



Fakultät für Medizin

**Charakteristika und Outcome
autolog und allogene stammzelltransplantierter Patienten
bei Vorstellung in der Notaufnahme**

Claudia Lisa Kathrin Willner

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin der Technischen Universität
München zur Erlangung des akademischen Grades einer
Doktorin der Medizin
genehmigten Dissertation.





Fakultät für Medizin

**Charakteristika und Outcome
autolog und allogene stammzelltransplantierter Patienten
bei Vorstellung in der Notaufnahme**

Claudia Lisa Kathrin Willner

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin der Technischen Universität
München zur Erlangung des akademischen Grades einer
Doktorin der Medizin
genehmigten Dissertation.

Vorsitzender: Prof. Dr. Ernst J. Rummeny

Prüfer der Dissertation:

1. Prof. Dr. Bernd Christopher Saugel
2. Prof. Dr. Florian Bassermann

Die Dissertation wurde am 15.12.2020 bei der Technischen Universität München ein-
gereicht und durch die Fakultät für Medizin am 13.10.2021 angenommen.

Ich erkläre an Eides statt, dass ich die bei der Fakultät für Medizin der Technischen Universität München zur Promotionsprüfung vorgelegte Arbeit mit dem Titel „Charakteristika und Outcome autolog und allogenen stammzelltransplantierten Patienten bei Vorstellung in der Notaufnahme“ in der Medizinischen Klinik und Poliklinik III des Klinikums rechts der Isar unter der Anleitung und Betreuung durch Prof. Dr. med. Bernd Saugel ohne sonstige Hilfe erstellt und bei der Abfassung nur die gemäß § 6 Absatz 6 und 7 Satz 2 angebotenen Hilfsmittel benutzt habe.

Ich habe keine Organisation eingeschaltet, die gegen Entgelt Betreuerinnen und Betreuer für die Anfertigung von Dissertationen sucht, oder die mir obliegenden Pflichten hinsichtlich der Prüfungsleistungen für mich ganz oder teilweise erledigt. Ich habe die Dissertation in dieser oder ähnlicher Form in keinem anderen Prüfungsverfahren als Prüfungsleistung vorgelegt.

Ich habe den angestrebten Doktorgrad noch nicht erworben und bin nicht in einem früheren Promotionsverfahren für den angestrebten Doktorgrad endgültig gescheitert. Die öffentlich zugängliche Promotionsordnung der Technischen Universität München ist mir bekannt, insbesondere habe ich die Bedeutung von § 28 (Nichtigkeit der Promotion) und § 29 (Entzug des Doktorgrades) zur Kenntnis genommen. Ich bin mir der Konsequenzen einer falschen Eidesstattlichen Erklärung bewusst.

Mit der Aufnahme meiner personenbezogenen Daten in die Alumni-Datei bei der Technischen Universität München bin ich einverstanden.

Regensburg, 02.12.2020

Claudia Lisa Kathrin Willner (ehem. Hendlmeier)

- Meinen Eltern Roswitha und Franz -

Inhaltsverzeichnis

1 EINLEITUNG	6
1.1 Anfänge der Stammzelltransplantation	6
1.2 Durchführung von Stammzelltransplantationen heute	7
1.2.1 Indikationen zur Stammzelltransplantation	7
1.2.2 Grundprinzip der hämatopoetischen Stammzelltransplantation	10
1.2.3 Stammzellen und Hämatopoese	11
1.2.4 Einteilung der Transplantationsarten	13
1.2.4.1 Das humane Leukozytenantigensystem.....	13
1.2.4.2 Die Suche nach einem passenden allogenen Spender	15
1.2.5 Verfahrensweisen zur Gewinnung hämatopoetischer Stammzellen	15
1.2.5.1 Die Nabelschnurbluttransplantation.....	15
1.2.5.2 Die Knochenmarktransplantation.....	16
1.2.5.3 Die periphere Blutstammzelltransplantation	17
1.2.5.3.1 Mobilisierung der Stammzellen	17
1.2.5.3.2 Durchführung der Stammzellapherese	18
1.2.6 Remissionstherapie und Konditionierung	19
1.3 Komplikationen der Stammzelltransplantation	21
1.3.1 Therapieassoziierte Toxizität	21
1.3.1.1 Nebenwirkungsprofil der Radiatio.....	21
1.3.1.2 Nebenwirkungsprofil der Zytostatika	22
1.3.2 Infektionen.....	23
1.3.2.1 Bakterielle Infektionen	24
1.3.2.2 Mykotische Infektionen	25
1.3.2.3 Virale Infektionen	26
1.3.2.4 Erhöhtes Infektionsrisiko bei Neutropenie	27
1.3.3 Graft-versus-Host Disease.....	28
1.3.3.1 Pathogenese der Graft-versus-Host Disease.....	28
1.3.3.2 Risikofaktoren für die Entstehung einer Graft-versus-Host Disease	29
1.3.3.3 Einteilung der Graft-versus-Host Disease	29
1.3.3.3.1 Klinik der akuten Graft-versus-Host Disease	30
1.3.3.3.2 Klinik der chronischen Graft-versus-Host Disease.....	31
1.3.3.4 Positive Effekte der Graft-versus-Host Disease	34
1.4 Notfallmäßige Betreuung der Patienten	35
1.4.1 Aufbau und Funktion einer Notaufnahme	35
1.4.2 Ablauf in einer Notaufnahme.....	37
2 ZIEL DER ARBEIT	41
3 MATERIAL UND METHODEN	42
3.1 Setting und Studiendesign	42
3.2 Studienzeitraum	42
3.3 Ein- und Ausschlusskriterien	43
3.4 Datenerhebung und statistische Auswertung	43

4	ERGEBNISSE	45
4.1	Patienten nach autologer Transplantation	47
4.1.1	Patientencharakteristika	47
4.1.2	Patientenoutcome	48
4.1.3	Mit dem Outcome assoziierte Faktoren (univariate und multivariate Analyse).....	49
4.2	Patienten nach allogener Transplantation	53
4.2.1	Patientencharakteristika	53
4.2.2	Patientenoutcome	54
4.2.3	Mit dem Outcome assoziierte Faktoren (univariate und multivariate Analyse).....	54
5	DISKUSSION	60
5.1	Limitationen und Stärken der Studie.....	60
5.1.1	Menge der Patientendaten und Repräsentativität der Studienteilnehmer	60
5.1.2	Material und Methodik der Recherche	61
5.2	Vergleich der stationären Aufnahmequote und Mortalitätsrate	62
5.3	Symptome bei Vorstellung und Möglichkeiten zur schnelleren Diagnostik und Therapie ...	64
5.3.1	Vorstellungsgrund Fieber	64
5.3.1.1	Rasche Erregeridentifikation bei bakteriellen Infektionen	65
5.3.1.2	Rascher Therapiebeginn mit Breitbandantibiotikum.....	67
5.3.2	Vorstellungsgrund Atemwegssymptome und wegweisende Diagnostik.....	69
5.4	Patientenschulung und Langzeitnachsorge nach Stammzelltransplantationen	71
6	ZUSAMMENFASSUNG	74
7	LITERATURVERZEICHNIS	76
8	VERZEICHNISSE.....	87
8.1	Verzeichnis der Abkürzungen und Akronyme.....	87
8.2	Verzeichnis der Abbildungen	90
8.3	Verzeichnis der Tabellen	91
9	DANKSAGUNG	92
10	PUBLIKATION	93
11	ANHANG	94
Anlage 1	94
Anlage 2	95
Anlage 3	96

1 Einleitung

Die vorliegende Arbeit befasst sich mit dem Thema „Charakteristika und Outcome autolog und allogenen stammzelltransplantierten Patienten bei Vorstellung in der Notaufnahme“. Die einleitenden Gedanken sind der Entwicklung und Durchführung von Stammzelltransplantationen sowie ihren Komplikationen gewidmet. Aufgrund des notfallmedizinischen Bezugs dieser Arbeit folgt im Anschluss eine Beschreibung der Funktionen von klinischen Notaufnahmen und des dortigen Ablaufs der notfallmäßigen Versorgung. Anschließend werden die bereits 2017 im *European Journal of Emergency Medicine* publizierten Ergebnisse (Spoerl & Hendlmeier et al., 2017) der Studie dargestellt, einer kritischen Bewertung unterzogen und im Vergleich mit anderen wissenschaftlichen Erhebungen ähnlicher Thematik diskutiert.

Die Definitionen der in der Arbeit verwendeten Abkürzungen befinden sich unter Punkt 8.1 (siehe S. 87).

1.1 Anfänge der Stammzelltransplantation

Sowohl autologe als auch allogene Stammzelltransplantationen sind heutzutage etablierte und unverzichtbare Verfahren in der Behandlung hämatonkologischer Erkrankungen. Die Grundlagen für diese mittlerweile standardmäßig angewandte Therapieform legten u. a. Dr. Leon O. Jacobson, Dr. Egon Lorenz und Dr. Edward D. Thomas. Als früher Vorreiter bestrahlte Jacobson 1949 in seinen Versuchen Mäuse mit einer unter normalen Umständen letalen Ganzkörperröntgendosis. Er beobachtete, dass durch das Abschirmen der Milz die Fähigkeit der ektopen Erythropoese und in geringerem Ausmaß auch der Granulo- und Megakaryozytopoese im Milzgewebe erhalten blieb (Jacobson, Marks, Gaston, Robson & Zirkle, 1949). Dieses Ergebnis erbrachte die bahnbrechende Erkenntnis, dass das zerstörte Knochenmark durch hämatopoetische Elemente kompensiert werden kann.

Dies wiederum führte zur Annahme, dass bspw. auch die intravenöse Injektion von zellulären Bestandteilen des Knochenmarks zu einer Erholung der Hämatopoese führen könnte (Lorenz, Congdon & Uphoff, 1952). Lorenz bestätigte wenige Jahre später

diese Idee, indem er zeigte, dass Knochenmarkinjektionen nach einer letalen Bestrahlungsdosis zu einer signifikanten Reduktion der Mortalität der Versuchstiere führten (Lorenz et al., 1952). Diese Vorgehensweise ist jedoch nur durchführbar, wenn es sich um den gleichen genetischen Hintergrund in Form einer syngenen Übertragung handelt. Auf diesen Erfahrungen aufbauend, führte der Pionier Edward D. Thomas 1957 erstmalig erfolgreich eine syngene Stammzelltransplantation an zwei eineiigen Zwillingspaaren durch, bei denen je einer der Zwillinge an Leukämie erkrankt war (Thomas, Lichte, Cannon, Sahler & Ferrebee, 1959). Als Anerkennung für diesen medizinischen Meilenstein überreichte man dem US-Amerikaner und seinem Kollegen Joseph E. Murray 1990 den Nobelpreis für Medizin (Hofmann, 2016).

1.2 Durchführung von Stammzelltransplantationen heute

1.2.1 Indikationen zur Stammzelltransplantation

Die Einsatzbereiche der hämatologischen Stammzelltransplantation (HSZT) sind heutzutage vielfältig und spielen sowohl bei der Therapie hämatologischer als auch onkologischer Krankheiten eine Rolle.

„Ursprünglich eingesetzt als letzte Möglichkeit bei schweren, anderweitig unbehandelbaren Leiden, ist die SCT heute bei vielen Erkrankungen ab Diagnose in das Behandlungsschema eingebaut und als moderne effiziente Therapieform nicht mehr wegzudenken“ (Bartsch, Finke & Mumm, 2001, S. 1). Einen grundlegenden Bestandteil der Therapie bildet sie bspw. bei allen Hochrisiko-ALL Patienten in der ersten CR (engl.: Complete remission). Bei jüngeren ALL-Patienten, welche ein sogenanntes Philadelphia-Chromosom (Chromosomenaberration durch Translokation) aufweisen, „besteht aktuell unabhängig vom molekularen Ansprechen die Indikation für eine Stammzelltransplantation“ (Gökbuget et al. 2020, S. 14). Im Bereich der Akuten myeloischen Leukämien wird die allogene Stammzelltransplantation sowohl bei Hochrisikopatienten, als auch bei Standardrisikopatienten in erster CR durchgeführt. Auch bei Auftreten eines Rezidivs dient sie als klinische Option (Dreger et al., 2016).

Die herausragende Bedeutung des Verfahrens wird deutlich, wenn man die Daten des Deutschen Registers für Stammzelltransplantationen betrachtet (siehe Tabelle 1, S. 9). Im Jahr 2016 wurden in der Bundesrepublik Deutschland insgesamt 6 279 Patienten transplantiert. Davon erfolgte bei 3 381 Patienten eine autologe und bei 2 898

Patienten eine allogene Ersttransplantation. Die Hauptindikationen für autologe Ersttransplantationen waren dabei lymphoproliferative Erkrankungen wie Myelome, Hodgkin- und Non-Hodgkin-Lymphome (insgesamt 3 131 autologe Transplantationen). Die zweithäufigste Indikation autologer Transplantationen waren bei 220 Patienten solide Tumore wie z. B. Neuroblastome und Ewing-Sarkome.

