie auch schon oben erwähnt, hat sich in der Therapie bzw. im Management hämato-onkologischer Patienten vieles geändert, dessen Konsequenz eine bessere Überlebenschance war. Dies ist auch an diesem Ergebnis klar zu verdeutlichen. Obwohl sich in beiden Gruppen gleich viele Patienten im frühen bzw. fortgeschrittenem Stadium befanden, waren die Resultate für Vergleichsgruppe 1 in all den analysierten Punkten wie Aufenthaltsdauer, Inzidenz GvHD-Grad III/IV in den ersten 100 Tagen, Überlebenszeitanalysen bezogen auf GvHD, Schweregrad der GvHD und therapieassoziierten Mortalität aber auch bezogen auf Infektionen, FUO sowie CMV-Status im Vergleich besser als für Gruppe 1. Insgesamt dokumentieren diese Ergebnisse objektiv, dass die Einführung der IMC-Einheit auf keinen Fall zu einer Verschlechterung der Versorgung und des Outcomes allogener transplantierte Patienten geführt hat.

## 4.2 Autolog transplantierte Patienten

Teil der Studie war es auch, den Einfluss der Einführung einer IMC-Einheit nach autologer KMT zu analysieren. Unsere Patienten wurden noch am Tag der Transplantation bzw. am Folgetag auf die IMC-Einheit verlegt. Insgesamt war auch bei autolog transplantierten Patienten eine Abnahme des Gesamtaufenthalts zu verzeichnen. Die Dauer des Krankenhausaufenthalts lag nach IMC-Einführung im Durchschnitt bei 13 Tagen. Dies entspricht einem Tag weniger. So lag die Aufenthaltsdauer vor Einführung der IMC-Einheit bei 14 Tagen.

Ob ein signifikanter Zusammenhang bezüglich der Aplasiedauer bzw. dem Anwachsen des Transplantats vor bzw. nach Einführung der IMC-Einheit bestand, konnte leider nicht eruiert werden. Es war nicht möglich, bei allen Patienten, welche für diese Studie ausgesucht wurden

und vor Einführung der IMC-Einheit autolog transplantiert wurden, die Aplasiedauer zu bestimmen. Nur bei 4 Patienten konnte dies eruiert werden. Dabei lag die Aplasiedauer im Median bei 13 Tagen.

In der Vergleichsgruppe 2 lag diese im Median bei 11 Tagen. Hier war es möglich bei allen Patienten den Zeitpunkt des Engraftment zu bestimmen. Mehrere Studien beschreiben eine ähnliche Aplasiedauer [100] [101]. Remes et al. beschrieben ebenso ein erfolgreiches Heranwachsen des Transplantats innerhalb von 9-14 Tagen [102]. Offidani et al. beschreiben eine Aplasiedauer von 9 bzw. weniger als 9 Tagen. Doch trotz dieser kurzen Dauer der Neutropenie traten bei mehr als 75% der Patienten infektiöse Komplikationen auf [115]. Als eine mögliche Ursache hierfür beschreiben Salazar et al. eine mangelnde Wirksamkeit der angewandten prophylaktischen Medikamente in der Aplasiaphase [112].

Auch in unserer Studie wurden zwar Infektionen in der Aplasiaphase diagnostiziert jedoch lag der prozentuale Anteil deutlich unter 75%. In Gruppe 2 wurden bei 15 Patienten (30%) Infektionen dokumentiert, wobei in 8 Fällen kein Keimnachweis möglich war. In der Vergleichsgruppe 2 waren insgesamt 13 Patienten (26%) betroffen. Bei 6 Patienten war auch hier kein Keimnachweis möglich.

Erfreulicherweise nahm die Anzahl der Infektionen in Vergleichsgruppe 2 im Vergleich zu Gruppe 2 um 4% ab.

Bakterielle Infektionen gehören zu den häufigsten Komplikationen in der neutropenischen Phase nach autologer Stammzelltransplantation [103]. Bertz et al. beschreiben, dass bei 60-100% der Patienten nach Hochdosischemotherapie und anschließender autologer Stammzelltransplantation infektiöse Komplikationen auftreten. Hierbei handelt es sich in den meisten Fällen um gramnegative Bakterien sowie grampositive Kokken [104] [115] [118] [119]. Hier hat sich auch seit der intensivierten antibiotischen Prophylaxe mit Fluorchinolonen in der Aplasiaphase das Erregerspektrum geändert [115] [119].

In unserer Studie wurden in 2 vs. 7 Fällen bakterielle Erreger beschrieben. Auch hier handelte es sich in den meisten Fällen um grampositive Erreger. Die Zunahme bakterieller Infektionen in Vergleichsgruppe 2 ist auf Staphylokokkuserreger, insbesondere Staphylokokkus epidermidis Erreger, zurückzuführen. Hierbei wurde in den meisten Fällen am ehesten als Ursache eine Katheterinfektion im Sinne einer ZVK-Infektion beschrieben.

Auch wenn der Umgang mit zentralvenösen Kathetern im klinischen Alltag mittlerweile zur Routine gehört, darf nicht vergessen werden, dass mit seinem Einsatz ein gewisses, nicht zu vernachlässigendes Komplikationsrisiko besteht. Letztendlich besteht durch die Besiedlung

intravenöser sowie zentralvenöser Kathetern durch Bakterien, insbesondere der natürlichen Hautflora ein erhöhtes Infektionsrisiko [127].

Ebenso trat in beiden Gruppen in der Neutropenie Fieber auf. Häufig handelte es sich dabei um Fieber unklaren Genese [110]. In Gruppe 2 entwickelten 11 Patienten (22%) einen unklaren Infekt ohne Keimnachweis wovon 10 Patienten auch Fieber entwickelten. In Vergleichsgruppe 2 waren es 19 Patienten (38%) mit unklarem Infekt ohne Keimnachweis. 11 davon hatten ebenso Fieber unbekannter Herkunft (20% vs. 22%). Reich et al. beschrieben in ihrer Studie, welche im Zeitraum zwischen 1994 bis 1998 Patienten mit Komplikationen nach erfolgter autologer Stammzelltransplantation analysierte, dass bei 35,4% der Patienten Fieber unklarer Herkunft auftrat. Dabei waren in 65% der Fälle eine First-line Antibiotikatherapie erfolgreich [111]. In der vorliegenden Studie konnte das auserwählte Patientenkollektiv beiden Gruppen auch immer erfolgreich mit Antibiotika therapiert werden.

Virale Infektionen wurden lediglich in 5 vs. 2 Fällen gesichert. In den meisten Fällen handelte es sich dabei um Herpes-simplex-Viren (n.n. spezifiziert). Dies entspricht nicht den meisten Studien, welche als einer der häufigen viralen Infektion nach Stammzelltransplantation HHV-6 nennen [117].

Eine Pilzinfektion trat in Gruppe 2 nicht auf. Dieses Ergebnis wird auch von Kolbe et al. sowie Offedani et al. gestützt [113] [115]. Betz et al. beschrieben eine Häufigkeit von 1,7%.

In Vergleichsgruppe 2 wiederum kam es in zwei Fällen zu Pilzinfektionen. Auch Watanabe et al. berichten in ihrer Analyse von einer möglichen Pilzinfektion [114]. Moussad et al. beschrieben eine invasive Pilzinfektion bei lediglich 2,3% ihrer Patienten [116]. Betz et al. beschrieben in 3 Fällen eine fungale Infektion, wobei es sich um *Aspergillus fumigatus* und *Candida glabrata* handelte [104]. Bei unseren Patienten war es nicht möglich den Keim zu eruieren.

Ferner ist erwähnenswert, dass sich auch in unserer Studie toxische Komplikationen wie Mukositis nachweisen ließen. In 7 vs. 4 Fällen wurde eine Mukositis beschrieben. Die geschädigte Schleimhautbarriere ermöglicht Infektionserregern einen leichteren Eintritt in die Blutbahn und folglich besteht ein erhöhtes Infektionsrisiko bzw. die Entwicklung einer Superinfektion. Ruescher et al. nennen hier insbesondere als potentielle Infektionserreger alpha-hämolyisierende Streptokokken [105]. O'Brien et al. beschreiben, dass das Auftreten einer Mukositis nach hämatopoetischer Stammzelltransplantation bei 60–100% liegt [106]. Auch Graziutti et al. beschreiben eine Häufigkeit von 75% [107]. Unsere Ergebnisse lagen deutlich unter den genannten Prozentsätzen. Vera-Llonch et al. sowie Jantunen et al. beschreiben Häufigkeiten von 48% bzw. 30% [108] [109].

### 4.3 Fragebogen

Ziel der Studie war es auch anhand eines Fragebogens nach erfolgter Therapie und Aufenthalt auf der IMC-Einheit Zufriedenheit und Lebensqualität der Patienten zu erfassen. Dazu wurde allen Patienten unmittelbar vor der Entlassung ein Fragebogen ausgehändigt und darum gebeten, diesen beim ersten ambulanten Wiedervorstellungstermin ausgefüllt mitzubringen und anonym im vorgesehenen Fach zu hinterlegen. Dabei wurde eine gute Rücklaufquote von über 60% beobachtet. Unsere Patienten hatten so Zeit, sich gedanklich damit auseinanderzusetzen und zusätzlicher Aufwand wie z. B. Rücksendung auf postalischem Weg konnte vermieden werden. Auch war so die Möglichkeit gegeben, bei Bedarf das Ziel des Fragebogens und den damit verbundenen potentiellen Profit für Patienten und Personal zu erläutern. In vielen Studien wird auf das Problem der geringen Rücklaufquote hingewiesen. So auch in einer prospektiven Studie von Loberiza et al. Hier wird eine Rücklaufquote von 68% beschrieben [86].