Die häufigsten Indikationen für allogene Ersttransplantationen waren Leukämien wie z. B. AML und ALL (insgesamt 2 247 allogene Transplantationen) und lymphoproliferative Erkrankungen (insgesamt 406 allogene Transplantationen). Darüber hinaus fanden 204 allogene Transplantationen aufgrund weiterer nicht maligner Erkrankungen wie Thalassämien oder Sichelzellanämien statt (Deutsches Register für Stammzelltransplantationen, 2017).

Zum Zweck der Übersichtlichkeit werden bei den Erkrankungen AML und ALL alle Transplantationen von Patienten in kompletter Remission (erste und nicht erste CR) zusammengefasst. Aus dem gleichen Grund wird in der nachfolgenden Tabelle nicht zwischen verschiedenen Formen der AML, u. a. therapieassoziierter AML und transformierter AML (aus MDS oder MPN) unterschieden und zudem werden Transplantationen bei CML-Patienten in der chronischen Phase zusammengefasst (erste und nicht erste CP).

In Punkt 5.1.1 (siehe S. 60) werden die Fallzahlen des Jahresberichts noch vergleichend diskutiert.

Tabelle 1: Fallzahlen der Hauptindikationen für autologe und allogene HSZT in Deutschland im Jahr 2016

Diagnose	Autolog	Allogen
Leukämie		
AML	12	1 248
ALL	1	316
CML	0	51
MDS	0	423
MPN	0	154
CLL	0	55
Summe Leukämie	13 (0,4 %)	2 247 (77,5 %)
Lymphoproliferative Erkrankung		
Multiples Myelom	1 960	107
Hodgkin-Lymphom	165	25
Non-Hodgkin-Lymphom	968	269
Andere	38	5
Summe Lymphoproliferative Erkrankung	3 131 (92,6 %)	406 (14,0 %)
Solider Tumor		
Neuroblastom	43	10
Ewing-Sarkom	25	1
Andere	152	7
Summe Solider Tumor	220 (6,5 %)	18 (0,6 %)
Nicht maligne Erkrankung		
Thalassämie	0	26
Sichelzellanämie	0	27
Andere	0	151
Summe Nicht maligne Erkrankung	0 (0 %)	204 (7,0 %)
Summe Andere	17 (0,5 %)	23 (0,8 %)
Gesamt	3 381 (100,0 %)	2 898 (100,0 %)

AML: Akute myeloische Leukämie;

ALL: Akute lymphatische Leukämie;

CML: Chronische myeloische Leukämie;

CLL: Chronische lymphatische Leukämie;

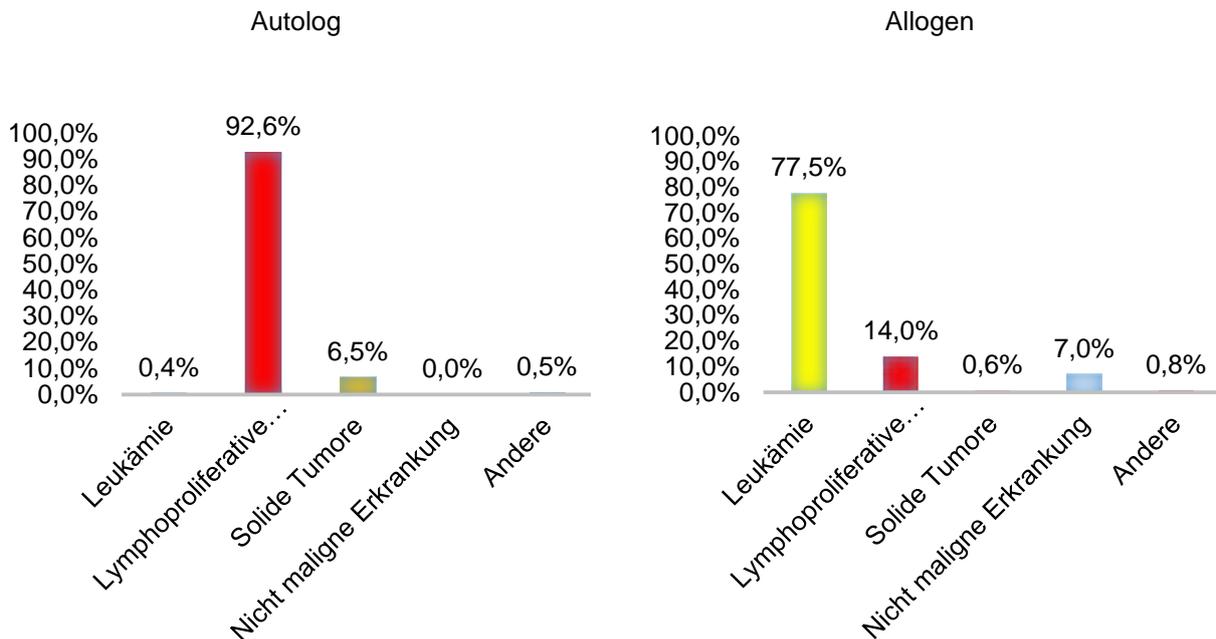
MDS: Myelodysplastisches Syndrom;

MPN: Myeloproliferative Neoplasie;

Quelle: Basierend auf Daten des Deutschen Registers für Stammzelltransplantationen für das Jahr 2016 (2017). Tabelle erstellt von Claudia Hendlmeier, 2018

Abbildung 1 (siehe S. 10) zeigt graphisch die Verteilung der Transplantationsarten in Deutschland im Jahr 2016.

Abbildung 1: Hauptindikationen für autologe und allogene HSZT in Deutschland im Jahr 2016 in Prozentangaben, dargestellt als Säulendiagramm



Quelle: Basierend auf Daten des Deutschen Registers für Stammzelltransplantationen für das Jahr 2016 (2017). Säulendiagramme erstellt von Claudia Hendlmeier, 2018

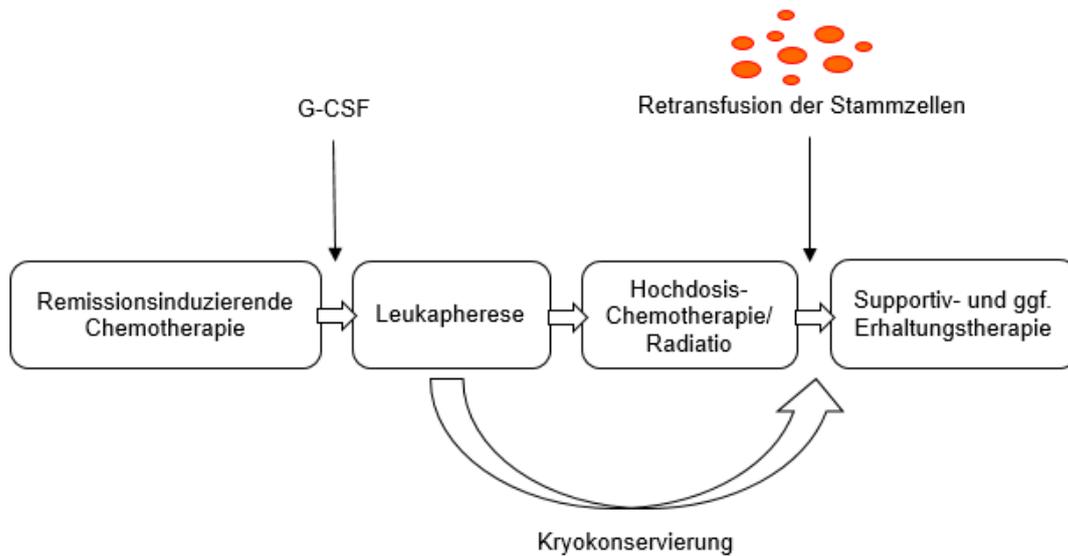
Ausgehend von diesen eindrucksvollen Fallzahlen ist auch in Zukunft mit einem weiteren Anstieg der Transplantationen sowohl in Deutschland als auch weltweit zu rechnen. Diese Entwicklung und die damit verbundenen Komplikationen dienen als Anlass zur Erstellung der vorliegenden Studie.

1.2.2 Grundprinzip der hämatopoetischen Stammzelltransplantation

Grundlage der HSZT ist die Übertragung von gesunden Blutstammzellen auf einen Empfänger, dessen eigene Hämatopoese durch eine vorangegangene myeloablative Therapie ausgeschaltet wurde. Durch Proliferation der Stammzellen soll die Regeneration der Hämatopoese erreicht werden (Bob & Bob, 2012).

Der Ablauf einer autologen Transplantation wird vorab in Abbildung 2 (siehe S. 11) graphisch dargestellt und im Folgenden genauer erläutert.

Abbildung 2: Ablauf einer autologen Stammzelltransplantation



G-CSF: Granulocyte colony stimulating factor (Granulozyten koloniestimulierender Faktor);
Quellen: Basierend auf Übersichten der Stiftung Deutsche Leukämie- und Lymphom-Hilfe (2021) und Hiddemann und Bartram (2013, S. 542). Graphik erstellt von Claudia Hendlmeier, 2018

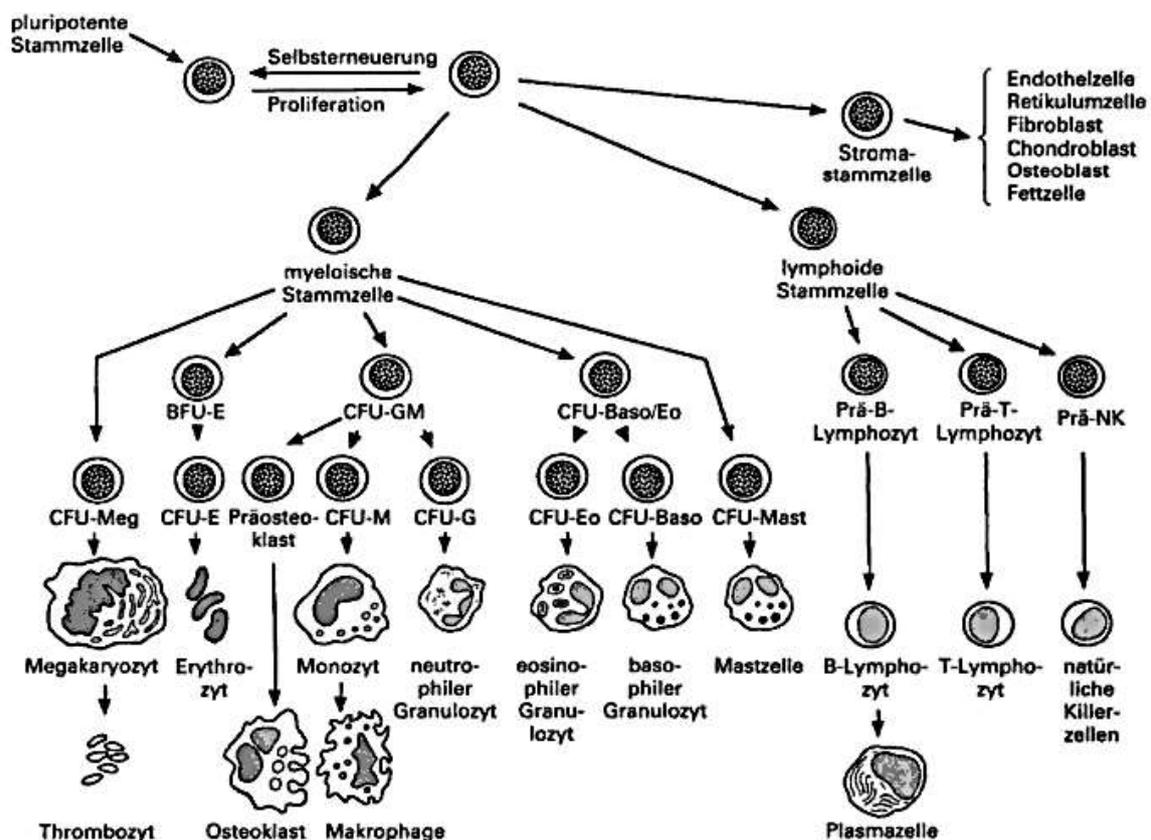
1.2.3 Stammzellen und Hämatopoese

Laut Passier und Mummery sind Stammzellen als noch undifferenzierte Zellen zu bezeichnen, die die Fähigkeit besitzen, sich selbst zu erneuern und zu Zelltypen spezialisierter Gewebearten des Körpers zu differenzieren. Sie können sowohl von Embryonen, Föten als auch vom erwachsenen Organismus abgeleitet werden (Passier & Mummery, 2003).