Bei Betracht der soziodemographischen Daten lässt sich feststellen, dass 58% der Befragten Männer waren. Bekanntermaßen sind Männer deutlich häufiger von Krebs betroffen als Frauen. Dies gilt auch bei hämato-onkologischen Erkrankungen [87]. Bei einer Altersspanne von 21 bis 70 Jahren waren 50% der Befragten zwischen 51 und 60 Jahre alt. Dies spiegelt das Durchschnittsalter vieler in diesem Bereich durchgeführter Studien wieder [89]. Insgesamt lebten 71,6% unserer befragten Patienten in einer festen Beziehung und 77% hatten Kinder. Um schwere Situationen bzw. Krankheiten bewältigen zu können, sind stärkende Ressourcen notwendig. Dabei werden diese als interne und externe Ressourcen beschrieben, wobei unter externe Ressourcen auch feste soziale Beziehungen fallen.

Syrjala et al. beschrieben in einer Langzeitstudie, dass Patienten, welche vor Durchführung der Stammzelltransplantation fehlende bzw. keine ausreichende soziale Unterstützung genossen, im Nachhinein eine vermehrte Neigung zu Depressionen zeigten [90]. In unserer Studie können wir davon ausgehen, dass die Mehrheit unseres Patientenkollektivs gute, stärkende Ressourcen sowie soziale Unterstützung genoss.

44,6% der Patienten gaben als erreichten Schul- bzw. Hochschulabschluss einen Hauptschulabschluss an. Insgesamt hatten 13,5% einen Hochschul- bzw. Fachhochschulabschluss. Weitere 9,5% gaben als erreichten Schulabschluss Abitur an, 4,1% hatten keinen Abschluss. Während Bildung auch als Ressource für die Gesundheit gilt, sind laut Forschungsstand im Vergleich Personen mit fehlender bzw. geringer Bildung häufiger von

Erkrankungen betroffen als Personen mit einem höheren Bildungsniveau. Dabei spiegelt sich Bildung im alltäglichen Leben als eine bewusste und gesundheitsfördernde Lebensweise wieder. Ferner ist auch eine Arbeitslosigkeit mit höheren gesundheitlichen Risiken verbunden. Erfreulicherweise gaben in unserer Studie nur 5,4% an, arbeitslos zu sein. Hensel et al. beschreiben in einer Studie, welche sich mit der Lebensqualität sowie erneute Eingliederung ins soziale und berufliche Leben nach autologer Stammzelltransplantation beschäftigte, eine einfachere Wiedereingliederung ins Berufsleben bei Patienten mit höherem Bildungsniveau [91]. Auch Andrykowski et al. zeigten in ihrer Studie, welche zur Bewertung der Lebensqualität nach Stammzelltransplantation durchgeführt wurde, ein erhöhtes Risiko für eine abnehmende Posttransplantationslebensqualität bei Patienten mit geringem Bildungsgrad [92]. Erfreulicherweise konnte dies wiederum bei unseren Patienten nicht bestätigt werden. Bei den gestellten 9 Fragen zum psychischen Wohlbefinden im Vergleich (UKR vs. Bad Abbach) konnte eine signifikante Verbesserung festgestellt werden. So antworteten z. B. auf die Frage „Konnten Sie innerlich tagsüber zur Ruhe kommen?“, 27% vs. 48,6% mit „immer“ sowie 47,3% vs. 36,5% mit „meistens“. Die restlichen Antwortmöglichkeiten werden hier nicht aufgeführt. Es sind jeweils die häufigsten zwei bzw. drei angegebenen Antworten genannt. Auch auf die Frage „Haben Sie psychologische Unterstützung angenommen“ war eine deutliche Änderung zu erkennen. Dabei antworteten 50% vs. 12,2% mit „ja“ und 28,4% vs. 41,9% mit „brauche ich nicht“. Ebenso auf die Frage „Fühlen Sie sich traurig?“ konnte ein erfreulicher Fortschritt festgestellt werden. So antworteten 39,2% vs. 33,8% mit „manchmal“, 33,8% vs. 41,9% mit „selten“ und 18,9% vs. 21,6% mit „nie“.

Dies lässt darauf schließen, dass Patienten von einer besseren bzw. weiterentwickelten medizinischen Unterstützung profitierten und diese sich auf die Heilung des Patienten positiv auswirkt. Ebenso ermöglicht die IMC-Einheit Patienten Unterstützung bei der Krankheitsbewältigung und Verbesserung der Lebensqualität. Schwere Diagnosen haben einen großen Einfluss auf unterschiedliche Lebensbereiche. Bekanntermaßen bestehen Zusammenhänge zwischen emotionalem Befinden, Krankheitsverarbeitung und Lebensqualität. Häufig stehen Patienten eine ungewisse Zukunft bevor, ein emotionales Ungleichgewicht, eine gewisse Unsicherheit, Angst sowie Orientierungslosigkeit können sich einstellen. Devlen et al. beschrieben in ihrer Studie bei Lymphompatienten nach erfolgter Therapie Angstzustände, Stimmungsschwankungen sowie Depressionen [93]. Auch Hjerstad beschrieben in ihrer Studie ähnliche Symptome [88]. An diesem Punkt lässt sich erneut herauskristallisieren, dass die eingeführte IMC-Einheit u.a. als Bindeglied in das alltägliche

Leben fungiert, eine gewisse Rehabilitation und Nachsorge anbietet und somit adäquat auf Bedürfnisse dieses Patientengutes eingeht.

Eine deutliche Verbesserung zeigte sich folglich auch in der Patientenzufriedenheit. So konnten bei Fragen zum Patientenzimmer, zur Mahlzeit sowie zur Behandlung im Vergleich eine steigende Zufriedenheit erreicht werden, welche auf die Genesung der Patienten eine positive Auswirkung hat. So beschrieben 32,4% ihren Gesundheitszustand bei Aufnahme und 70,3% bei Entlassung als „recht gut“ bzw. „gut“. Auch kann dies als eine Bestätigung für eine erfolgreiche medizinische Therapie angesehen werden.

Zudem beurteilten 73% ihren Gesamtaufenthalt als „gut“ und 12,2% als „hervorragend“.

Diese Studie bietet als eine der ersten Studien in diesem Bereich einen Einblick über den Einfluss der Einführung einer IMC-Einheit auf u.a. Lebensqualität und Patientenzufriedenheit nach allogener sowie autologer Stammzelltransplantation und zeigt eine erfreuliche Entwicklung sowie Verbesserung dieser genannten Punkte.

Ferner ließen sich auch bei der deskriptiven Auswertung der Fragen zur Bestimmung der subjektiven sowie generellen Lebensqualität nach Entlassung interessante Ergebnisse feststellen.

So antworteten z. B. auf die Frage „Müssen Sie tagsüber im Bett liegen oder in einem Sessel sitzen?“ 33,8% mit „überhaupt nicht“ und 31,1% mit „mäßig“. Auch hatten 37,8% überhaupt keine Probleme „kurze Strecken außer Haus zu gehen“ und weitere 37,8% nur „mäßige“. 89,2% brauchten „überhaupt“ keine und 5,4% wenig „Hilfe beim Essen, Anziehen, Waschen oder Benutzen der Toilette“. 39,2% hatten bezogen auf die letzte Woche vor ambulanter Wiedervorstellung überhaupt keinen Appetitmangel, 47,3% war es „überhaupt nicht“ übel und 74,3% hatten ebenso „überhaupt nicht“ erbrochen. 40,5% waren „überhaupt nicht“ kurzatmig und mehr als die Hälfte, 51,4% hatten „überhaupt“ keine Schmerzen. Zudem hatten 37,8% „wenig“ Schlafstörungen.

Weitere 41,9% fühlten sich in der vergangenen Woche „selten“ „sehr nervös“, 41,9% „nie“ „niedergeschlagen“, 33,8% „nie“ bzw. „selten“ „entmutigt und traurig“. Ebenso werden auch wie in unserer Studie in vielen weiteren Studien ähnliche zufriedenstellende Ergebnisse bezogen auf Lebensqualität sowie Gesundheitszustand nach abgeschlossener Therapie beschrieben [95-97].

Es werden aber auch Abgeschlagenheit sowie Einschränkung der Leistungsfähigkeit in vielen Studien als beeinträchtigende Probleme nach erfolgter Therapie angesehen [94] [98] [99]. Auch dies ließ sich in unserer Studie bestätigen. So gaben 44,6% an „mäßige“ Schwierigkeiten bei „körperlicher“ Anstrengung zu empfinden. 35,1% hatten ebenso „mäßige“ „Schwierigkeiten,

einen längeren Spaziergang zu machen“, 27% waren bezogen auf die letzte Woche vor ambulanter Wiedervorstellung „bei Ihrer Arbeit oder bei anderen tagtäglichen Beschäftigungen“ „sehr“ eingeschränkt. Ferner antworteten 32,4% auf die Frage „Waren Sie bei Ihren Hobbys oder anderen Freizeitbeschäftigungen eingeschränkt“ mit „sehr“. Auch gaben 47,3% an, in der vergangenen Woche „erschöpft“ und 41,9% „müde“ zu sein. 31,1% waren „manchmal“ „voller Schwung“ und 39,2% „manchmal“ „voller Energie“. Auf die Frage „Mussten Sie sich ausruhen“ antworteten 37,8% mit „mäßig“.

Diese Daten beziehen sich bis 6 Wochen nach Entlassung. Hjermstad et al. beschreiben u.a. in ihrer Studie bei autolog stammzelltransplantierten Patienten im Vergleich zu allogenen transplantierten Patienten häufiger auftretende chronische Fatigue [99]. Diese und den weiteren Verlauf der Gesundheit bzw. der Lebensqualität wurde in unserer Studie nicht erfasst.

## 5 Gesamtbeurteilung und Kritikpunkte

Ziel dieser Studie sollte sein, den Einfluss einer IMC-Einheit auf den Verlauf nach allogener sowie autologer Stammzelltransplantation zu beurteilen. Dabei ermöglichten die einzelnen Resultate, den Therapieablauf der hämato-onkologischen Patienten je nach Transplantationsart adäquater zu planen bzw. zu monitoren.