„Postnatal wird das KM zum dominierenden Bildungsort hämatopoetischer Zellen“ (Linß & Fanghänel, 1998, S. 117). Die Differenzierung der pluripotenten Stammzellen erfolgt in Richtung der myeloischen, lymphoiden und der nichthämatopoetischen Stromazellen (Linß & Fanghänel, 1998). Laut den Autoren erfolgt die Entwicklung dieser Zellreihen zum einen durch den Kontakt der Zellen untereinander, mit Stromazellen und der extrazellulären Matrix, zum anderen auch durch multiple Botenstoffe, wie z. B. Wachstumsfaktoren, Interleukine und Interferone (Linß & Fanghänel, 1998). Abbildung 3 veranschaulicht die als Myelopoese bezeichnete Blutzelllinie, aus der Thrombozyten,

Erythrozyten, Osteoklasten, Makrophagen, Granulozyten und Mastzellen hervorgehen. In der Lymphopoese entstehen die Zellen der Immunabwehr wie B- und T-Lymphozyten und natürliche Killerzellen.

Abbildung 3: Graphische Darstellung der adulten Hämatopoese mit Bildung von Konglomeraten bzw. kleinen Kolonien der Vorläuferzellen bei Identifizierung in Zellkulturen



BFU: Burst-forming-unit (Konglomeratbildende Zellen der Hämatopoese);
 CFU: Colony-forming-unit (Koloniebildende Zellen der Hämatopoese);
 Quelle: Linß und Fanghänel (1998, S. 116)

Die hämatopoetischen Progenitorzellen der in Abbildung 3 veranschaulichten Zellreihen „machen nur einen sehr geringen Anteil der Knochenmarkzellen aus (1-4 %)“ (Bruhn, Fölsch, Kneba & Löffler, 2004, S. 243). Eine herausragende Bedeutung unter vielen anderen Oberflächenmolekülen hat das Progenitor-spezifische CD34-Antigen (engl: Cluster of differentiation), welches man sich zunutze macht, um Zellen voneinander zu unterscheiden und zu quantifizieren. „Beim CD34-Antigen handelt es sich um ein Membranprotein mit einem Molekulargewicht von 115 kD, das auf allen hämatopoetischen Vorläuferzellen einschließlich der pluripotenten Stammzelle und der lymphopoetischen Stammzelle exprimiert ist“ (Bruhn et al., 2004, S. 243).

Auf die Rolle des Oberflächenmarkers CD34 als Erkennungsmerkmal bei der Stammzellensammlung durch Apherese im Rahmen einer Transplantation wird in Punkt 1.2.5.3.2 (siehe S. 18) genauer eingegangen.

1.2.4 Einteilung der Transplantationsarten

Die gängige Einteilung der Transplantationen erfolgt nach der Herkunft der Stammzellen:

1) Die autologe Spende

Bei den sogenannten autologen Stammzelltransplantationen stammen die verabreichten Zellen vom Patienten selbst. Die Stammzellen werden vor der eingeleiteten Hochdosis-Chemotherapie entnommen, wobei sich die zugrundeliegende Erkrankung im Idealfall in vollständiger Remission befindet, um möglichst keine erkrankten Zellen zu übertragen (Bob & Bob, 2012).

2) Die allogene Spende

Bei der allogenen Transplantation stammen die Zellen nicht vom Patienten selbst, sondern werden von einem Spender gewonnen. Bei einer Sonderform der allogenen Transplantation, der sogenannten syngenen Transplantation, erhält der Patient die Stammzellen eines identischen Zwillings. V. a. diese Art der Spende gewährleistet die Übereinstimmung des HLA-Systems (engl.: Human leucocyte antigen), also erblicher Gewebsantigene von Spender und Empfänger. Dies stellt die Grundlage einer erfolgreichen Transplantation dar (Bob & Bob, 2012).

Im folgenden Punkt soll die herausragende Bedeutung der HLA-Oberflächenmerkmale für die Transplantationsmedizin aufgezeigt werden.

1.2.4.1 Das humane Leukozytenantigenensystem

„Transplantiert man Gewebe von einem Individuum auf ein anderes, genetisch nicht identisches Individuum derselben Spezies, wird das Transplantat vom Empfänger als

immunologisch fremd erkannt und zerstört“ (Waßmuth, 2005, S. 9). Bestimmten Antigenen auf den Zelloberflächen misst man hierbei eine größere Bedeutung bei als anderen. Diese werden als Haupthistokompatibilitätsantigene oder MHC-Proteine (engl.: Major histocompatibility complex) bezeichnet. Die MHC-Proteine des Menschen werden auch HLA-Proteine genannt (Waßmuth, 2005). Die HL-Antigene spielen als antigenpräsentierende und -prozessierende Moleküle „sowohl bei der Prägung des Immunsystems als auch in der Auseinandersetzung mit Proteinantigenen [...] fremder Herkunft“ eine Rolle (Waßmuth, 2005, S. 9). Je nach Zugehörigkeit zu einer bestimmten Klasse erfüllen die Moleküle Funktionen wie Antigenpräsentation an T-Lymphozyten oder regulieren die natürliche Killerzellfunktion (Waßmuth, 2005). „Aufgrund ihrer Struktur, Verteilung auf den verschiedenen Zellen und ihrer Funktion lassen sich die Produkte des MHC-Genlocus in drei Klassen unterteilen“ (Böcker, Denk, Heitz & Moch, 2008, S. 78). Nach diesen Autoren sind HLA-A, -B und -C die klassischen Vertreter der MHC-Klasse-I, die auf allen kernhaltigen Zellen exprimiert wird. Zu den MHC-Klasse-II-Molekülen werden HLA-DP, -DQ und -DR gezählt. Sie sind wiederum auf B-Zellen, Monozyten, Makrophagen und dendritischen Zellen zu finden, welche als antigenpräsentierende Zellen bezeichnet werden. MHC-Klasse-III-Moleküle hingegen sind keine membrangebundenen Moleküle, sondern „lösliche Serumproteine des Komplementsystems, Stressproteine und Tumornekrosefaktoren“ (Böcker et al., 2008, S. 78). Bei einer allogenen Transplantation sind HLA-Moleküle an der Alloreaktivität, also „zentral an der Entwicklung einer Abstoßungsreaktion sowohl auf zellulärer als auch auf humoraler, antikörpervermittelter Ebene beteiligt“ (Waßmuth, 2005, S. 68). Die Heterogenität der MHC-Gene in der Bevölkerung ist die wichtigste Ursache für die Abstoßung eines Transplantats (Rassow, Hauser, Netzker & Deutzmann, 2016). Um die Wahrscheinlichkeit einer erfolgreichen Transplantation zu erhöhen, ist es daher erforderlich, einen soweit wie möglich MHC-kompatiblen Spender zu finden. Unter Geschwistern beträgt die Wahrscheinlichkeit einer MHC-Kompatibilität laut Plewig und Co-Autoren 25 %. Wegen „eines hohen Grades von Polymorphie besteht bei nicht verwandten Individuen nur eine Chance von 1:10.000“ (Plewig, Landthaler, Burgdorf, Hertl & Ruzicka, 2015, S. 656). Angesichts dieser geringen Wahrscheinlichkeit ist es wichtig hervorzuheben, wie groß die Herausforderung ist, einen passenden Fremdspender für einen erkrankten Patienten zu finden.

1.2.4.2 Die Suche nach einem passenden allogenen Spender

Mit dieser Problematik befasst sich die international tätige Deutsche Knochenmarkspenderdatei Gemeinnützige GmbH, kurz DKMS. Sie vergleicht auf ihrer Homepage die Suche nach einem passenden Spender mit der sprichwörtlichen „Suche nach der Nadel im Heuhaufen“ (Homepage der Deutschen Knochenmarkspenderdatei, 2019). „Die Zunahme der allogenen Transplantation läuft dem demografischen Wandel entgegen. Bei kleiner werdenden Familien wird die Wahrscheinlichkeit auch geringer, einen identischen Familienspender zu finden“ (Ehninger, 2014, S. 1 409). Mit der Gründung der DKMS 1991 riefen Prof. Dr. Gerhard Ehninger und Dr. Peter Harf ein bedeutendes Unternehmen ins Leben. Wie der Website der DKMS zu entnehmen ist, findet nur ein Drittel aller Blutkrebspatienten innerhalb der Familie einen geeigneten, also HLA-kompatiblen Spender (Homepage der Deutschen Knochenmarkspenderdatei, 2019). Ziel der Organisation ist es, mithilfe ihrer Partnerorganisationen weltweit Menschen zur Registrierung als Stammzellspender zu bewegen und diese an erkrankte Menschen zu vermitteln.

Bis dato (Januar 2020) enthält die Datei bereits 9 755 814 zur Spende bereite registrierte auf der ganzen Welt und ermöglichte bereits 82 289 Spenden.

Ist ein Spender gefunden, kann dieser gemäß den Kriterien der Hämatotherapie-Richtlinien freigegeben werden. Erst nach der finalen Zustimmung des Spenders erfolgt der Prozess der Entnahme der Stammzellen.

1.2.5 Verfahrensweisen zur Gewinnung hämatopoetischer Stammzellen

Die Quellen und die Art der Beschaffung von Stammzellen haben sich über die Jahre hinweg verändert. Heutzutage gibt es drei Möglichkeiten, die entsprechend ihrer Anwendungshäufigkeit und ihrer Risiken nun genauer dargelegt werden.

1.2.5.1 Die Nabelschnurbluttransplantation

In den letzten Wochen der Schwangerschaft bewegen sich hämatopoetische Stammzellen von der Leber über den Blutkreislauf in das Knochenmark des Fetus. Durch

diese Wanderung der Zellen enthält die Nabelschnur zum Zeitpunkt der Geburt eine große Zahl von Stammzellen (Henn, 2014). Sie sind nach der Geburt demnach leicht zugänglich und bieten den Vorteil der weltweiten, unmittelbaren Verfügbarkeit von ca. 300 000 kryokonservierten Präparaten (Spiekermann, 2015). Diese Form der Transplantation findet „insbesondere bei Kindern (mit einem Körpergewicht unter 50 kg) Verwendung, wenn kein HLA-identer oder ein Antigen-mismatch-Donor identifiziert werden kann bzw. eine prompte Transplantation erfolgen muß [sic]“ (Schmoll, Höffken & Possinger, 2009, S. 2 321).

Doch auch die Nachteile sind vielfältig. So ist eines der größten Probleme des Nabelschnurblutes seine geringe Menge. Donaldson und Kollegen konnten in ihrer Studie im Durchschnitt nur ca. 93,5 ml, also eine sehr begrenzte Anzahl an Stammzellen, durch Nabelschnurspenden gewinnen (Donaldson et al., 1999). Somit entfällt bspw. eine Zweitspende bei Therapieversagen oder Auftreten eines Rezidivs (Spiekermann, 2015). „Des Weiteren scheinen insbesondere virale Infektionen infolge der Unreife des übertragenen Immunsystems und der damit vergesellschafteten verzögerten Immunkonstitution häufiger zu sein“ (Spiekermann, 2015, S. 210). Aufgrund dieser vielfältigen Nachteile finden die im Folgenden dargestellten Stammzellquellen häufigere Anwendung.

1.2.5.2 Die Knochenmarktransplantation

Die Gewinnung der Stammzellen aus dem Knochenmark im Beckenkamm erfolgt in Vollnarkose (Gerok, Huber, Meinertz & Zeidler, 2012). Durch mehrfache Aspirationen wird das Knochenmarkblut „aus dem dorsalen Beckenkamm und der Spina iliaca anterior superior beidseits gewonnen [...]. In der Regel werden 10-15 ml Knochenmarkblut/kg KG des Empfängers, insgesamt etwa 1 000-1 500 ml benötigt“ (Spiekermann, 2015, S. 203). „In den vergangenen Jahren hat es einen eindeutigen Trend von der Knochenmark- zur Stammzelltransplantation gegeben“ (Haverkamp, Herth & Messmann, 2008, S. 751). Unter anderem zur Vermeidung einer Vollnarkose und aufgrund der leichteren Gewinnbarkeit der Stammzellen, wird die nachfolgend besprochene periphere Blutstammzelltransplantation heutzutage weitaus häufiger durchgeführt (Haverkamp et al., 2008).

1.2.5.3 Die periphere Blutstammzelltransplantation

Die für den Spender angenehmere und heute gängigste Methode ist die periphere Stammzellgewinnung mittels Stammzellapherese, bei der die Stammzellen aus dem peripher zirkulierenden Blut entnommen werden. Der nächste Abschnitt beschäftigt sich mit der Methode, mittels derer die Stammzellen für die PBSZT vorbereitet werden.

1.2.5.3.1 Mobilisierung der Stammzellen

Um die Filtration der richtigen Zellen zu gewährleisten, spielt der oben genannte Oberflächenmarker CD34 der pluripotenten Zellen eine große Rolle. „Ein Patient benötigt für die Regeneration seines Blutes ca. 2×10^6 CD34-positive Zellen/kg KG“ (Bob & Bob, 2012, S. 1 263). Um die Proliferation und Mobilisation dieser enormen Menge an Zellen zu gewährleisten, ist die Gabe eines Wachstumsfaktors nötig.