Jedoch zeigten sich bei Durchführung der Forschungsarbeit auch einige Schwachstellen. So wurde für den autologen Teil jeweils 50 Patienten analysiert. Ein größeres Patientenkollektiv hätte eventuell eine bessere Vergleichsmöglichkeit mit anderen Studien, in denen deutlich mehr Patienten miteinbezogen wurden, ermöglicht.

Bei der Erstellung des Fragebogens wäre eine Differenzierung in allogenen und autolog transplantierte Patienten geeigneter gewesen, um die Patientenzufriedenheit der beiden Kohorten genauer zu untersuchen. Der erstellte Fragebogen bezieht sich auf den Zeitraum der Entlassung bis zum ersten ambulanten Wiedervorstellungstermin im Universitätsklinikum Regensburg. Der Verlauf des Gesundheitszustands sowie die Lebensqualität danach konnte somit nicht erfasst werden. Eine erneute Befragung nach bestimmten Intervallen hätte einen intensiveren Einblick ermöglicht.

Auch wenn die Einführung einer IMC-Einheit zu Gunsten der Patienten ist, und unserer Studie erfreuliche Ergebnisse ergab, darf nicht vergessen werden, dass eine initiale intensive Isolation nach erfolgter Stammzelltransplantation weiterhin eine erforderliche Maßnahme ist und einen wichtigen Faktor für die Genesung des Patienten darstellt.

Letztendlich ist zu betonen, dass durch diese Studie die Basis für weitere Studien geschaffen wurde, den Einfluss der Einführung einer IMC-Einheit nach allogener sowie autologer Stammzelltransplantation in größeren Patientenpopulationen zu analysieren.

## 6 Anhang

### 6.1 Abbildungsverzeichnis

- Abb. 1 Pathophysiologie der Konditionierungs-induzierten GvHD
- Abb. 2 Kinetik der Immunrekonstruktion und transplantationsbedingte Komplikationen nach Nabelschnurbluttransplantation
- Abb. 3 Aufteilung der Patienten nach Art und Zeitpunkt der Transplantation
- Abb. 4 Verteilung der Aufenthaltsdauer allogenen transplantierten Patienten vor Einführung der IMC-Einheit
- Abb. 5 Verteilung der Aufenthaltsdauer allogenen transplantierten Patienten nach Einführung der IMC-Einheit
- Abb. 6 Verteilung der Gesamt-GvHD für Gruppe 1
- Abb. 7 Verteilung der Gesamt-GvHD für Vergleichsgruppe 1
- Abb. 8 Vorliegen keiner bzw. leichter GvHD bezogen auf das Überleben ab erfolgter Transplantation im Vergleich (vor bzw. nach Einführung der IMC-Einheit)
- Abb. 9 Vorliegen einer schwerer GvHD bezogen auf das Überleben ab erfolgter Transplantation im Vergleich (vor bzw. nach Einführung der IMC-Einheit)
- Abb. 10 Überleben allogenen transplantierten Patienten in Abhängigkeit beider Gruppen
- Abb. 11 Überleben allogenen transplantierten Patienten abhängig vom Status der Grunderkrankung (frühes Stadium)
- Abb. 12 Überleben allogenen transplantierten Patienten abhängig vom Status der Grunderkrankung (fortgeschrittenes Stadium)
- Abb. 13 Verteilung der Aufenthaltsdauer autologen transplantierten Patienten vor Einführung der IMC-Einheit
- Abb. 14 Verteilung der Aufenthaltsdauer autologen transplantierten Patienten nach Einführung der IMC-Einheit
- Abb. 15 Engraftment für Gruppe 2
- Abb. 16 Engraftment für Vergleichsgruppe 2

## 6.2 Abkürzungsverzeichnis

ALL	Akute lymphatische Leukämie
AML	Akute myeloische Leukämie
APC	Antigen-präsentierende Zelle
ATG	Anti-T-Zell-Immunglobulin
BCNU	Bis-Chlorethyl-Nitrosourea
CLL	Chronisch lymphatische Leukämie
CML	Chronisch myeloische Leukämie
CMV	Cytomegalie-Virus
CyA	Cyclosporin A
DMSO	Dimethylsulfoxid
DNA	Desoxyribonucleid acid
EK	Erkrankung/en
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
G-CSF	Granulozyte-Colony-Stimulating Factor
GIT	Gastrointestinal Trakt
GvH	Graft-versus-Host
GvHD	Graft-versus-Host-Disease
GvL	Graft-versus-Leukämie
HSCT	Hematopoietic stem cell transplantation
HLA	Human leukocyte antigen
HSV	Herpes-simplex Virus
IBMTR	International Bone Marrow Transplant Registry
IL	Interleukin
IEV	Ifosfamid/Epirubicin/Etoposid
IMC	Intermediate Care
KHK	Koronare Herzkrankheit
KM	Knochenmark
KMT	Knochenmarkstransplantation
KN	Keimnachweis
KOF	Körperoberfläche
LPS	Lipopolysaccharide
MDS	Myelodysplastisches Syndrom
MHC	Major histocompatibility complex

mHAg	Minor histocompatibility antigen
MMF	Mycophenolat-Mophetil
mTOR	mammalian target of rapamycin
MTX	Methotrexat
NHL	Non-Hodgkin-Lymphom
NIH	National Institute of Health
OMF	Osteomyelofibrose
pAVK	periphere arterielle Verschlusskrankheit
PBSZT	Periphere Blutstammzelltransplantation
PNH	Paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie
QLQ	Quality of Life Questionnaire
SAA	Schwere aplastische Anämie
SF 36	Short-Form-36-Questionnaire
SZT	Stammzelltransplantation
TBI	Total body irradiation
TNF	Tumor necrosis factor
TRM	Tumor related mortality
VOD	Veno-occlusive Lebererkrankung
VZV	Varizella-Zoster-Virus

## 6.3 Tabellenverzeichnis

Tab. 1	Indikationen zur Durchführung allogener bzw. autologer Stammzelltransplantation
Tab. 2	Langzeitfolgen nach alloHSZT bei Erwachsenen
Tab. 3	Kategorien der akuten und chronischen GvHD nach NIH Konses
Tab. 4	Gesamtschweregrad der akuten GvHD
Tab. 5	Schweregrade der chronischen GvHD
Tab. 6	Methoden zur T-Zelldepletion
Tab. 7	Demographische Daten Gruppe 1
Tab. 8	Patientencharakteristika Gruppe 1
Tab. 9	Demographische Daten Vergleichsgruppe 1
Tab. 10	Patientencharakteristika Vergleichsgruppe 1
Tab. 11	Staging der akuten GvHD
Tab. 12	Gesamtschweregrad der akuten GvHD, moderiert nach Glucksberg
Tab. 13	Demographische Daten Gruppe 2
Tab. 14	Demographische Daten Vergleichsgruppe 2
Tab. 15	Stadieneinteilung der Erkrankungen
Tab. 16	Einteilung der übernommenen Fragen aus dem QLQ-C30 Version 3.0 Fragebogen
Tab. 17	Einteilung der übernommenen Fragen aus dem SF-36 Fragebogen
Tab. 18	Gesamtaufenthaltsdauer für Gruppe 1 und Vergleichsgruppe 1 im Vergleich
Tab. 19	Überleben in Abhängigkeit vom Vorliegen einer GvHD (Gruppe 1)
Tab. 20	Überleben in Abhängigkeit vom Vorliegen einer GvHD (Vergleichsgruppe 1)
Tab. 21	Übersicht Überleben im Vergleich
Tab. 22	Übersicht Vorhandensein einer TRM im Vergleich
Tab. 23	Übersicht Überleben in Abhängigkeit der TRM (Gruppe 1)
Tab. 24	Übersicht TRM in Abhängigkeit der GvHD (Gruppe 1)
Tab. 25	Übersicht Überleben in Abhängigkeit der TRM (Vergleichsgruppe 1)
Tab. 26	Übersicht TRM in Abhängigkeit der GvHD (Vergleichsgruppe 1)
Tab. 27	Überleben in Abhängigkeit der Stadieneinteilung (Gruppe 1)
Tab. 28	Überleben in Abhängigkeit der Stadieneinteilung (Vergleichsgruppe 1)
Tab. 29	Erregerart und Häufigkeit während der neutropenischen Phase nach SZT im Überblick (Gruppe 1)

- Tab. 30 Erregerart und Häufigkeit während der neutropenischen Phase nach SZT im Überblick (Vergleichsgruppe 1)
- Tab. 31 Erreger und Häufigkeiten während der neutropenischen Phase nach SZT (Gruppe 1)
- Tab. 32 Erreger und Häufigkeiten während der neutropenischen Phase nach SZT (Vergleichsgruppe 1)
- Tab. 33 Häufigkeit der CMV-Reaktivierung im Vergleich
- Tab. 34 Überblick über Zeitpunkt der CMV-Reaktivierung sowie Status des Empfängers und Spenders zum Zeitpunkt der SZT (Gruppe 1)
- Tab. 35 CMV-Spender/Empfänger Konstellation ohne CMV-Reaktivierung (Gruppe 1)
- Tab. 36 Überblick über Zeitpunkt der CMV-Reaktivierung sowie Status des Empfängers und Spenders zum Zeitpunkt der SZT (Vergleichsgruppe 1)
- Tab. 37 CMV-Spender/Empfänger Konstellation ohne CMV-Reaktivierung (Vergleichsgruppe 1)
- Tab. 38 Gesamtaufenthaltsdauer im Vergleich
- Tab. 39 Engraftment im Überblick
- Tab. 40 Überblick Art der Erreger sowie Häufigkeiten im Vergleich
- Tab. 41 Erreger und Häufigkeiten während der neutropenischen Phase nach SZT (Gruppe 2)
- Tab. 42 Erreger und Häufigkeiten während der neutropenischen Phase nach SZT (Vergleichsgruppe 2)
- Tab. 43 Sozialdemographische Daten
- Tab. 44 Angaben zum Aufenthalt, Gesundheitsstatus sowie Gesamtaufenthalt
- Tab. 45 Patientenzufriedenheit bzgl. Patientenzimmer
- Tab. 46 Patientenzufriedenheit bzgl. Versorgung
- Tab. 47 Patientenzufriedenheit bzgl. Pflegepersonal
- Tab. 48 Patientenzufriedenheit bzgl. ärztliches Personal
- Tab. 49 Patientenzufriedenheit bzgl. medizinische Versorgung
- Tab. 50 Psychisches Wohlbefinden
- Tab. 51 Generelle Lebensqualität
- Tab. 52 Subjektive Lebensqualität