Die Standardsubstanz weltweit ist hierfür der rekombinante humane Granulozyten koloniestimulierende Faktor (engl.: Recombinant human granulocyte colony stimulating factor, rhG-CSF) (Hölig, 2013). Das Zytokin „G-CSF hat [...] die Eigenschaft, unreife hämatopoetische Progenitorzellen in das periphere Blut zu mobilisieren, was man sich therapeutisch bei der Stammzellapherese zunutze macht“ (Renz, 2009, S. 187).

Die Möglichkeit der peripheren Blutstammzellspende gibt es nicht nur mithilfe eines Fremdspenders, auch eine autologe Transplantation ist möglich.

Laut Berger, Engelhardt und Mertelsmann ist es hierbei notwendig, dass dem Patienten zunächst eine konventionelle Chemotherapie verabreicht wird. Diese soll sowohl gegen die vorliegende Grunderkrankung wirksam sein als auch eine kurzzeitige Myelosuppression erzeugen. „In der Phase der hämatopoetischen Rekonstitution nach konventioneller Chemotherapie steigt die Anzahl zirkulierender PBSZ“ (Berger, Engelhardt & Mertelsmann, 2010, S. 437). Für die Stammzellgewinnung macht man sich diese „zu beobachtende Tendenz der Stammzellen zur Migration zunutze, indem man diesen physiologischen Stammzell-„Rebound“ durch die Gabe von G-CSF noch steigert“ (Haas & Kronenwett, 2005, S. 21). Nach dem Aphereseverfahren (siehe Punkt 1.2.5.3.2, S. 18) werden die Zellen „in flüssigem Stickstoff gelagert, und nach Hochdosis-Chemotherapie retransfundiert“ (Berger et al., 2010, S. 436).

1.2.5.3.2 Durchführung der Stammzellapherese

Für die Stammzellapherese sind zunächst „die peripheren Venenverhältnisse zu prüfen, da in einzelnen Fällen, vorwiegend bei Frauen, ein zentralvenöser Zugang für die Apherese erforderlich sein kann“ (Kiefel, 2011, S. 252). „Das Aphereseprinzip beruht [...] auf einer Durchflusszentrifugation mit Hilfe eines Zellseparators. Aufgrund unterschiedlicher Größe, Dichte und Sedimentationseigenschaften der Zellen werden [...] mononukleäre, den Lymphozyten ähnliche Zellen im Sammelbeutel angereichert“ (Kiefel, 2011, S. 252). Hierbei macht man sich die CD34 Oberflächenmerkmale der Progenitor- und Stammzellen zu nutze.

Die benötigten Zellen werden durch „immunomagnetische Positivselektion mittels CD34-Antikörpern in automatischen Zellseparationsgeräten“ herausgefiltert (Bruhn et al., 2004, S. 247).

Zusammenfassend kann man laut Kiefel festhalten, dass der gesamte Prozess ca. vier bis fünf Stunden dauert, in denen der Spender bzw. Patient an den Zellseparator angeschlossen bleibt. Eine Antikoagulation mit Citrat muss in jedem Fall gewährleistet werden. Zum Erreichen einer ausreichenden Stammzellanzahl werden meist mehrere Apheresen durchgeführt. Erst nach einer erfolgreichen Stammzellapherese darf im Falle einer autologen Transplantation die Konditionierung (siehe Punkt 1.2.6, S. 19) des Patienten stattfinden. Bis dahin sollten die Zellen bis zum Abschluss der myeloablativen Therapie kryokonserviert werden (Kiefel, 2011).

Kiefel (2011) begründet dies durch folgenden Gedanken:

Falls eine Stammzellapherese abgebrochen werden muss, kann dies zu einer kritischen Situation für den Empfänger führen, da bei einer allogenen Transplantation die Patienten bereits vorbehandelt sind und die Transplantation für den Zeitpunkt der Apherese determiniert ist. Die Kryokonservierung von Stammzellen, die als Standardverfahren bei der autologen Transplantation eine Lagerung der Zellen bis zum Abschluss der myeloablativen Therapie erlaubt, ist daher in besonderen Situationen auch bei der allogenen Transplantation gerechtfertigt. (S. 252)

Nach der erfolgten Konditionierungstherapie des Patienten können die Zellen übertragen werden. „Die kryokonservierten Präparate werden in der Regel direkt am Patientenbett aufgetaut [...] und transfundiert“ (Kiefel, 2011, S. 254).

„Auf noch ungeklärte Weise finden die Zellen ihren Weg ins Knochenmark (homing)“ (Deutsch & Schnekenburger, 2009, S. 198). Dort nehmen die übertragenen Zellen nach Proliferation und Differenzierung die Blutbildung wieder auf. Nach Alexander und Konstantin Bob befindet sich der Patient zunächst jedoch in einer aplastischen Phase, also einer Zeit, in der sich die Hämatopoese noch nicht regeneriert hat. In dieser Zeit ist die Nachbehandlung in Form von Substitution und antiinfektiöser Therapie unerlässlich. Die Dauer dieser Phase unterscheidet sich je nach Art der Transplantation. Laut den Autoren beträgt sie bei der Transplantation peripherer Zellen ca. zwei, bei Knochenmarkstammzellen bis zu sechs Wochen (Bob & Bob, 2012). Die Erfahrung zeigt, dass die aplastische Phase bei allogener Transplantation eher drei Wochen oder länger andauern kann.

Daraus wird ersichtlich, dass v. a. diese Zeit kurz nach der Transplantation für den transplantierten Patienten sehr riskant ist und einer sorgfältigen Überwachung bedarf.

1.2.6 Remissionstherapie und Konditionierung

Als Remissionstherapie und Konditionierung bezeichnet man die Vorbehandlung des Patienten als Voraussetzung für die Übertragung der gesunden Stammzellen.

Bei einer autologen Transplantation erfolgt laut Klinker und Weißinger zunächst die Gabe der Induktionstherapie, eine konventionell dosierte Chemotherapie, zur Reduktion der Tumorzellmasse (Klinker & Weißinger, 2004). „Durch Kombination einer nicht-stammzelltoxischen konventionellen Chemotherapie mit der anschließenden Gabe von hämatopoetischen Wachstumsfaktoren [...] in der Induktionsphase wird ein Proliferationsreiz auf das Knochenmark gesetzt“, was eine Freisetzung von Stammzellen in die Peripherie zur Folge hat (Klinker & Weißinger, 2004, S. 118). Diesen Mechanismus macht man sich bei der Stammzellsammlung zu Nutze.

Sowohl eine autologe als auch eine allogene Transplantation bedarf einer Konditionierungstherapie, welche bei autologen Patienten nach der oben beschriebenen Chemotherapie erfolgt.

Im Rahmen der Konditionierungstherapie kommen sowohl hochdosierte Chemotherapeutika als auch die Radiotherapie in Form einer Ganzkörperbestrahlung zum Einsatz. Ziel ist im Allgemeinen das Abtöten sowohl der maligne entarteten Zellen im Körper des Patienten als auch die Destruktion von gesunden Knochenmarkstammzellen (Bob

& Bob, 2012) zur „Schaffung von Raum für die zu transplantierenden Zellen“ (Schmoll et al., 2009, S. 2 321). Würden nicht innerhalb der nächsten Tage nach Konditionierung gesunde Stammzellen übertragen, würde der Patient in der Aplasie versterben (Bob & Bob, 2012). Des Weiteren soll das körpereigene Immunsystem des Empfängers durch die vorgeschaltete Konditionierungstherapie soweit supprimiert werden, dass das Risiko einer Transplantatabstoßung verringert wird (Schmoll et al., 2009). Andrea Bacigalupo und die Co-Autoren beschrieben 2009 die Einteilung in drei Therapieschemata:

1) Myeloablative Konditionierung

Diese Form der Konditionierung nutzt Ganzkörperbestrahlung und alkylierende Substanzen in einer Dosierung, welche eine Regeneration der autologen Blutbildung unmöglich macht (Bacigalupo et al., 2009).

Laut Martino et al. ist die assoziierte Toxizität, welche intensive, unterstützende Behandlungsmaßnahmen für die Phase nach der Konditionierung notwendig macht, eine beträchtliche Einschränkung des standardmäßig gewählten myeloablativen, also Knochenmark destruierenden Therapieregimes. Dies setzt v. a. geschwächte und ältere Patienten einem höheren Mortalitätsrisiko durch direkte Organtoxizität, Infektionen und Graft-versus-Host Disease (GvHD) aus (Martino et al., 2006).

2) Nonmyeloablative Konditionierung

Diese Konditionierung zeichnet sich u. a. sowohl durch eine Dosisreduktion der alkylierenden Substanzen und der Ganzkörperbestrahlung als auch durch die Einführung des Purinanalogs Fludarabin aus. Sie führt nur zu einer minimalen Zytopenie und Toxizität, aber zu einer ausreichenden Immunsuppression, um das Engraftment der transplantierten Zellen zu gewährleisten (Bacigalupo et al., 2009).

3) Intensitätsreduzierte Konditionierung

Die intensitätsreduzierte Konditionierung nimmt eine Mittelposition zwischen den beiden Schemata ein. Sie unterscheidet sich vom nonmyeloablativen Schema durch Reduktion der Bestrahlung und alkylierenden Substanzen um mindestens 30 %. Im Gegensatz zum nonmyeloablativen Regime wird hierbei eine Zytopenie verursacht, die einen Stammzellsupport benötigt (Bacigalupo et al., 2009).

Gegenstand der aktuellen Forschung ist v. a. die Anpassung der Intensität dieser Konditionierungstherapie an den jeweiligen Patienten. Entscheidende Faktoren für die zu wählende Intensität sind u. a. „Komorbidität, Alter, Remissionsstatus vor Transplantation, Rezidivrisiko und der bei den verschiedenen Krankheiten unterschiedlich stark ausgeprägte Graft-versus-Leukemia (GvL) Effekt“ (Kröger, Burchert, Niederwieser & Wulf, 2020, S. 4). Die Autoren empfehlen die individuelle Anpassung der Intensität unter Berücksichtigung des Risikos der therapiebedingten Mortalität und des Rezidivrisikos (Kröger et al., 2020).

1.3 Komplikationen der Stammzelltransplantation

Trotz aller Fortschritte sind hämatopoetische Stammzelltransplantationen nach wie vor mit einem hohen Komplikationsrisiko behaftet (Arnaout, Patel, Jain, El-Amm, Amro & Tabbara, 2014), einschließlich einer signifikanten Mortalitätsrate, obwohl sich die Langzeitüberlebensrate im Laufe des letzten Jahrzehnts eindeutig verbessert hat (Gooley et al., 2010).

1.3.1 Therapieassoziierte Toxizität

Im Rahmen der Transplantation sind therapieassoziierte Faktoren eine wichtige Differentialdiagnose bei Organfunktionsstörungen.

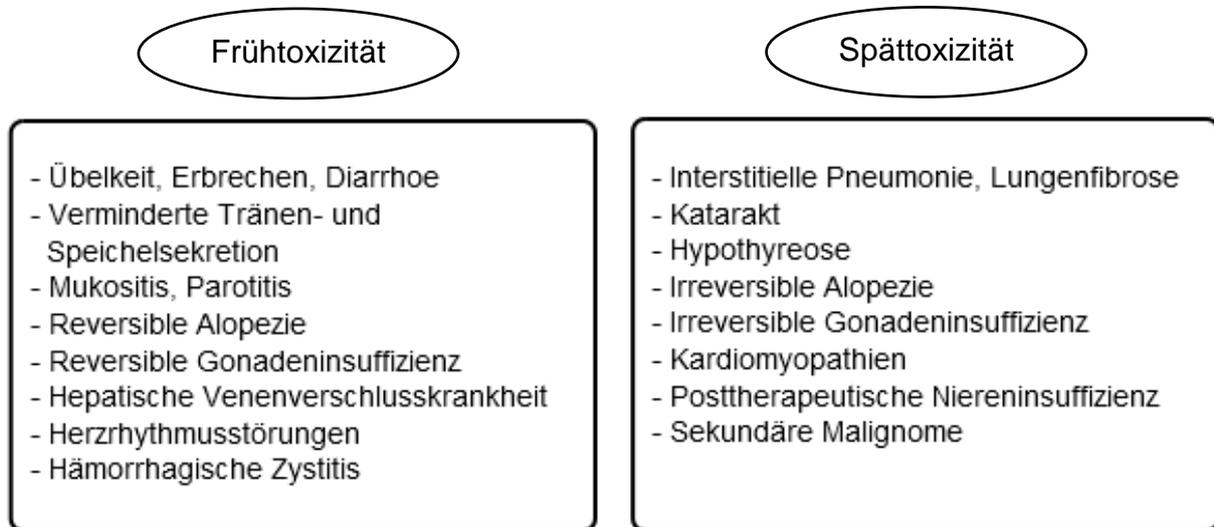
Laut Begemann entsprechen die Nebenwirkungen der Konditionierung denen der verabreichten Zytostatika sowie denen der Radiatio (Begemann, 1998).

1.3.1.1 Nebenwirkungsprofil der Radiatio

Unerwünschte Begleiterscheinungen der Ganzkörperbestrahlung sind vielfältig und können jedes Organ betreffen, wobei die Lunge das dosislimitierende Organ darstellt. Möglichkeiten der Vermeidung von Nebenwirkungen liegen in der Abschirmung von Organen, der Fraktionierung der Bestrahlung und der Reduzierung zusätzlicher Belas-

tung durch die Verabreichung von Chemotherapeutika (Wannenmacher, Wenz & Debus, 2013). Die Autoren unterscheiden bei den Nebenwirkungen der Bestrahlung Früh- und Spättoxizität (siehe Abbildung 4).

Abbildung 4: Nebenwirkungen der Radiatio

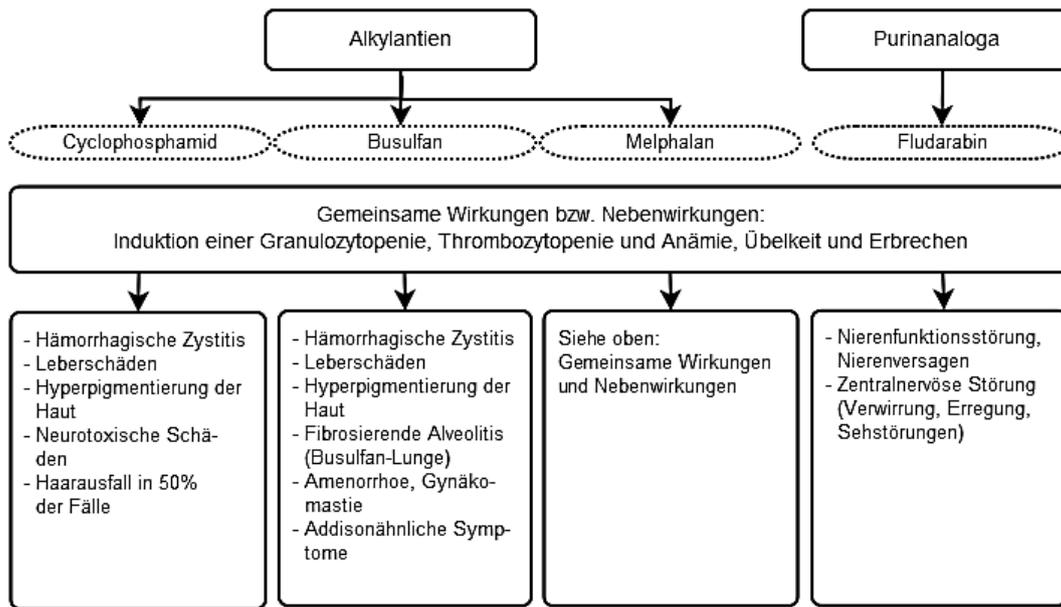


Quelle: Basierend auf Auflistungen von Wannenmacher, Wenz und Debus (2013, S. 189-190). Abbildung erstellt von Claudia Hendlmeier, 2018

1.3.1.2 Nebenwirkungsprofil der Zytostatika

Die unerwünschten Nebenwirkungen der Zytostatika variieren je nach eingesetzter Substanz. Die unterschiedlichen Therapieregimes unterliegen einer ständigen Veränderung und Weiterentwicklung, wobei die Kombination der Alkylantien Cyclophosphamid und Busulfan Inhalt der myeloablativen Konditionierung ist. Bei der intensitätsreduzierten Konditionierung kommt u. a. häufig die Kombination von Alkylantien wie Melphalan und Busulfan sowie Fludarabin (Purinanalogon) zum Einsatz (Bacigalupo et al., 2009). Aus den unterschiedlichen Wirkprinzipien und Kombinationen ergeben sich die verschiedenen Symptome (Bruhn et al., 2004). Die allgemeinen und speziellen Nebenwirkungen der gebräuchlichsten Substanzen sind in Abbildung 5 (siehe S. 23) dargestellt.

Abbildung 5: Wirkungen und Nebenwirkungen häufig verwendeter Zytostatika



Quelle: Basierend auf Übersichten von Bruhn et al. (2004, S. 96-105). Abbildung erstellt von Claudia Hendlmeier, 2018

Bei Betrachtung der Nebenwirkungen wird klar, wie wichtig die in Punkt 1.2.6 (siehe S. 19) beschriebene individuelle Anpassung der Intensität der Konditionierungstherapien an den jeweiligen Patienten ist (Kröger et al., 2020). Ziel muss es sein, bei ähnlicher Wirksamkeit die vielfältigen Nebenwirkungen zu reduzieren.

1.3.2 Infektionen

Infektiöse Komplikationen stellen neben der akuten Graft-versus-Host Disease die Haupttodesursache nach allogenen Transplantationen dar (Bartsch & Mertelsmann, 1996). V. a. in den ersten Wochen nach der Transplantation besteht durch die starke Abwehrschwäche ein außergewöhnlich hohes Infektionsrisiko (Bob & Bob, 2012). Interessanterweise lässt sich das Auftreten verschiedener Keime laut Brodt in drei Phasen gliedern:

1) Die frühe Phase (Transplantation bis Engraftment, also der Regeneration der Blutbildung)

Zu Beginn treten v. a. invasive Infektionen, z. B. durch Bakterien der residenten Flora, aber auch Candida und Aspergillus species bzw. mukokutane Herpes-simplex-Reaktivierungen auf. Grund dafür ist u. a. die durch die Konditionierung aufgetretene Granulozytopenie und Störung der Schleimhautbarriere (Brodts, 2012).

2) Die mittlere Phase (Engraftment bis Tag +100 nach Transplantation)

Diese Phase ist gekennzeichnet durch die Störung der zellvermittelten, erworbenen Immunität, zu welcher die immunsuppressive Therapie u. a. der GvHD bei allogenen Spenden maßgeblich beiträgt. Häufige vorkommende Keime sind z. B. Herpesviren, insbesondere Zytomegalieviren aber auch Pilze wie Aspergillus und Pneumocystis jirovecii. V. a. nicht HLA-kompatible Patienten sind gefährdet, an einer Infektion mit Epstein-Barr-Viren und Adenoviren zu erkranken (Brodts, 2012).

3) Die späte Phase (nach Tag +100)

Sie ist gekennzeichnet durch die weiterhin noch unvollständige Regeneration der zellvermittelten und humoralen Immunabwehr und einer mangelnden Funktion des an der Phagozytose teilhabenden, retikuloendothelialen Systems der Zellen bei allogenen transplantierten Patienten mit GvHD oder alternativen Spendern. Die Erreger in dieser Phase umfassen Herpes-, Adeno- und andere respiratorische Viren, Pilze und außerdem bekapselte Bakterien wie Pneumokokken oder Haemophilus influenza (Brodts, 2012).

Eine große Rolle für die Auswahl der geeigneten prophylaktischen Behandlung spielen die Erfahrungswerte über das häufige Keimspektrum.

1.3.2.1 Bakterielle Infektionen

Neben der bereits erwähnten iatrogen induzierten Immundefizienz beschreiben Bartsch und Mertelsmann folgende Ursachen eines erhöhten bakteriellen Infektionsrisikos: Panzytopenie, insbesondere die Neutropenie, die beschädigte Schleimhautbar-

riere als Folge der eingesetzten Chemotherapie, Malnutrition und zentralvenöse Verweilkatheter als Eintrittspforte (Bartsch & Mertelsmann, 1996). Heutzutage sind laut Blijlevens et al. grampositive Kokken, v. a. oraler Streptokokkus viridans und koagulase-negative Staphylokokken, die häufigsten Keime, die bei febrilen, neutropenen Patienten aus der Blutbahn isoliert werden können (Blijlevens, Donnelly & de Pauw, 2001). Eine besondere Gefahr bei immunsupprimierten Patienten stellt laut Marsh und Martin die Besiedelung der Mundschleimhaut mit gramnegativen Keimen dar. Die bereits erwähnten Veränderungen der Schleimhaut führen zusammen mit verändertem Speichelfluss und veränderten Speichelbestandteilen zu einer gestörten Homöostase der Flora der Mundhöhle und somit zu einer erhöhten Anfälligkeit für opportunistische Infektionen (Marsh & Martin, 2003). Nicht zu vernachlässigen ist hierbei der Erwerb exogener Bakterien, insbesondere gramnegativer Stäbchen. Die Besiedelung des Mundes mit ungewöhnlichen Mikroorganismen wie *E. coli*, *Pseudomonas*, *Acinetobacter* spp. und *Staphylococcus* spp. „kann eine Mukositis hervorrufen und zu Sepsis sowie einer Aspirationspneumonie führen“ (Marsh & Martin, 2003, S. 171).

1.3.2.2 Mykotische Infektionen

Laut Bartsch und Mertelsmann kann in den letzten Jahren eine steigende Anzahl von Pilzinfektionen verzeichnet werden. Dies wird insgesamt auf die lang andauernde Immunsuppression im Rahmen allogener Transplantationen, sowie auf antibiotische Langzeittherapien und auf Steroidgabe zur Therapie bei weiteren Komplikationen wie der GvHD zurückgeführt (Bartsch & Mertelsmann, 1996). Diese und weitere Risikofaktoren führen zu vermehrten Infektionen mit Candidaspezies. Das Befallsmuster reicht von „der oberflächlichen Kolonisierung über die invasive Schleimhautinfektion bis zur tiefen Organinvasion oder zu disseminierten Infektionen“ (Bartsch & Mertelsmann, 1996, S. 19). Klinische Bedeutung haben außerdem Aspergilluspezies wie *Aspergillus fumigatus*, *Aspergillus flavus* und *Aspergillus niger*. Im Bereich ihrer Eintrittspforte, hauptsächlich dem Respirationstrakt, verursachen die aeroben Schimmelpilze zumeist pulmonale Infektionen und Sinusitiden. Bei Disseminierung kann u. a. auch ein Befall von Nieren, Herz und Gehirn erfolgen (Bartsch & Mertelsmann, 1996).

Erwähnenswert ist auch das gehäufte Auftreten von Infektionen mit dem opportunistischen Schlauchpilz *Pneumocystis jirovecii*, welches bei allogenen Transplantierten „bei

fehlender Prophylaxe auf 15 % geschätzt“ wird (van Aken, Reinhart, Welte & Weigand, 2014, S. 1 088).

1.3.2.3 Virale Infektionen

Wie bereits beschrieben, ist das Risiko einer viralen Infektion besonders einige Wochen bis Monate nach der erfolgten Transplantation am größten. Neben Neuinfektionen durch respiratorische Viren fürchtet man v. a. die Reaktivierung von im Körper des Patienten latent vorhandenen Viren wie dem Herpes-simplex-Virus mit dem Erscheinungsbild einer ausgeprägten Stomatitis (Spiekermann, 2015). Im Rahmen dieser herpetischen Schleimhautläsionen, besteht bei abwehrgeschwächten Patienten auch die Gefahr des Erwerbs einer Herpes-simplex-Pneumonie. „Eine Restitutio ad integrum ist bei adäquater Therapie möglich, jedoch sind fatale Verläufe bei immunsupprimierten Patienten nicht selten“ (Matthys & Seeger, 2009, S. 341). Problematisch ist auch das Auftreten einer systemischen Manifestation bei primärer Infektion mit dem Varizella-Zoster-Virus in Form einer Pneumonitis, Meningoenzephalitis oder Hepatitis mit einer assoziierten Mortalität von bis zu 20 % (Brodts, 2012). Das Vorkommen einer Reaktivierung latent vorliegender Varizella-Zoster-Viren nach einer Transplantation beträgt darüber hinaus 20-50 % (Antin, 2002). Im Rahmen einer Stammzelltransplantation kann durch das Zytomegalievirus auch eine subakute oder chronische Enzephalitis verursacht werden (Hufschmidt, Lücking & Rauer, 2009). Eine weitere gefürchtete Komplikation ist die Reaktivierung einer latenten Zytomegalie-Infektion. Diese kann mit einer zum Großteil letal endenden interstitiellen Pneumonie einhergehen (Spiekermann, 2015). Des Weiteren müssen differentialdiagnostisch immer auch Adenoviren, andere respiratorische Viren und Epstein-Barr-Viren in Betracht gezogen werden (Brodts, 2012).

Um Komplikationen zu reduzieren, kommt es zum prophylaktischen und therapeutischen Einsatz neu entwickelter antibakterieller, antifungaler und antiviraler Substanzen. Dennoch bergen Infektionen weiterhin ein lebensgefährliches Risiko für transplantierte Patienten.

1.3.2.4 Erhöhtes Infektionsrisiko bei Neutropenie

Wie in Punkt 1.2.6 (siehe S. 19) beschrieben, folgen den unterschiedlichen Konditionierungstherapien Phasen, in welchen eine autologe Blutbildung nicht möglich ist bzw. zumindest eine Zytopenie vorliegt (Bacigalupo et al., 2009). Gerade der Mangel an Leukozyten birgt für die Patienten ein großes Infektionsrisiko.