## 6.4 Fragebogen

<u>Alter:</u>	<input type="checkbox"/> 16-20 Jahre	<input type="checkbox"/> 21-30 Jahre	<input type="checkbox"/> 31-40 Jahre
	<input type="checkbox"/> 41-50 Jahre	<input type="checkbox"/> 51-60 Jahre	<input type="checkbox"/> 61-70 Jahre
<u>Geschlecht:</u>	<input type="checkbox"/> männlich	<input type="checkbox"/> weiblich	
<u>Familienstand:</u>	<input type="checkbox"/> ledig	<input type="checkbox"/> verheiratet	
	<input type="checkbox"/> geschieden	<input type="checkbox"/> verwitwet	
<u>Kinder:</u>	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein	
<u>Art der Versicherung:</u>	<input type="checkbox"/> privat	<input type="checkbox"/> gesetzlich	<input type="checkbox"/> andere
<u>Schulabschluß:</u>	<input type="checkbox"/> Hauptschule	<input type="checkbox"/> Mittlere Reife	<input type="checkbox"/> Abitur
	<input type="checkbox"/> Hochschulabschluß	<input type="checkbox"/> Fachhochschulreife	<input type="checkbox"/> kein Abschluß
<u>berufliche Situation:</u>	<input type="checkbox"/> arbeitsunfähig aber in Arbeitsverhältnis	<input type="checkbox"/> arbeitslos	
	<input type="checkbox"/> in Ausbildung	<input type="checkbox"/> selbständig	<input type="checkbox"/> Rentner
<u>Wie würden Sie Ihren Gesundheitszustand im Allgemeinen beschreiben?</u>			
	<input type="checkbox"/> ausgezeichnet	<input type="checkbox"/> sehr gut	<input type="checkbox"/> gut
	<input type="checkbox"/> weniger gut	<input type="checkbox"/> schlecht	
<u>Wie lange waren Sie zuletzt ununterbrochen auf Station 21 im UKR?</u>			
	<input type="checkbox"/> weniger als 4 Wochen	<input type="checkbox"/> 1-3 Monate	<input type="checkbox"/> 4-6 Monate
	<input type="checkbox"/> 7-9 Monate	<input type="checkbox"/> 10-12 Monate	<input type="checkbox"/> mehr als 1 Jahr
<u>Der wievielte Aufenthalt war das im UKR?</u>			
	<input type="checkbox"/> 1. Aufenthalt	<input type="checkbox"/> 2. Aufenthalt	
	<input type="checkbox"/> 3. Aufenthalt	<input type="checkbox"/> 4. Aufenthalt	
<u>Der wievielte Aufenthalt war das in Bad Abbach?</u>			
	<input type="checkbox"/> 1. Aufenthalt	<input type="checkbox"/> 2. Aufenthalt	
	<input type="checkbox"/> 3. Aufenthalt	<input type="checkbox"/> 4. Aufenthalt	
<u>Wie ging es Ihnen gesundheitlich als Sie in die Klinik (UKR) kamen?</u>			
	<input type="checkbox"/> sehr schlecht	<input type="checkbox"/> schlecht	
	<input type="checkbox"/> es ging	<input type="checkbox"/> recht gut	
<u>Wie beurteilen Sie Ihren Aufenthalt in der Klinik insgesamt?</u>			
	<input type="checkbox"/> hervorragend	<input type="checkbox"/> gut	
	<input type="checkbox"/> teils teils	<input type="checkbox"/> schlecht	

**Uniklinikum Regensburg** **Bad Abbach** 

Wie empfanden Sie Ihr Zimmer?

hervorragend

gut

teils teils

schlecht

War Ihr Zimmer immer sauber und hygienisch?

ja immer

nicht immer

nur nach Aufforderung

nein gar nicht

Mussten Sie lange warten, bis Sie Ihr Zimmer beziehen konnten?

ja eindeutig

ja ziemlich

nein

Wie empfanden Sie Ihre Aussicht aus Ihrem Zimmer?

entspannend

beruhigend

interessiert mich nicht

Fanden Sie Ihr Zimmer zu dunkel?

ja immer

manchmal

nein überhaupt nicht

Fanden Sie die Einrichtung Ihres Zimmers wichtig für den Fortschritt Ihrer Genesung?

ja, auf jeden Fall

interessiert mich nicht

Fanden Sie Ihr Zimmer zu klein?

ja

nein

Haben Ihnen die Mahlzeiten geschmeckt?

ja immer

ja manchmal

nein nie

Wurden Sie während der Essenszeiten durch andere Untersuchungen gestört?

ja immer

ja manchmal

nein nie

Wurde Ihr Essen ansprechend serviert?

ja immer

meistens

manchmal

selten

nie

Wie wurden Sie vom Pflegepersonal aufgenommen?

hervorragend

gut

teils teils

schlecht

War bei dringender Hilfe eine Pflegekraft aufzufinden?

ja immer

meistens

teils teils

nein

Wie wurden Sie vom Pflegepersonal informiert?

hervorragend

gut

teils teils

schlecht

Wie würden Sie das Pflegepersonal einstufen?

hervorragend

gut

teils teils

schlecht

**Uniklinikum Regensburg** **Bad Abbach** 

Wie gut wurden Sie vom ärztlich-personal informiert?

- |                                       |                                   |
|---------------------------------------|-----------------------------------|
| <input type="checkbox"/> hervorragend | <input type="checkbox"/> gut      |
| <input type="checkbox"/> teils teils  | <input type="checkbox"/> schlecht |

Wie würden Sie das Ärzteteam einstufen?

- |                                       |                                   |
|---------------------------------------|-----------------------------------|
| <input type="checkbox"/> hervorragend | <input type="checkbox"/> gut      |
| <input type="checkbox"/> teils teils  | <input type="checkbox"/> schlecht |

Wurden Sie bei Fragen vom Ärzteteam ausreichend informiert?

- |                                      |                                   |
|--------------------------------------|-----------------------------------|
| <input type="checkbox"/> ja immer    | <input type="checkbox"/> meistens |
| <input type="checkbox"/> teils teils | <input type="checkbox"/> nein     |

Wurden Sie bei Ängsten oder Befürchtungen bzgl. Ihrer Behandlung vom Ärzteteam informiert?

- |                                      |                               |
|--------------------------------------|-------------------------------|
| <input type="checkbox"/> ja immer    | <input type="checkbox"/> gut  |
| <input type="checkbox"/> teils teils | <input type="checkbox"/> nein |

Konnten Sie bei Ihrer Behandlung mitbestimmen?

- |  |                                       |
|--|---------------------------------------|
| <input type="checkbox"/> ja immer                            | <input type="checkbox"/> einigermaßen |
| <input type="checkbox"/> nein, ich wollte nicht mitbestimmen |                                       |

Fühlten Sie sich auf Station respektvoll behandelt hinsichtlich

Untersuchung:

- |                                      |                                   |
|--------------------------------------|-----------------------------------|
| <input type="checkbox"/> ja immer    | <input type="checkbox"/> meistens |
| <input type="checkbox"/> teils teils | <input type="checkbox"/> nein     |

Körperpflege:

- |                                      |                                   |
|--------------------------------------|-----------------------------------|
| <input type="checkbox"/> ja immer    | <input type="checkbox"/> meistens |
| <input type="checkbox"/> teils teils | <input type="checkbox"/> nein     |

Gespäche:

- |                                      |                                   |
|--------------------------------------|-----------------------------------|
| <input type="checkbox"/> ja immer    | <input type="checkbox"/> meistens |
| <input type="checkbox"/> teils teils | <input type="checkbox"/> nein     |

Wurden Sie immer rechtzeitig darauf hingewiesen, welche Untersuchung am jeweiligen Tag folgen wird?

- |                                      |                                   |
|--------------------------------------|-----------------------------------|
| <input type="checkbox"/> ja immer    | <input type="checkbox"/> meistens |
| <input type="checkbox"/> teils teils | <input type="checkbox"/> nein     |

Gibt es etwas, was Sie unabhängig von der etzigen Krankheit stark belastet?

- |                             |                               |
|-----------------------------|-------------------------------|
| <input type="checkbox"/> ja | <input type="checkbox"/> nein |
|-----------------------------|-------------------------------|

Haben Sie jemanden, mit dem Sie über Ihre Sorgen und Ängste sprechen können

- |                                   |  |                                 |
|-----------------------------------|--|---------------------------------|
| <input type="checkbox"/> ja immer | <input type="checkbox"/> manchmal          | <input type="checkbox"/> selten |
| <input type="checkbox"/> nie      | <input type="checkbox"/> brauche ich nicht |                                 |

Ist jemand in Ihrer Familie durch den Krankenhausaufenthalt besonders belastet?

- |  |                                |                                |
|--|--------------------------------|--------------------------------|
| <input type="checkbox"/> überhaupt nicht | <input type="checkbox"/> etwas | <input type="checkbox"/> mäßig |
| <input type="checkbox"/> zeimlich        | <input type="checkbox"/> sehr  |                                |

**Uniklinikum Regensburg** **Bad Abbach** 

Konnten Sie innerlich tagsüber zur Ruhe kommen?

- immer
- ziemlich oft
- selten

- meistens
- manchmal
- nie

Haben Sie Schmerzen?

- keine Schmerzen
- leicht
- stark

- sehr leicht
- mäßig
- sehr stark

Haben Sie Schlafstörungen?