Von Neutropenie spricht man laut Berger, Engelhardt und Mertelsmann bei einer Anzahl der neutrophilen „Granulozyten im peripheren Blut bei Erwachsenen $< 1\,500/\mu\text{l}$ “ (Berger et al., 2010, S. 482). Ergänzend dazu wird von den Autoren die Neutropenie je nach Schweregrad klassifiziert als:

Mild:	Neutrophile	1 000 – 1 500/ μl
Moderat:	Neutrophile	500 – 1 000/ μl
Schwer:	Neutrophile	100 – 500/ μl

„Die Einteilung entspricht dem Risiko, an einer Infektion zu erkranken bzw. zu versterben“ (Berger et al., 2010, S. 483).

Des Weiteren unterscheiden Retz und Gschwend eine asymptomatische von einer febrilen Neutropenie mit bzw. ohne Keimnachweis. Von „febril“ sprechen die Autoren wiederum bei einer Körpertemperatur von einmalig $\geq 38,3\text{ °C}$ oder einer Körpertemperatur von $\geq 38,0\text{ °C}$ für mindestens eine Stunde oder zweimal innerhalb von zwölf Stunden (Retz & Gschwend, 2010). Eine wichtige Besonderheit der oben genannten Infektionen besteht darin, dass aufgrund einer niedrigen Neutrophilenzahl bzw. -funktion, keine angemessene Immunantwort auf Erreger stattfinden kann, womit die klinischen Symptome oft weniger charakteristisch ausfallen (Ewig, 2017). „Bei neutropenischen Patienten ist Fieber oft das einzige Zeichen einer Infektion“ (Retz & Gschwend, 2010, S. 74). Çelebi et al. stellen bei der Untersuchung dreier Patientengruppen fest, dass allogene Transplantierte zu 86 %, autolog Transplantierte zu 93 % und Patienten nach konventioneller Chemotherapie zu 92 % mindestens eine febrile Episode während ihrer neutropenischen Phase durchliefen (Çelebi, Akan, Akçağlayan, Ustün & Arat, 2000).

Für die vorliegende Studie ist das Wissen um die erhöhte Infektionsrate und die heterogene Symptomatik von großer Bedeutung. Gerade in den Notaufnahmen sind febrile Episoden ein häufiger Vorstellungsgrund, welcher in Punkt 5.3.1 (siehe S. 64) genauer behandelt wird.

1.3.3 Graft-versus-Host Disease

Eine große Gefahr im Rahmen der allogenen Transplantationen stellt auch die bereits erwähnte Reaktion des Transplantats gegen den Wirt, kurz GvHD (Graft-versus-Host Disease) dar.

Die immunkompetenten, transfundierten T-Zellen des Spenders erkennen „das Gewebe des Empfängers als fremd und starten eine immunologische, potenziell lebensbedrohliche Abwehrreaktion“ (Bob & Bob, 2012, S. 1 264).

1.3.3.1 Pathogenese der Graft-versus-Host Disease

Laut Plewig et al. müssen für die Entstehung einer GvHD folgende drei Voraussetzungen gegeben sein: Das Vorliegen einer Histoinkompatibilität, die Immunsuppression des Empfängers und der Transfer oben erwähnter immunkompetenter Donor-T-Zellen (Plewig et al., 2015).

Die Autoren fassen die Genese der GvHD in drei aufeinanderfolgende Schritte zusammen:

1) Konditionierung

Ein wichtiger Faktor für die Entstehung einer GvHD ist bereits die Chemotherapie oder Bestrahlung vor der Stammzelltransplantation. Beinahe der gesamte Organismus wird bei der Eradikation des Empfängerimmunsystems beschädigt, mit der Folge, dass proinflammatorische Zytokine, wie z. B. Tumornekrosefaktor- α , Interferon- γ und Interleukine produziert werden. Es entsteht ein entzündliches Milieu, welches die Aktivierung von T-Zellen und antigenpräsentierenden Langerhans-Zellen stimuliert (Plewig et al., 2015).

2) Aktivierung der Donor-T-Zellen

Die bei jeder Transplantation neben den Stammzellen übertragenen Donor-T-Zellen werden durch die zuvor aktivierten dendritischen Zellen zur Differenzierung angeregt und starten zusammen die autoreaktive Kaskade. Die Entstehung ausdifferenzierter

CD4-positiver-T-Helferzellen und zytotoxischer CD8-positiver-T-Zellen sowie die weitere Produktion von Zytokinen, Chemokinen und Integrinen führen in der darauffolgenden Phase zur Schädigung des Gewebes des Empfängers (Plewig et al., 2015).

3) Effektorphase

Die von aktivierten T-Zellen durchgeführte Organdestruktion in Form von Zelluntergang durch Apoptose hat eine klinisch sichtbare Symptomatik der jeweiligen Organsysteme zur Folge (Plewig et al., 2015).

1.3.3.2 Risikofaktoren für die Entstehung einer Graft-versus-Host Disease

Bei der Einschätzung der Wahrscheinlichkeit für das Auftreten einer akuten GvHD beschreiben Zeiser et al. bestimmte Risikofaktoren.

Von großer Bedeutung ist den Autoren zufolge der Grad der Übereinstimmung der HLA-Klasse-I und HLA-Klasse-II zwischen Spender und Empfänger. Ein erhöhtes Risikopotential stellen auch nicht übereinstimmende Geschlechter dar, insbesondere ein weiblicher Spender bei männlichem Empfänger, da die T-Zellen Genprodukte des Y-Chromosoms erkennen. Weitere ebenso relevante Faktoren sind die oben genannten Quellen der transplantierten Stammzellen, das Alter des Empfängers, vorangegangene Schwangerschaften bei weiblichen Spendern, die Menge der T-Lymphozyten bei HLA-Mismatch (nicht übereinstimmende Oberflächenmerkmale) und Infektionen. Das Vorliegen einiger dieser beispielhaft genannten Faktoren hilft darüber hinaus bei der Wahl des Zeitpunkts der Reduktion einer GvHD-Prophylaxe (Zeiser et al., 2020).

1.3.3.3 Einteilung der Graft-versus-Host Disease

Eine gebräuchliche Einteilung dieser Reaktionen erfolgt nach dem zeitlichen Auftreten der Symptomatik. Ferrara et al. unterscheiden hierbei die akute GvHD (aGvHD), die innerhalb von 100 Tagen nach Transplantation einsetzt und die chronische GvHD (cGvHD), mit Beginn nach den ersten 100 Tagen. Zur genaueren Beschreibung erfolgte eine Erweiterung, welche eine late-onset aGvHD (nach 100 Tagen) und ein

Overlap-Syndrom beinhaltet, das sowohl Merkmale der akuten als auch der chronischen Variante der Graft-versus-Host-Reaktion aufweist (Ferrara, Levine, Reddy & Holler, 2009).

Die chronische GvHD „folgt zwar meist der akuten Form, kann aber auch isoliert auftreten“ (Plewig et al., 2015, S. 657).

Obwohl die Präsentation der GvHD an der Haut „die Erkrankung oft gut widerspiegelt, ist sie jedoch nicht das entscheidende Organ“ (Plewig et al., 2015, S. 657). So sind transplantierte Patienten v. a. durch Funktionsstörungen bei Manifestation der GvHD an Darm und Leber akut gefährdet (Plewig et al., 2015).

1.3.3.3.1 Klinik der akuten Graft-versus-Host Disease

Die akute Form der GvHD tritt bei ca. 35-50 % der Patienten auf und manifestiert sich v. a. an Haut und Leber, sowie gastrointestinal (Jacobsohn & Vogelsang, 2007). Laut Plewig et al. tritt neben der Hautmanifestation (80 %) in 54 % der Fälle auch ein auch ein gastrointestinaler Befall, sowie eine Störung der Leber (50 %) und etwas weniger häufig der Lunge auf (Plewig et al., 2015).

Die Häufigkeit bestimmt dabei der Grad der Übereinstimmung der HLA-Merkmale (Ferrara et al., 2009), mit aufsteigender Inzidenz bei Spendern mit geringerer Ähnlichkeit der Oberflächenantigene. Bei einem HLA-Mismatch kommt es sogar in bis zu 80 % der Fälle zum Auftreten von Symptomen (Plewig et al., 2015).

Die häufigsten Symptome an der Haut umfassen in der Frühphase druckschmerzhaftes Handinnenflächen und Fußsohlen, ein streckseitenbetontes makulopapulöses Exanthem sowie Läsionen im Bereich des Mundes und der Konjunktiven (Plewig et al., 2015).

Laut Klöppel und Co-Autoren sind die typischen klinischen Zeichen einer gastrointestinalen GvHD „Diarrhöen, Bauchschmerzen, Übelkeit, Erbrechen, Gewichtsverlust, Dysphagie, Malabsorption und [ein] paralytischer Ileus“ (Klöppel, Stolte & Rüschoff, 2013, S. 208). Hinweisend auf eine Leberbeteiligung können Ikterus und Hepatomegalie sein (Plewig et al., 2015). „Mit Ausnahme des Ikterus ist die klinische Symptomatik der GvHD der Leber in der Regel uncharakteristisch. Das klinische Bild der GvHD

mit Leberbeteiligung kann dem einer Virushepatitis entsprechen“ (Caspary, Leuschner & Zeuzem, 2013, S. 185). Plewig et al. betonen, dass bei trockenem Husten und Atemnot an einen Befall des Respirationstrakts gedacht werden muss. Dermatologisch bereitet die Abgrenzung zu Differentialdiagnosen, wie z. B. viralen Infektionen, sowie den Arzneimittlexanthemen oder toxischen Effekten der Konditionierung selbst histologisch große Schwierigkeiten (Plewig et al., 2015).

1.3.3.3.2 Klinik der chronischen Graft-versus-Host Disease

Die chronische Variante der Graft-versus-Host Disease „tritt definitionsgemäß ab dem 100. Tag nach der Knochenmarktransplantation auf, oft jedoch auch wesentlich später oder entsteht aus einer protrahiert verlaufenden akuten Graft-versus-Host Erkrankung“ (Plewig et al., 2010, S. 659).

Sie ist laut Wolff und Kollegen eine häufige Ursache der Morbidität und späteren Letalität (ca. 25 %) nach allogener HSZT (Wolff, Bertz, Greinix, Lawitschka, Halter & Holler, 2011).

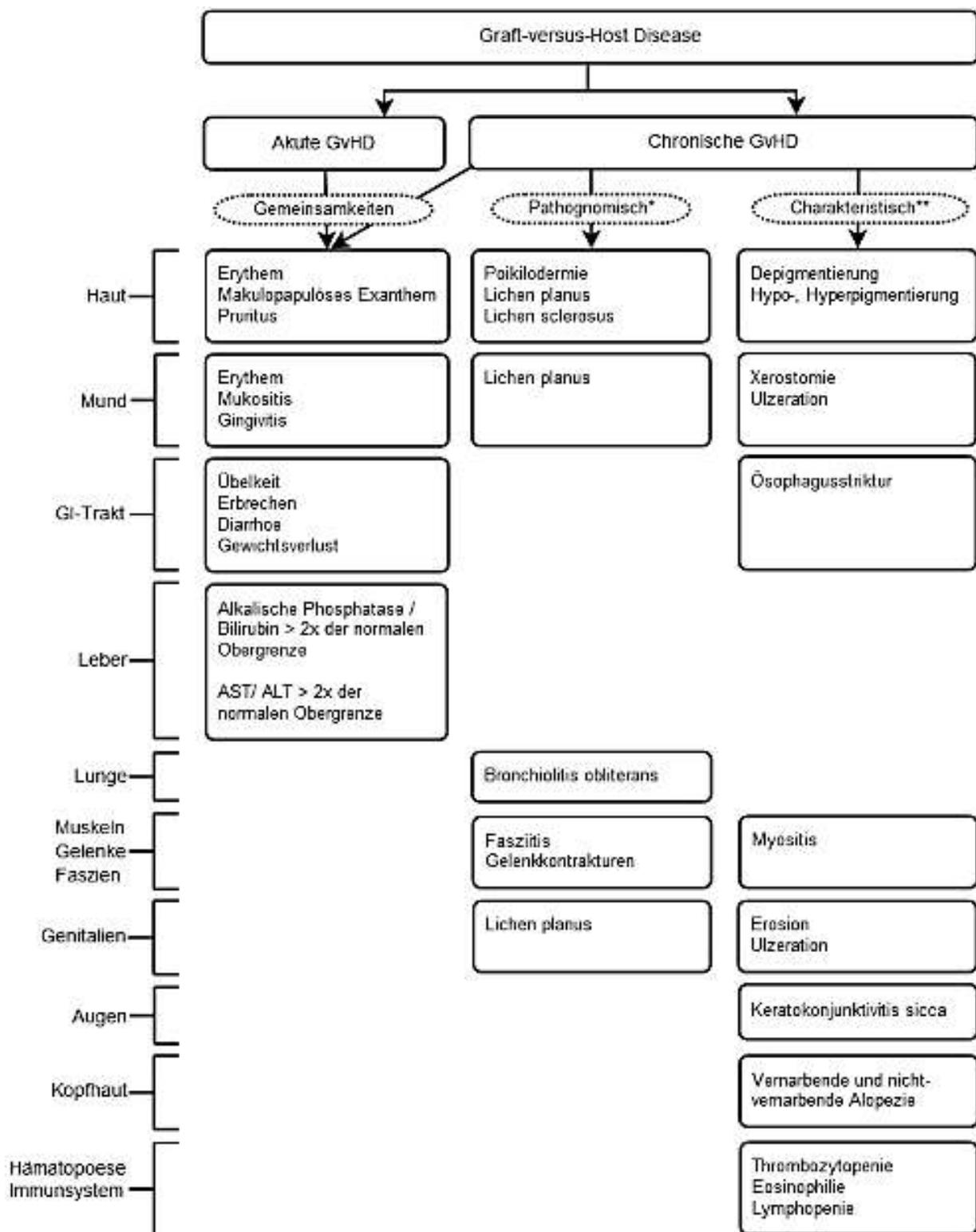
Bei der chronischen Variante wird die Symptomatik oft in eine Früh- und eine Spätphase unterteilt. Laut Plewig et al. ist in der Frühphase die dermatologische Komponente meist eher gering ausgeprägt. Die ersten Erscheinungen in Form von Schmerzen und Überempfindlichkeit treten fast immer im Bereich der bukkalen Mukosa auf. Die vielfältigen Veränderungen der Dermis (siehe Abbildung 6, S. 33) sind zu Beginn der chronischen GvHD in der Regel dezent ausgeprägt und lokalisiert. In der Spätphase generalisieren die Hauterscheinungen oft und führen zu Ulzerationen und einem komplexen, poikilodermatischen klinischen Bild. Häufig assoziiert sind u. a. Stomatitiden, Nageldystrophien, ein ausgeprägtes Sicca-Syndrom und Keratitiden (Plewig et al., 2015).