- immer
- ziemlich oft
- selten

- meistens
- manchmal
- nie

Sind Sie angespannt und nervös?

- immer
- ziemlich oft
- selten

- meistens
- manchmal
- nie

Fühlen Sie sich traurig?

- immer
- ziemlich oft
- selten

- meistens
- manchmal
- nie

Haben Sie psychologische Unterstützung angenommen?

- ja
- brauche ich nicht

- nein

Die Antwortmöglichkeiten im Vergleich wurden hier nur einmal aufgeführt.

	<b>überhaupt nicht (1)</b>	<b>wenig (2)</b>	<b>mäßig (3)</b>	<b>sehr (4)</b>
Bereitet es Ihnen Schwierigkeiten sich körperlich anzustrengen (z.B. eine schwere Einkaufstasche oder einen Koffer zu tragen)?				
Bereitet es Ihnen Schwierigkeiten, einen längeren Spaziergang zu machen?				
Bereitet es Ihnen Schwierigkeiten, eine kurze Strecke außer Haus zu gehen?				
Müssen Sie tagsüber im Bett liegen oder in einem Sessel sitzen?				
Brauchen Sie Hilfe beim Essen, Anziehen, Waschen oder Benutzen der Toilette?				

**Während der letzten Woche:**

	<b>überhaupt nicht (1)</b>	<b>wenig (2)</b>	<b>mäßig (3)</b>	<b>sehr (4)</b>
Waren Sie bei Ihrer Arbeit oder bei anderen tagtäglichen Beschäftigungen eingeschränkt?				
Waren Sie bei Ihren Hobbys oder anderen Freizeitbeschäftigungen eingeschränkt?				
Waren Sie kurzatmig?				
Hatten Sie Schmerzen?				
Mussten Sie sich ausruhen?				
Hatten Sie Schlafstörungen?				
Fühlten Sie sich schwach?				
Hatten Sie Appetitmangel?				
War Ihnen übel?				
Haben Sie erbrochen?				

<b>Wie oft waren Sie in der vergangenen Woche</b>	<b>immer (1)</b>	<b>meistens (2)</b>	<b>ziemlich oft (3)</b>	<b>manchmal (4)</b>	<b>selten (5)</b>	<b>nie (6)</b>
...voller Schwung?						
... sehr nervös?						
... so niedergeschlagen, dass Sie nichts aufheitern konnte?						
...ruhig und gelassen?						
...voller Energie?						
...entmutigt und traurig?						
...erschöpft?						
...glücklich?						
...müde?						

## 7 Literaturverzeichnis

- [1] Barnes DW, Corp MJ, Loutif JF, Neal FE: Treatment of murine leukaemia with X rays and homologous bone marrow; preliminary communication. *Br Med J* 1956; 2: 626–7.
- [2] Thomas ED, Lochte HL Jr, Cannon JH, Sahler OD, Ferrebee JW: Supralethal whole body irradiation and isologous marrow transplantation in man. *J Clin Invest* 1959; 38: 1709–16.
- [3] Dausset J: Iso-leuko-antibodies. *Acta Haematol* 1958; 20: 156–66.
- [4] De KJ, Van Bekkum DW, Dicke KA, Dooren LJ, Radl J, van Rood JJ: Transplantation of bone-marrow cells and fetal thymus in an infant with lymphopenic immunological deficiency. *Lancet* 1969; 1: 1223–7.
- [5] Gatti RA, Meuwissen HJ, Allen HD, Hong R, Good RA: Immunological reconstitution of sex-linked lymphopenic immunological deficiency. *Lancet* 1968; 2: 1366–9.
- [6] Kurt Possinger, Anne Constanze Regierer, Hämatologie Onkologie  
2. Auflage.
- [7] Ljungman P, Bregni M, Brune M, et al.: Allogeneic and autologous transplantation for haematological diseases, solid tumours and immune disorders: current practice in Europe 2009. *Bone Marrow Transplant* 2010; 45: 219–34.
- [8] Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Knochenmark- und Blutstammzelltransplantation e. V. (DAG-KBT): Indikationsliste DAG-KBT. [www.dag-kbt.de/content/public/Indikationsliste-DAG.pdf](http://www.dag-kbt.de/content/public/Indikationsliste-DAG.pdf)
- [9] Fischer A, Landais P, Friedrich W et al.: European experience of bone marrow transplantation for severe combined immunodeficiency. *Lancet* 1990; 226: 850–854.
- [10] Ottinger HD, Beelen DW, Massenkeil G et al. Allotransplantation of haematopoietic stem cells for early stage leukaemia in patients aged 40 years or more: overall survival improves significantly if a younger unrelated donor is preferred over an older sibling donor. *Bone Marrow Transpl* 35, Suppl 2: S86 O406, 2005.
- [11] Petersdorf EW, Anasetti C, Martin PJ et al. Limits of HLA mismatching in unrelated HSCT. *Blood* 104: 2976 – 2980, 2004.
- [12] EFI Standards for Histocompatibility & Immunogenetics Testing Version 6.3:

[http://www.efiweb.eu/fileadmin/user\\_upload/Website\\_documenten/EFI\\_Committees/Standards\\_Committee/Standardv6.3.pdf](http://www.efiweb.eu/fileadmin/user_upload/Website_documenten/EFI_Committees/Standards_Committee/Standardv6.3.pdf)

- [13] Die Transplantation hämatopoetischer Stammzellen (Teil I) Medizinische Klinik 1997; 92: 480-491.
- [14] Schleuning M, Kolb H-J, Waterhpuse C, Holler E. Hämatopoetische Stammzelltransplantation 2003 by Tumorzentrum München und W. Zuckschwerdt Verlag München.
- [15] Link H (1997) Die Transplantation hämatopoetischer Stammzellen. Onkologe 3 (Supplement 1): 1–11.
- [16] Eliane Gluckman, Annalisa Ruggeri, Fernanda Volt, Renato Cunha, Karim Boudjedir and Vanderson Rocha: Milestones in umbilical cord blood transplantation 441-447.
- [17] Kurnaz F, Sahin C, Kaynar L, Pala C, Sivgin S, Altuntas F, Eser B, Cetin M, Unal A. Factors affecting survival in acute leukemia with donor lymphocyteinfusion in the first relapse after allogeneic stem cell transplantation. J BUON.2016 Jan-Feb;21(1):227-34.
- [18] Dalle JH, Giralt SA, Hepatic Venocclusive Disease after Hematopoietic Stem Cell Transplantation: Risk Factors and Stratification, Prophylaxis, and Treatment.
- [19] Akpek G, Zahurak ML, Piantadosi S, et al.: Development of a prognostic model for grading chronic graft-versus-host disease. Blood 2001; 97: 1219–26.
- [20] Glucksberg H, Storb R, Fefer A, Bruckner CD, Neiman PE, Clift RA, Lerner KG, Thomas ED. Clinical manifestations of graft-versus-host disease in human recipients of marrow from HLA-matched sibling donors. Transplantation. 1974; 18(4): 295-304.
- [21] Ridley SA: Intermediate Care Possibilities, requirements and solutions. Anesthesia, 1998;53: 654-664.
- [22] Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Fachkrankenpflege und Funktionsdienste e.V. zur IMC Ein Beitrag zur Qualitätssicherung in der pflegerischen Versorgung im Krankenhaus.
- [23] Gervais, Hendrik W. 2004: „Warum braucht der OP-Bereich eine Intermediate Care?“ In: Thomas Busse „OP-Management Praxisberichte“ Economica, Heidelberg.
- [24] Ferrara JL, Levine JE, Reddy P, Holler E: Graft-versus-host disease. Lancet 373:1550-1561, 2009.

- [25] Hamilton BK, Bolwell B, Kalaycio M, Rybicki L, Hanna R, Sobecks R, Pohlman B, Andresen S, Dean R, Duong H, Hill B, Copelan E. Long-term follow-up of a prospective randomized trial comparing CYA and MTX with CYA and mycophenolate mofetil for GVHD prophylaxis in myeloablative sibling donor hematopoietic cell transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2013 Nov;48(12):1578-80.
- [26] Wolff D, Gerbitz A, Ayuk F, Kiani A, Hildebrandt GC, Vogelsang GB, Elad S, Lawitschka A, Socie G, Pavletic SZ, Holler E, Greinix H. Consensus conference on clinical practice in chronic graft-versus-host disease (GVHD): first-line and topical treatment of chronic GVHD. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2010 Dec;16(12):1611-28.
- [27] Bowden RA, Slichter SJ, Sayers MH, Mori M, Cays MJ, Meyers JD: Use of leukocyte-depleted platelets and cytomegalovirus-seronegative red blood cells for prevention of primary cytomegalovirus infection after marrow transplant. *Blood* 1991; 78: 246-250.
- [28] R. Storb, R.L. Prentice, E.D. Thomas, *et al.* Factors associated with graft rejection after HLA-identical marrow transplantation for aplastic anaemia *Br J Haematol*, 55 (1983), pp. 573-585.
- [29] Rizzo JD, Curtis RE, Socie G, et al.: Solid cancers after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Blood* 2009; 113: 1175–83.
- [30] Hilgendorf I, Greinix H, Halter JP, Lawitschka A, Bertz H, Wolff D. Long-term follow-up after allogeneic stem cell transplantation. *Dtsch Arztebl Int.* 2015 Jan 23;112(4):518.
- [31] ROTE LISTE® Online: Arzneimittelverzeichnis für Deutschland ([www.rote-liste.de](http://www.rote-liste.de)). Rote Liste® Service GmbH.
- [32] R. Travnik, M. Beckers, D. Wolff, E. Holler, M. Landthaler, S. Karrer: Graft-versus-Host-Disease (GvHD)-ein Update. Teil 1: Pathophysiologie, Klinik und Stadieneinteilung der GvHD. *Hautarzt* (2011)62, Issue 2, pp 139–155.
- [33] Ferrara JL, Levine JE, Reddy P, Holler E: Graft-versus-host disease. *Lancet* 2009; 373:1550-1561.
- [34] Jagasia MH, Greinix HT, Arora M, et al. National Institutes of Health Consensus Development Project on Criteria for Clinical Trials in Chronic Graft-versus-Host Disease: I. The 2014 Diagnosis and Staging Working Group report. *Blood*, 2015 Mar;21(3):389-401
- [35] Petersdorf, N.E.W., Longton, G.M., Anasetti, C., et al. The significance of HLA- DRB1 matching on clinical outcome after HLA-A, B, DR identical unrelated donor marrow transplantation. *Blood*, 1995; 86(4): 1606-1613.