Wie auch bei der aGvHD zeigen sich neben der Haut Probleme sowohl im gastrointestinalen Bereich, z. B. in Form von Strikturen, Übelkeit, Diarrhöen und Gewichtsverlust als auch Probleme hepatischer Art (Filipovich et al., 2005). Darüber hinaus stellen insbesondere Veränderungen des Lungengewebes therapeutisch eine große Herausforderung dar. Hier können die Immunreaktionen zu sowohl obstruktiven als auch restriktiven Ventilationsstörungen, Pleuraergüssen und zur Bronchiolitis obliterans führen

(Ferrara et al., 2009). Dabei handelt „es sich um eine ausgedehnte Obliteration von Bronchiolen mit obstruktiver Ventilationsstörung und Lungenüberblähung ohne Lungeninfiltrate [...]. Die Bronchiolitis obliterans spricht nur schlecht auf Kortikoide an“ (Bob & Bob, 2001, S. 500).

Die modifizierte Abbildung 6 (siehe S. 33) beruht auf dem umfassenden Überblick über die Manifestationsformen der akuten und chronischen GvHD des National Institute of Health (Filipovich et al., 2005).

Abbildung 6: Anzeichen und Symptome der chronischen Graft-versus-Host Disease



GI-Trakt: Gastrointestinaltrakt; AST: Aspartat-Aminotransferase; ALT: Alanin-Aminotransferase;

* Manifestationen, die ohne weitere Testung die Diagnose einer cGvHD zulassen; ** Manifestationen, die charakteristisch für eine cGvHD sind, ohne weitere Testung jedoch keine zweifelsfreie Diagnose zulassen; Quelle: Basierend auf der Tabelle von Filipovich et al. (2005). Modifiziert von Claudia Hendlmeier, 2018

1.3.3.4 Positive Effekte der Graft-versus-Host Disease

Obwohl die GvHD ein lebensbedrohliches Ausmaß erreichen kann, wurde die 1980 begonnene Entfernung von T-Zellen durch Antikörper im Spenderblut kein standardisierter Prozess. Plewig et al. begründen dies durch die T-Zell-gesteuerte Graft-versus-Tumor-Aktivität und eine höhere Rate an Abstoßungsreaktionen (Plewig et al., 2015). Des Weiteren tragen die T-Zellen laut Reinhardt und Kollegen wesentlich zum Engraftment, also der Transplantatannahme bei (Reinhardt, Nicolai & Zimmer, 2014).

Die T-Zellen des Spenders und in einigen Fällen auch die natürlichen Killerzellen, vermitteln hierbei eine beständige immunologische Kontrolle oder gar Auslöschung residueller maligner Zellen nach allogener HSZT (Rezvani & Storb, 2008).

In Studien von Horowitz et al. werden Patienten mit verschiedenen Leukämieformen verglichen, welchen eine HLA-idente Spende ihrer Geschwister transplantiert wurde. Die Studie vergleicht den Krankheitsverlauf von vier Gruppen von Patienten: Empfänger von nicht-T-Zell-depletierten Allografts mit und ohne nachfolgender GvHD, Empfänger von T-Zell-depletierten Grafts und Empfänger mit genetisch identer Spende eines Zwillings. Im Vergleich zeigt die Gruppe mit einer nicht-T-Zell-depletierten Spende und aufgetretener akuter und chronischer GvHD eine geringere Rezidivrate, wodurch die Idee eines Graft-versus-Leukämie-Effekts durch die GvHD bestärkt wird (Horowitz et al., 1990).

Wie in Arbeiten von McDonald et al., galt es auch bei der Auswertung unserer Daten stets herauszufinden, ob den Symptomen die Toxizität der Therapeutika, eine Graft-versus-Host Disease, eine Infektion oder gar eine Kombination verschiedener Ursachen zugrunde liegen (McDonald, Shulman, Sullivan & Spencer, 1986). Die Ursachenforschung bei auftretenden Beschwerden wie z. B. Fieber oder Husten war auch bei der von uns durchgeführten Studie aufgrund der vielfältigen Pathogenesen eine fortwährende Herausforderung.

Meist befinden sich die stammzelltransplantierten Patienten bei Auftreten der Komplikationen nicht mehr in stationärer Betreuung. Die dargestellten Komplikationen nach ihrer Entlassung dürfen nicht unterschätzt werden, da sie sehr vielfältig und zum Teil trotz prophylaktischer Maßnahmen und größter Bemühungen lebensbedrohlich sind.

Um die verschiedenen Symptome bei Infektionen, therapieassoziierte Toxizität oder GvHD zu differenzieren und zielgerichtet zu therapieren, braucht es spezifisches, medizinisches Fachwissen. Die Verbesserung des Outcomes der transplantierten Patienten konfrontiert das diensthabende Personal medizinischer Einrichtungen regelmäßig mit einer großen Herausforderung.

1.4 Notfallmäßige Betreuung der Patienten

Die in Punkt 1.3 (siehe S. 21) erläuterten Komplikationen, die sowohl zeitnah also auch erst einige Monate nach der HSZT auftreten, führen häufig zur Vorstellung der Patienten in der Notaufnahme. Bei Aufnahme sind die transplantierten Patienten oftmals immunsupprimiert und bedürfen umgehend einer Diagnose und sofortigen Behandlung.

1.4.1 Aufbau und Funktion einer Notaufnahme

Bis vor wenigen Jahren gab es in Deutschland vorwiegend fachbezogene Notaufnahmen, das heißt der Patient musste selbst entscheiden, ob er „die Unfallchirurgische Notaufnahme, die Allgemeinchirurgische Notaufnahme oder die Innere Notaufnahme“ aufsuchen sollte. Die Etablierung von Zentralen Notaufnahmen sorgt seither für eine optimierte Gestaltung der Prozesse (Dubb, Kaltwasser, Pühringer & Schmid, 2017, S. 14). In größeren Häusern, so auch am Klinikum rechts der Isar (München), „ist eine Entwicklung zu beobachten, bei der die fachspezifischen Notaufnahmen zu interdisziplinären Abteilungen zusammengefasst werden, für die sich die Bezeichnung ‚Zentrale Notaufnahme‘ (ZNA) durchgesetzt hat“ (Niehues, 2012, S. 33). Hier erhalten Patienten rund um die Uhr Betreuung in allen Bereichen der Gesundheitsversorgung.

„Notaufnahmen und Intensivstationen gehören zu den komplexesten Einheiten eines Krankenhauses, weil sie den verschiedensten Einflüssen unterliegen und täglich mit neuen, überraschenden, oft lebensbedrohlichen Situationen konfrontiert werden“ (von Eiff, Dodt, Brachmann, Niehues & Fleischmann, 2016, S. 17).

Die oben genannten Autoren beschreiben die Notaufnahme als „Organisationsdreh-scheibe zwischen dem ambulanten Bereich und der vollstationären Versorgung. Sie

ist darüber hinaus der Anlaufpunkt für Patienten mit unterschiedlichsten Beschwerdesymptomen und Krankheitsbildern“ (von Eiff et al., 2016, S. 22). Laut von Eiff et al. sind folgende Funktionen einer Notfallstation von enormer Bedeutung:

1. Die Festlegung einer Diagnose in kurzer Zeit
2. Die Einleitung der Ersttherapie
3. Die Entscheidung über den weiteren Behandlungsverlauf der Patienten (Entlassung, Rücküberweisung zum Hausarzt, Beobachtung in der Aufnahmestation, Überweisung in Fachabteilungen)

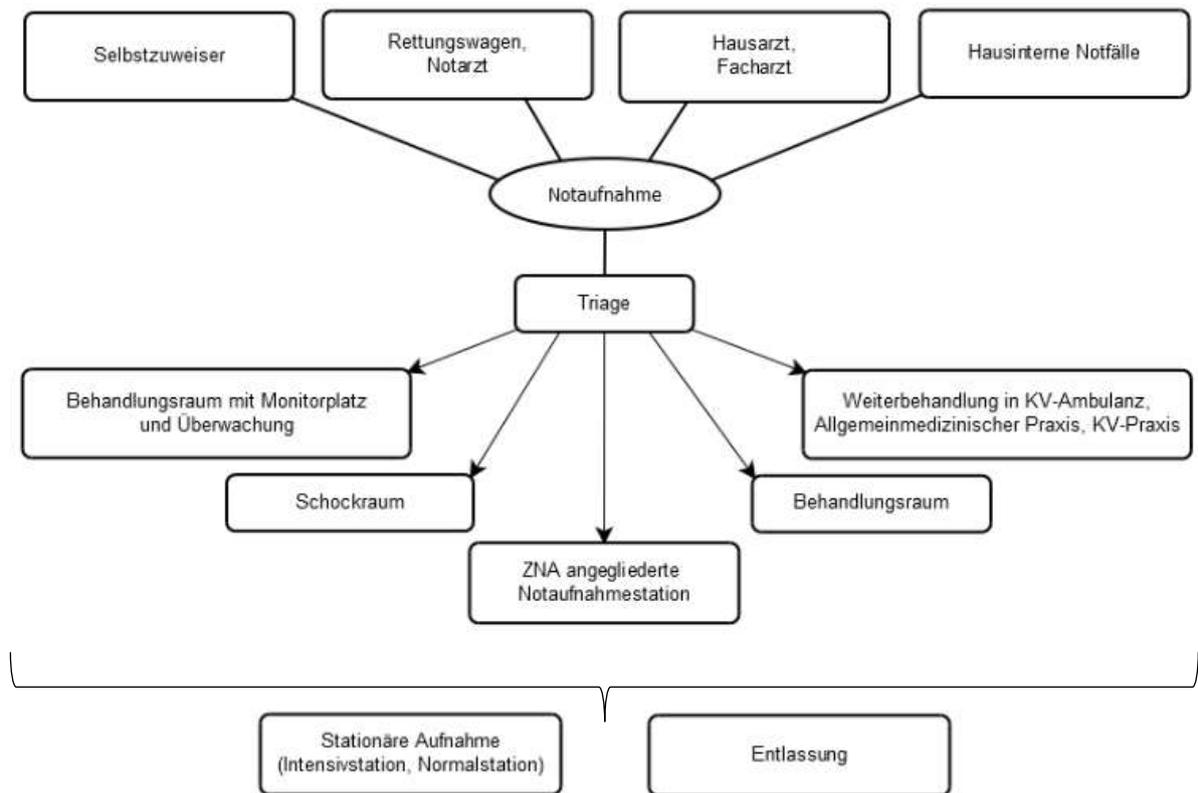
(von Eiff et al., 2016)

Die Autoren betonen insbesondere die Bedeutung der Notaufnahme als Bindeglied zwischen ambulanter und stationärer Versorgung. „Die meisten Krankenhäuser generieren über 50 % der stationär aufgenommenen Patienten über die Notaufnahme“ (von Eiff et al., 2016, S. 20). „Die Aufnahmequote, d. h. der Anteil an Notfallpatienten, der über die Notaufnahme in den vollstationären Bereich überwiesen wird, beträgt durchschnittlich 38 % [...]. Damit hat die ZNA eine wichtige Einweiserfunktion für den vollstationären Bereich“ (von Eiff et al., 2016, S. 13).