- [36] Miklos, D.B., Kim, H.T., Miller, K.H., et al. Antibody responses to H-Y minor histocompatibility antigens correlate with chronic graft-versus-host disease and disease remission. *Blood*, 2005; 105(7): 2973-2978.
- [37] Kollman C1, Howe CW, Anasetti C, Antin JH, Davies SM, Filipovich AH, Hegland J, Kamani N, Kernan NA, King R, Ratanatharathorn V, Weisdorf D, Confer DL. Donor characteristics as risk factors in recipients after transplantation of bone marrow from unrelated donors: the effect of donor age. *Blood*. 2001 Oct 1;98(7):2043-51.
- [38] Storb R, Deeg HJ, Whitehead J et al.: Methotrexate and cyclosporine compared with cyclosporine alone for prophylaxis of acute graft versus host disease after marrow transplantation for leukemia. *N Engl J Med* 1986;314: 729-735.
- [39] Finke J, Bethge WA, Schmoor C et al.: Standard graft-versus-host disease prophylaxis with or without anti-T-cell globulin in haematopoietic cell transplantation from matched unrelated donors: A randomised, open-label, multicentre phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2009;10: 855-864.
- [40] Wolff D, Ayuk, F, Elmaagacli A et al.: Current practice in diagnosis and treatment of acute graft-versus-host disease: Results from a survey among German-Austrian-Swiss hematopoietic stem cell transplant centers. *Biol Blood Marrow Transplant* 2013;19: 767-776.
- [41] Barnes DWH, Loutit J F Treatment of murine leukaemia with x-rays and homologous bone marrow. *Br Med J*, 1956; 2:626.
- [42] Horowitz, M.M., Gale, R.P., Sondel, P.M., et al. Graft-versus-leukemia reactions after bone marrow transplantation. *Blood*, 1990; 75(3): 555-562.
- [43] Kolb, H.J., Schattenberg, A., Goldman, J.M., et al. Graft-versus-leukemia effect of donor lymphocyte transfusions in marrow grafted patients. *Blood*, 1995; 86(5): 2041-2050.
- [44] Rolink AG, Gleichmann H, Gleichmann E. Diseases caused by reactions of T lymphocytes to incompatible structures of the major histocompatibility complex, VII. Immune-complex glomerulonephritis. *J Immunol* 1983; 130:209-15.
- [45] Holler E, Ertl B, Hintermeier-Knabe R, Roncarolo MG, Eissner G, Mayer F, Frauenberger P, Behrends U, Pfannes W, Kolb HJ, Wilmanns W. Inflammatory reactions induced by pretransplant conditioning – an alternative target for modulation of acute GvHD and complications following allogeneic bone marrow transplantation?

- Leuk Lymph 1997; 25: 217.
- [46] Hill GR, Ferrara JLM. The primacy of the gastrointestinal tract as a target organ of acute graft-versus-host disease: rationale for the use of cytokine shields in allogeneic bone marrow transplantation. *Blood* 2000; 95: 2754-2759.
- [47] Danby R, Rocha V. Improving engraftment and immune reconstitution in umbilical cord blood transplantation, *Front. Immunol.*, 24 February 2014.
- [48] Cordonnier, C. (2008): Chapter 10. Infections after HSCT. In: J. Apperley, E. Carreras, E. Gluckman, A. Gratwohl und T. Masszi (Hg.): *Haematopoietic stem cell transplantation. The EBMT handbook. 2008 (5th), rev. ed.* Paris: European School of Haematology, S. 198–217.
- [49] Gratwohl A, Brand R, Frassoni F, et al. Cause of death after allogeneic haematopoietic stem cell transplantation in early leukaemias: An EBMT analysis of lethal infectious complications and changes over calendar time. *Bone Marrow Transplant* 2005; 36: 757-769.
- [50] Nunes E, Heslop H, Fernandez-Vina M, Taves C, Wagenknecht DR, Eisenbrey AB, Fischer G, Poulton K, Wacker K, Hurley CK, Noreen H, Sacchi N. Definitions of histocompatibility typing terms. *Blood*. 2011 Dec 1;118(23): e 180-3.
- [51] Kröger, Nicolaus, *Allogene Stammzelltherapie-Grundlagen, Indikationen und Perspektiven/Nikolaus Kröger und Axel Zander*, 1. Auflage, Bremen: UNI-MED, 2004.
- [52] Fayers PM, Aaronson NK, Bjordal K, Groenvold M, Curran D, Bottomley A, *The EORTC QLQ-C30 Scoring Manual (3rd Edition)*. 2001.
- [53] Gunzelmann T, Albani C, Beutel M, Braehler E. [Subjective health of older people in view of the SF-36: Values from a large community-based sample]. *Z Gerontol Geriatr* 2006;39(2):109-119.
- [54] Begemann M (1999) *Praktische Hämatologie*, 11. Aufl., Georg Thieme Verlag, Stuttgart New York.
- [55] Schaefer U, Beelen D (1991) *Knochenmarktransplantation*, 2. Aufl. Karger GmbH, Basel München Paris London New York New Delhi Bangkok Singapore Tokyo Sydney.
- [56] Lee SJ, Vogelsang G, Flowers ME: Chronic graft-versus-host disease. *Biol Blood Marrow Transplant* 2003;9: 215-233.

- [57] Carreras E, Bertz H, Arcese W et al. Incidence and outcome of hepatic veno-occlusive disease after blood or marrow transplantation: a prospective cohort study of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. European Group for Blood and Marrow Transplantation Chronic Leukemia Working Party. *Blood* 1998; 92(10): 3599-3604.
- [58] McDonald GB, Hinds MS, Fisher LD, Schoch HG, Woldford JL, Banaji M, Hardin BJ, Shulman HM, Clift RA. Veno-occlusive disease of the liver and multiorgan failure after bone marrow transplantation: a cohort study of 355 patients. *Ann Intern Med* 1993; 118:255.
- [59] Schmitz N., Linch D.C., Dreger P. et.al.: Randomised Trial of Filgrastim-mobilized peripheral Blood Progenitor cell Transplantation versus autologous Bone-marrow-Transplantation in Lymphoma Patients. *Lancet* 1996;347: 353-357.
- [60] Zimmermann JE, Wagner DP, Xiaolu S, Knaus WA, Draper EA: Planning patient services for intermediate care units: Insights based on care for intensive care unit low-risk monitor admissions. *Crit Care Med* (1996); 24:1626-1632.
- [61] Tichelli A, Bucher C, Rovó A, Stussi G, Stern M, Paulussen M, Halter J, Meyer-Monard S, Heim D, Tsakiris DA, Biedermann B, Passweg JR, Gratwohl A. Premature cardiovascular disease after allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation. *Blood*. 2007 Nov 1;110(9):3463-71.
- [62] Holler E, Kolb HJ, Mittermüller J, Wilmanns W et al. Modulation of acute graft-versus-host disease after allogeneic bone marrow transplantation by tumor necrosis factor alpha (TNF-alpha) release in the course of pretransplant conditioning: Role of conditioning regimes and prophylactic application of monoclonal antibody neutralizing human TNF-alpha (MAK195F). *Blood* 1995; 86: 860.
- [63] Kuzmina Z, Greinix HT, Weigl R et al.: Significant differences in B-cell subpopulations characterize patients with chronic graft-versus-host disease-associated dysgammaglobulinemia. *Blood* 2001;117: 2265-2274.
- [64] Tivol E, Komorowski R, Drobyski WR: Emergent autoimmunity in graft-versus-host disease. *Blood* 2005;105: 4885-4891.
- [65] Ljungman P, Urbano-Ispizua A, Cavazzana-Calvo M, Demirer T, Dini G, Einsele H, Gratwohl A, Madrigal A, Niederwieser D, Passweg J, Rocha V, Saccardi R, Schouten H, Schmitz N, Socie G, Sureda A, Apperley J; European Group for Blood and Marrow. Allogeneic and autologous transplantation for haematological diseases, solid tumours and immune disorders: definitions and current practice in Europe. *Bone Marrow Transplant*. 2006 Mar;37(5):439-49.
- [66] Cornelissen JJ, Löwenberg B. Role of allogeneic stem cell transplantation in

current treatment of acute myeloid leukemia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2005:151-5.

- [67] Delgado-Rodríguez, M., Bueno-Cavanillas, A., López-Gigosos, R. et al.: Hospital stay length as an effect modifier of other risk factors for nosocomial infection. *European Journal of Epidemiology* (1990), Volume 6: 34.
- [68] Solomon SR, Matthews RH, Barreras AM et al.: Outpatient myeloablative allo-SCT: a comprehensive approach yields decreased hospital utilization and low TRM. *Bone Marrow Transplantation* (2010)45, 468-475.
- [69] Bacigalupo A, Sormani MP, Lamparelli T, et al. Reducing transplant-related mortality after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Hematologica*. 2004;**89**:1238–1247.
- [70] Frassoni F, Labopin M, Gluckman E, Prentice HG, Vernant JP, Zwaan F, Granena A, Gahrton G, De Witte T, Gratwohl A, Reiffers J, Gorin NC. Results of allogeneic bone marrow transplantation for acute leukemia have improved in Europe with time--a report of the acute leukemia working party of the European group for blood and marrow transplantation (EBMT). *Bone Marrow Transplant*. 1996 Jan;**17**(1):13-8.
- [71] Martino R, Caballero MD, Simon JA et al: Evidence for a graft-versus-leukemia effect after allogeneic peripheral blood stem cell transplantation with reduced-intensity conditioning in acute myelogenous leukemia and myelodysplastic syndromes. *Blood* 2002; 100: 2243-2245.
- [72] Jacobsohn DA, Vogelsang GB. Acute graft versus host disease. *Orphanet J Rare Dis*. 2007 Sep 4; **2**:35.
- [73] Cahn JY, Klein JP, Lee SJ, Milpied N, Blaise D, Antin JH, Leblond V, Ifrah N, Jouet JP, Loberiza F, Ringden O, Barrett AJ, Horowitz MM, Socié G; Société Française de Greffe de Moëlle et Thérapie Cellulaire.; Dana Farber Cancer Institute.; International Bone Marrow Transplant Registry. Prospective evaluation of 2 acute graft-versus-host (GVHD) grading systems: a joint Société Française de Greffe de Moëlle et Thérapie Cellulaire (SFGM-TC), Dana Farber Cancer Institute (DFCI), and International Bone Marrow Transplant Registry (IBMTR) prospective study. *Blood*. 2005 Aug 15;**106**(4):1495-500.
- [74] Gahrton G, Svensson H, Calvo M, et al. Progress in allogeneic bone marrow and peripheral blood stem cell transplantation for multiple myeloma: a comparison between

transplants performed 1983-93 and 1994-8 at European Group for Blood and Marrow Transplantation centres. *British Journal of Haematology* 2001; 113: 209-216.

- [75] Gratwohl A, Brand R, Frassoni F, Rocha V, Niederwieser D, Reusser P, Einsele H and Cordonnier C. Cause of death after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) in early leukemia: An EBMT analysis of lethal infectious complications and changes over calendar time. *Bone Marrow Transplant.* (2005) 36: 757-796.
- [76] Sparrelid E, Hägglund H, Remberger M et al. Bacteraemia during the aplastic phase after allogeneic bone marrow transplantation is associated with early death from invasive fungal infection. *Bone Marrow Transplantation*, (1998) 22, 795-800.
- [77] Wisplinghoff H, Cornely OA, Moser S, Bethe U, Stützer H, Salzberger B, Fätkenheuer G, Seifert H. Outcomes of nosocomial bloodstream infections in adult neutropenic patients: a prospective cohort and matched case-control study. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2003 Dec;24(12):905-11.
- [78] Fätkenheuer G, Buchheidt D, Cornely OA. Central venous catheter (CVC)- related infections in neutropenic patients. Guidelines of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Oncology (DGHO). *Annals of Hematology.* Oct. 2003 (82) 2: 149-157.
- [79] De La Rosa GR, Champlin RE, Kontoyiannis DP. Risk factors for the development of invasive fungal infections in allogeneic blood and marrow transplant recipients. *Transpl Infect Dis.* 2002 Mar;4(1):3-9.
- [80] Betts BC, Young JA, Ustun C, Cao Q, Weisdorf DJ. Human herpesvirus 6 infection after hematopoietic cell transplantation: is routine surveillance necessary? *Biol Blood Marrow Transplant.* 2011 Oct;17(10):1562-8.
- [81] Kadakia MP, Rybka WB, Stewart JA, Patton JL, Stamey FR, Elsayy M, Pellett PE, Armstrong JA. Human herpesvirus 6: infection and disease following autologous and allogeneic bone marrow transplantation. *Blood.* 1996 Jun 15;87(12):5341-54.
- [82] Zerr DM, Corey L, Kim HW, Huang ML, Nguy L, Boeckh M. Clinical outcomes of human herpesvirus 6 reactivation after hematopoietic stem cell transplantation. *Clin Infect Dis.* 2005 Apr 1;40(7):932-40.
- [83] Meyers JD, Flournoy N, Thomas ED. Risk factors for cytomegalovirus infection after human marrow transplantation. *J Infect Dis.* 1986 Mar;153(3):478-88.
- [84] Miller W, Flynn P, McCullough J, Balfour HH Jr, Goldman A, Haake R, McGlave P, Ramsay N, Kersey J. Cytomegalovirus infection after bone marrow transplantation: an association with acute graft-v-host disease. *Blood.* 1986 Apr;67(4):1162-7.

- [85] Silfvast T, Pettila V, Ihalainen A, Elonen E. Multiple organ failure and outcome of critically ill patients with haematological malignancy. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2003 Mar; 47(3): 301-6.
- [86] Loberiza FR Jr, Rizzo JD, Bredeson CN, Antin JH, Horowitz MM, Weeks JC, Lee SJ. Association of depressive syndrome and early deaths among patients after stem-cell transplantation for malignant diseases. *J Clin Oncol.* 2002 Apr 15;20(8):2118-26.
- [87] Howlader N, Noone AM, Krapcho M, Garshell J, Neyman N, Altekruse SF, Kosary CL, Yu M, Ruhl J, Tatalovich Z, Cho H, Mariotto A, Lewis DR, Chen HS, Feuer EJ, Cronin KA (eds). *SEER Cancer Statistics Review, 1975-2010*, National Cancer Institute. Bethesda, MD, [http://seer.cancer.gov/csr/1975\\_2010/](http://seer.cancer.gov/csr/1975_2010/), based on November 2012 SEER data submission, posted to the SEER web site, 2013.
- [88] Hjernstad MJ, Knobel H, Brinch L, Fayers PM, Loge JH, Holte H, Kaasa S. A prospective study of health-related quality of life, fatigue, anxiety and depression 3-5 years after stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2004 Aug;34(3):257-66.
- [89] Ullrich E, Salzmann-Manrique E, Bakhtiar S, Bremm M, Gerstner S, Herrmann E, Bader P, Hoffmann P, Holler E, Edinger M, Wolff D. Relation between Acute GVHD and NK Cell Subset Reconstitution Following Allogeneic Stem Cell Transplantation. *Front Immunol.* 2016 Dec 22; 7:595.
- [90] Syrjala KL, Langer SL, Abrams JR, Storer B, Sanders JE, Flowers ME, Martin PJ. Recovery and long-term function after hematopoietic cell transplantation for leukemia or lymphoma. *JAMA.* 2004 May 19;291(19):2335-43.
- [91] Hensel M, Egerer G, Schneeweiss A, Goldschmidt H, Ho AD. Quality of life and rehabilitation in social and professional life after autologous stem cell transplantation. *Ann Oncol.* 2002 Feb;13(2):209-17.
- [92] Andrykowski MA, Greiner CB, Altmaier EM, Burish TG, Antin JH, Gingrich R, McGarigle C, Henslee-Downey PJ. Quality of life following bone marrow transplantation: findings from a multicentre study. *Br J Cancer.* 1995 Jun;71(6):1322-9.
- [93] Devlen J, Maguire P, Phillips P, Crowther D, Chambers H. Psychological problems associated with diagnosis and treatment of lymphomas. I: Retrospective study. *Br Med J (Clin Res Ed).* 1987 Oct 17;295(6604): 953-4.
- [94] Smets EM, Garssen B, Schuster-Uitterhoeve AL, de Haes JC. Fatigue in cancer patients.

- Br J Cancer. 1993 Aug;68(2):220-4.
- [95] Hjermsstad MJ, Evensen SA, Kvaløy SO, Fayers PM, Kaasa S. Health-related quality of life 1 year after allogeneic or autologous stem-cell transplantation: a prospective study. *J Clin Oncol*. 1999 Feb;17(2):706-18.
- [96] Carlson K, Bäcklund L, Smedmyr B, Oberg G, Simonsson B. Pulmonary function and complications subsequent to autologous bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 1994 Nov;14(5):805-11.
- [97] Chao NJ, Tierney DK, Bloom JR, Long GD, Barr TA, Stallbaum BA, Wong RM, Negrin RS, Horning SJ, Blume KG. Dynamic assessment of quality of life after autologous bone marrow transplantation. *Blood*. 1992 Aug 1;80(3):825-30.
- [98] Baker F, Zabora J, Polland A, Wingard J. Reintegration after bone marrow transplantation. *Cancer Pract*. 1999 Jul-Aug;7(4):190-7.
- [99] Hjermsstad MJ, Knobel H, Brinch L, Fayers PM, Loge JH, Holte H, Kaasa S. A prospective study of health-related quality of life, fatigue, anxiety and depression 3-5 years after stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2004 Aug;34(3):257-66.
- [100] Weaver CH, Hazelton B, Birch R, Palmer P, Allen C, Schwartzberg L, West W. An analysis of engraftment kinetics as a function of the CD34 content of peripheral blood progenitor cell collections in 692 patients after the administration of myeloablative chemotherapy. *Blood*. 1995 Nov 15;86(10):3961-9.
- [101] Oran B, Malek K, Sanchorawala V, Wright DG, Quillen K, Finn KT, La Valley M, Skinner M, Seldin DC. Predictive factors for hematopoietic engraftment after autologous peripheral blood stem cell transplantation for AL amyloidosis. *Bone Marrow Transplant*. 2005 Mar;35(6):567-75. Erratum in: *Bone Marrow Transplant*. 2005 Mar;35(6):635.
- [102] Remes K, Matinlauri I, Grenman S, Itälä M, Kauppila M, Pelliniemi TT, Salminen E, Vanharanta R, Rajamäki A. Daily measurements of blood CD34+ cells after stem cell mobilization predict stem cell yield and posttransplant hematopoietic recovery. *J Hematother*. 1997 Feb;6(1):13-9.
- [103] Piñana JL, Montesinos P, Martino R, Vazquez L, Rovira M, López J, Batlle M, Figuera Á, Barba P, Lahuerta JJ, Debén G, Perez-Lopez C, García R, Rosique P, Lavilla E, Gascón A, Martínez-Cuadrón D, Sanz MÁ. Incidence, risk factors, and outcome of bacteremia following autologous hematopoietic stem cell transplantation in 720 adult patients. *Ann Hematol*. 2014 Feb;93(2):299-307.

- [104] Bertz H, Auner HW, Weissinger F, Salwender HJ, Einsele H, Egerer G, Sandherr M, Schüttrumpf S, Südhoff T, Maschmeyer G; Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Oncology (DGHO). Antimicrobial therapy of febrile complications after high-dose chemo-/radiotherapy and autologous hematopoietic stem cell transplantation--guidelines of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Oncology (DGHO). *Ann Hematol*. 2003 Oct;82 Suppl 2: S167-74.
- [105] Ruescher TJ, Sodeifi A, Scrivani SJ, Kaban LB, Sonis ST. The impact of mucositis on alpha-hemolytic streptococcal infection in patients undergoing autologous bone marrow transplantation for hematologic malignancies. *Cancer*. 1998 Jun 1;82(11):2275-81.
- [106] O'Brien SN, Blijlevens NM, Mahfouz TH, Anaissie EJ. Infections in patients with hematological cancer: recent developments. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2003:438-72.
- [107] Graziutti ML, Dong L, Miceli MH, Krishna SG, Kiwan E, Syed N, Fassas A, van Rhee F, Klaus H, Barlogie B, Anaissie EJ. Oral mucositis in myeloma patients undergoing melphalan-based autologous stem cell transplantation: incidence, risk factors and a severity predictive model. *Bone Marrow Transplant*. 2006 Oct;38(7):501-6.
- [108] Vera-Llonch M, Oster G, Ford CM, Lu J, Sonis S. Oral mucositis and outcomes of autologous hematopoietic stem-cell transplantation following high-dose melphalan conditioning for multiple myeloma. *J Support Oncol*. 2007 May;5(5):231-5.
- [109] Jantunen E, Kuittinen T, Nousiainen T. A pilot study on feasibility and efficacy of amifostine preceding high-dose melphalan with autologous stem cell support in myeloma patients. *Leuk Lymphoma*. 2002 Oct;43(10):1961-5.
- [110] Weissinger F et al.: Antimicrobial therapy of febrile complications after high-dose chemotherapy and autologous hematopoietic stem cell transplantation—guidelines of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Medical Oncology (DGHO). *Ann Hematol* 2012;91: 1161-1174.
- [111] Reich G, Mapara MY, Reichardt P, Dörken B, Maschmeyer G. Infectious complications after high-dose chemotherapy and autologous stem cell transplantation: comparison between patients with lymphoma or multiple myeloma and patients with solid tumors. *Bone Marrow Transplant*. 2001 Mar;27(5):525-9.
- [112] Salazar R, Solá C, Maroto P, Tabernero JM, Brunet J, Verger G, Valentí V, Cancelas JA, Ojeda B, Mendoza L, Rodríguez M, Montesinos J, López-López JJ. Infectious

- complications in 126 patients treated with high-dose chemotherapy and autologous peripheral blood stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 1999 Jan;23(1):27-33.
- [113] Kolbe K, Domkin D, Derigs HG, Bhakdi S, Huber C, Aulitzky WE. Infectious complications during neutropenia subsequent to peripheral blood stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 1997 Jan;19(2):143-7.
- [114] Watanabe T, Takaue Y, Abe T, Matsunaga K, Saito S, Hirao A, Kawano Y, Hirose M, Ninomiya T, Yokobayashi A, et al. Early infectious complications after peripheral blood stem cell autografts in children. *Med Pediatr Oncol.* 1991;19(2):100-5.
- [115] Offidani M, Corvatta L, Olivieri A, Rupoli S, Frayfer J, Mele A, Manso E, Montanari M, Centurioni R, Leoni P. Infectious complications after autologous peripheral blood progenitor cell transplantation followed by G-CSF. *Bone Marrow Transplant.* 1999 Nov;24(10):1079-87.
- [116] Mossad SB, Longworth DL, Goormastic M, Serkey JM, Keys TF, Bolwell BJ. Early infectious complications in autologous bone marrow transplantation: a review of 219 patients. *Bone Marrow Transplant.* 1996 Aug;18(2):265-71.
- [117] Imbert-Marcille BM, Tang XW, Lepelletier D, Besse B, Moreau P, Billaudel S, Milpied N. Human herpesvirus 6 infection after autologous or allogeneic stem cell transplantation: a single-center prospective longitudinal study of 92 patients. *Clin Infect Dis.* 2000 Oct;31(4):881-6.
- [118] Nosanchuk JD, Sepkowitz KA, Pearse RN, White MH, Nimer SD, Armstrong D. Infectious complications of autologous bone marrow and peripheral stem cell transplantation for refractory leukemia and lymphoma. *Bone Marrow Transplant.* 1996 Aug;18(2):355-9.
- [119] De Pauw BE, Donnelly JP, De Witte T, Nováková IR, Schattenberg A. Options and limitations of long-term oral ciprofloxacin as antibacterial prophylaxis in allogeneic bone marrow transplant recipients. *Bone Marrow Transplant.* 1990 Mar;5(3):179-82.
- [120] Leather HL, Wingard JR. Infections following hematopoietic stem cell transplantation. *Infect Dis Clin North Am.* 2001 Jun;15(2):483-520.
- [121] Hathorn JW, Lyke K. Empirical treatment of febrile neutropenia: evolution of current therapeutic approaches. *Clin Infect Dis.* 1997 Feb;24 Suppl 2: S256-65.
- [122] Moss P, Rickinson A. Cellular immunotherapy for viral infection after HSC

- transplantation. *Nat Rev Immunol*. 2005 Jan;5(1):9-20.
- [123] Mori T, Kato J. Cytomegalovirus infection/disease after hematopoietic stem cell transplantation. *Int J Hematol*. 2010 May;91(4):588-95.
- [124] Hebart H, Einsele H. Clinical aspects of CMV infection after stem cell transplantation. *Hum Immunol*. 2004 May;65(5):432-6.
- [125] Borchers S, Bremm M, Lehrnbecher T, Dammann E, Pabst B, Wölk B, Esser R, Yildiz M, Eder M, Stadler M, Bader P, Martin H, Jarisch A, Schneider G, Klingebiel T, Ganser A, Weissinger EM, Koehl U. Sequential anti-cytomegalovirus response monitoring may allow prediction of cytomegalovirus reactivation after allogeneic stem cell transplantation. *PLoS One*. 2012;7(12): e 50248.
- [126] Link H, Maschmeyer G, Meyer P, Hiddemann W, Stille W, Helmerking M, Adam D. Interventional antimicrobial therapy in febrile neutropenic patients. Study Group of the Paul Ehrlich Society for Chemotherapy. *Ann Hematol*. 1994 Nov;69(5):231-43.
- [127] Wade JC, Schimpff SC, Newman KA, Wiernik PH. Staphylococcus epidermidis: an increasing cause of infection in patients with granulocytopenia. *Ann Intern Med*; 1982; 97: 503-508.
- [128] Mattsson J, Ringdén O, Storb R. Graft Failure after Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation. *Biology of blood and marrow transplantation: journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation*, ISSN: 1523-6536, Vol: 14, Issue: 1 Suppl 1, Page: 165-70.
- [129] Borchers S, Luther S, Lips U, Hahn N, Kotsendorn J, Stadler M, Buchholz S, Diedrich H, Eder M, Koehl U, Ganser A, Mischak-Weissinger E. Tetramer monitoring to assess risk factors for recurrent cytomegalovirus reactivation and reconstitution of antiviral immunity post allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Transpl Infect Dis*. 2011 Jun;13(3):222-36.

## 8 Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre hiermit an Eides Statt, dass ich die vorliegende Arbeit ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe; die aus anderen Quellen direkt oder indirekt übernommenen Daten und Konzepte sind unter Angabe der Quelle gekennzeichnet.

Inbesondere habe ich nicht die entgeltliche Hilfe von Vermittlungs- bzw. Beratungsdiensten, Promotionsberater oder andere Personen, in Anspruch genommen. Niemand hat von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeit erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen.

Die Arbeit wurde bisher weder im In- noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

Ich versichere an Eides Statt, dass ich nach bestem Wissen die reine Wahrheit gesagt und nichts verschwiegen habe.

Vor Aufnahme der obigen Versicherung an Eides Statt wurde ich über die Bedeutung der eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unrichtigen und unvollständigen eidesstattlichen Versicherung belehrt.

---

Regensburg, den 14.12.2017

Fatma Kiliç

## 9 Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei allen ganz herzlich bedanken, die zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben.

Mein aufrichtiger Dank und Respekt gilt Herrn Prof. Dr. med. Ernst Holler, meinem Doktorvater, für die Vergabe dieses Promotionsthemas, für die freundliche und ständige Unterstützung bei allen anstehenden Fragen und für die vielen Ratschläge und Hinweise während der Verfassung der Dissertation.

Mein ganz besonderer Dank gilt auch Herrn Prof. Dahlke für die Bereitschaft, die Begutachtung dieser Arbeit zu übernehmen.

Ganz herzlich möchte ich mich auch bei meiner Schwester Selma bedanken, dass Sie immer ein offenes Ohr und sehr gute Ratschläge für mich hatte.

Größter Dank gebührt meinen Eltern, die mir dieses Studium und somit auch die Entstehung dieser Arbeit ermöglichen haben und mich in jeglicher Hinsicht unterstützt und ermutigt haben. Sie haben mich stets motiviert und mir immer wieder Kraft gegeben.

Mein persönlicher Dank gilt auch dem Rest meiner Familie und meinen Freunden insbesondere Julia Maria Bauer sowie Münife Celik für das Korrekturlesen sowie für die aufgebrachte Geduld. Mein Dank gilt auch Tubay Özden und Neslihan Yavuz, die immer an mich geglaubt haben und für mich da waren. Auch möchte ich mich ganz herzlich bei Marina Heibel bedanken. Ohne ihre Unterstützung wäre diese Dissertation nicht möglich gewesen.