1.4.2 Ablauf in einer Notaufnahme

Abbildung 7 gibt einen schematischen Überblick des Ablaufs bei Eintreffen eines Patienten in der Notaufnahme.

Abbildung 7: Ablauf bei Eintreffen eines Notfallpatienten



KV: Kassenärztliche Vereinigung;

Quelle: Basierend auf Übersichten von Welk (2013, S. 4) und Dubb, Kaltwasser, Pühringer und Schmid (2017, S. 17). Graphik erstellt von Claudia Hendlmeier, 2018

Patienten erreichen auf unterschiedlichen Wegen die Notaufnahme. „Ein großer Teil der Notfälle wird von Hausärzten, Fachärzten und ihren Vertretungsärzten behandelt. Die Erfahrungen zeigen, dass diese Ärzte mit hoher Trennschärfe entscheiden können, ob ein Patient die Ressourcen einer Notaufnahme oder Klinik benötigt oder nicht“ (Fleischmann, 2012, S. 23). „Etwa ein Drittel der Patienten wird von Notärzten oder Mitarbeitern des Rettungsdienstes in die Notaufnahme gebracht“ (Fleischmann, 2012, S. 23). Hinzu kommen „hausinterne Notfälle“ (Welk, 2013, S. 4), die z. B. über die Ambulanzen der Klinik zugewiesen werden und Patienten, die selbstständig eine Notaufnahme aufsuchen.

Diese heterogene Patientenklientel muss zunächst entsprechend der Dringlichkeit der Fälle in eine Behandlungsreihenfolge gebracht werden. Dies geschieht in Form einer Ersteinschätzung, der sogenannten „Triage“, welche meist durch ausgebildete Pflegekräfte vorgenommen wird (Fleischmann, 2012, S. 16). Laut Fleischmann basiert die Triage „auf der Erfassung von zwei Schlüsselwerten: der Leitsymptome und der Vitalwerte. Leitsymptome wie Bewusstlosigkeit, Atemnot oder Brustschmerzen bedingen die Zuordnung zur höchsten Behandlungsdringlichkeit ebenso wie akut bedrohliche Vitalparameter“ (Fleischmann, 2012, S. 16). Dem ist zuzustimmen, wobei die Praxis zeigt, dass bewusstlose Patienten oder Patienten mit instabiler Herz-Kreislauffunktion in der Regel direkt über den Schockraum der Klinik und nicht primär in die Notaufnahmen gelangen.

Auf internationaler Ebene gibt es mehrere verwendete Triagesysteme, wobei das Manchester Triage System (MTS) und der Emergency Severity Index (ESI) im deutschsprachigen Raum am häufigsten angewandt werden. Sowohl das MTS als auch der ESI können von speziell geschultem Personal ausgeführt werden (Battegay, 2017). Die allgemein akzeptierte Einteilung der Behandlungspriorität des MTS (siehe Abbildung 8, S. 39) umfasst fünf Kategorien mit entsprechenden Farbabstufungen „und mit dem maximalen Zeitintervall bis zum ärztlichen Erstkontakt“ (Battegay, 2017, S. 73). In der Klinik wird aus einer Liste von „definierten Leitsymptomen (wie z. B. Bauchschmerzen oder Allergie) eines ausgewählt und anschließend nach Dringlichkeit (von lebensgefährlich bis nicht dringend) triagiert“ (Battegay, 2017, S. 73).

Dringlichkeitsstufe	Zeit bis zum Erstkontakt mit einem Arzt
Sofort	0 Minuten
Sehr dringend	10 Minuten
Dringend	30 Minuten
Normal	90 Minuten
Nicht dringend	120 Minuten

Quelle: Basierend auf der Einteilung von Battegay (2017, S. 74). Modifiziert von Claudia Hendlmeier, 2018

Für den Emergency Severity Index gilt laut Battegay (2017):

Der ESI schließt primär akut lebensbedrohliche oder schwere Krankheitsbilder aus und kategorisiert dann nach zu erwartendem Ressourcenbedarf. Dieser Index umfasst 4 der Reihe nach folgende Entscheidungspunkte von A bis D:

A: Werden umgehend lebensrettende Maßnahmen benötigt?

B: Kann der Patient warten?

C: Anzahl der Ressourcen?

D: Vitalzeichen des Patienten?

(S. 73)

Wie auch beim MTS besteht beim ESI eine Einteilung in fünf Kategorien der Behandlungsdringlichkeit (Battegay, 2017).

Eine ähnliche Vorgehensweise beschreiben W. von Eiff et al. (2016):

In modernen Notaufnahmen mit einer kompetenten notfallmedizinischen Versorgung werden nach der primären Erfassung und Sicherung der Vitalfunktionen als nächstes das Symptom in eine gut begründete Verdachtsdiagnose überführt und lebensbedrohliche Differentialdiagnosen ausgeschlossen. Dann erfolgt aufgrund evidenzbasierter Kriterien eine Risikoabschätzung, die festlegt, ob eine stationäre Versorgung erfolgen muss oder eine ambulante Therapie in Zusammenarbeit mit den niedergelassenen Kollegen erfolgen kann. (S. 18)

Die geschilderten standardisierten Abläufe und Triage-Systeme spielen für die Patienten unserer Studie eine herausragende Rolle. Neutropene Patienten mit Fieber haben

bspw. bezüglich ihrer Behandlung eine hohe Dringlichkeitsstufe. Sie müssen aufgrund des potentiell lebensbedrohlichen Risikos priorisiert behandelt und schnell einer adäquaten u. a. antibiotischen Therapie (siehe Punkt 5.3.1.2, S. 67) zugeführt werden.

Es ist unbestritten, dass trotz standardisierter Prozessabläufe der Krankenversorgung in den Notaufnahmen die komplexe Betreuung von stammzelltransplantierten Patienten, teils unter Immunsuppression, für das medizinische Personal eine große Herausforderung darstellt.

2 Ziel der Arbeit

Anlass zur Erstellung dieser Arbeit ist die immer noch vorherrschende Unsicherheit des medizinischen Personals in Bezug auf Diagnostik und Therapie von Patienten, welche mit einer Stammzelltransplantation in der Vorgeschichte in der Zentralen Notaufnahme vorstellig werden.

Das Ziel der vorliegenden Studie besteht in der genauen Schilderung der klinischen Charakteristika und des Outcomes der sowohl autolog als auch allogenen transplantierten Patienten bei Vorstellung in der Zentralen Notaufnahme. Darüber hinaus sollen eben jene Faktoren ermittelt werden, welche maßgeblich mit dem Patientenoutcome assoziiert sind.

Besonders hervorzuheben ist, dass bis zum Ende der Datenerfassung (2013) der vorliegenden Arbeit keine vergleichbare Studie durchgeführt wurde, welche die Risikofaktoren und das Outcome der Patienten nach autologer und allogener HSZT bei Vorstellung in der Zentralen Notaufnahme untersuchte. Patienten nach einer HSZT sind nicht vergleichbar mit anderen Patienten, wie z. B. Patienten mit soliden Neoplasien.

3 Material und Methoden

3.1 Setting und Studiendesign

Durchgeführt wurde die Studie in der Zentralen Notaufnahme eines deutschen Universitätsklinikums (Klinikum rechts der Isar, München), dessen Kapazität aus 1 161 Betten in rund 30 verschiedenen Fachabteilungen besteht. Die Überwachung der zu versorgenden Patienten in der Zentralen Notaufnahme erfolgt hier in insgesamt sechs Behandlungskabinen und einem Isolierzimmer für infektiöse Patienten. In der Notaufnahme des internistischen Notfallzentrums werden in erster Linie internistische und neurologische Patienten betreut. Die enge Zusammenarbeit mit dem radiologischen Institut gewährleistet, falls nötig, zu jeder Zeit eine rasche bildgebende Diagnostik und bildgesteuerte minimalinvasive Verfahren, um durch den Einsatz moderner Technik die Versorgung effizient zu gestalten. Falls eine weitere stationäre Betreuung notwendig wird, werden Patienten mit sehr hohem Dringlichkeitsstatus (High urgency status) bevorzugt in die der Zentralen Notaufnahme angeschlossene Bettenstation verlegt. In diesem Sektor gibt es Betten mit Monitorüberwachung, sodass der Standard insgesamt einer Intermediate care unit entspricht. Die weiterführende Versorgung erfolgt ansonsten direkt in den entsprechenden Departments, wie z. B. der Hämatologie, Gastroenterologie, Kardiologie oder auch der Stroke Unit, in die die Patienten nachfolgend verlegt werden.

Bei Vorstellung in der Zentralen Notaufnahme sollen neutropene und somit immunsupprimierte Patienten priorisiert werden und haben aufgrund ihrer potentiell lebensbedrohlichen Situation Vorrang bei der Aufnahme in die hämatologische Klinik.

Bei der vorliegenden Studie handelt es sich um eine retrospektive Beobachtungsstudie ohne jegliche Intervention.

3.2 Studienzeitraum

Die Datenerhebung umfasst den Zeitraum von Januar 2006 bis Juli 2013. Die Ethikkommission der Fakultät für Medizin der Technischen Universität München (Projektnummer 5810/13) genehmigte die Studie. Von der Notwendigkeit einer schriftlichen

Einverständniserklärung der Patienten wurde aufgrund der retrospektiven Natur der Studie abgesehen.

3.3 Ein- und Ausschlusskriterien

Infrage kamen sowohl männliche als auch weibliche, volljährige Patienten, welche sich nach einer vorangegangenen autologen oder allogenen HSZT in der Notaufnahme des Klinikums rechts der Isar vorstellten. Die allogenen Transplantationen konnten entweder mittels Familienspender oder Fremdspender erfolgt sein. In der Regel waren dies HLA-idente Transplantationen und keine haploidenten Transplantationen (halbidentische Transplantationen, bei denen nur die Hälfte der HLA-Merkmale übereinstimmt). Ein HLA-Mismatch (z. B. HLA-C-Mismatch) stellte keinen Grund zum Ausschluss aus der Studie dar.

Ausschlusskriterien waren Minderjährigkeit oder Transplantationen von Nabelschnurblut. Grund für die Exklusion der Transplantationen aus Nabelschnurblut war u. a. die schlechte Vergleichbarkeit durch die sehr geringe Fallzahl. Mehrfache Vorstellungen einzelner Patienten waren zugelassen.

3.4 Datenerhebung und statistische Auswertung

Die Datensammlung erfolgte retrospektiv aus den elektronisch vorhandenen Krankenakten. Die statistische Analyse wurde von Dr. Alexander Hapfelmeier mit IBM SPSS Statistics 22 (SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA) und dem statistischen Softwarepaket R (The R Foundation for Statistical Computing, Wien, Österreich) durchgeführt.

Die Streuung der kontinuierlichen Daten wurden durch Median, Spannweite und Interquartilsabstand beschrieben, die kategorialen Daten wurden durch absolute und relative Häufigkeiten dargestellt. Lineare und logistische Regressionsmodelle (unter Verwendung von Huber-White Schätzern zur Kovarianz-Matrizenschätzung, um die wiederholte Vorstellung einzelner Patienten zu berücksichtigen) wurden benutzt für uni- und multivariate Analysen folgender Endpunkte: mehr als siebentägiger Krankenhausaufenthalt, Verlegung auf die Intensivstation, maschinelle Beatmung, In-Hospital Mortalitätsrate und Dauer des Krankenhausaufenthalts. Für alle statistischen Tests wurde

ein zweiseitiges, exploratives Signifikanzniveau von 5 % festgelegt. Die Rückwärtselimination von Faktoren, die auf dem Akaike Informationskriterium beruhen, wurde für die variable Selektion in multivariaten Regressionsanalysen angewandt, um Überspezialisierung der Modelle zu vermeiden.

4 Ergebnisse

Während des Studienzeitraums ermittelten wir insgesamt 298 Vorstellungen der 168 autolog und allogenen transplantierten Patienten in der Notaufnahme des Klinikums rechts der Isar (siehe Tabelle 2, S. 46).

Das mittlere Alter der autolog transplantierten Patienten bei Vorstellung betrug 63 Jahre (Spannweite 24-75 Jahre, IQR 68-48).

Bei den allogenen Transplantierten betrug das mittlere Alter 58 Jahre (Spannweite 22-73 Jahre, IQR 64-44).

Zur leichteren Vergleichbarkeit mit der bereits 2017 erschienenen Publikation wurde im gesamten Ergebnisteil die Schreibweise der Zahlenwerte des englischen Originals verwendet (Spoerl & Hendlmeier et al., 2017).

Tabelle 2: Charakteristika einschließlich zugrundeliegender Erkrankungen, Geschlecht und Anzahl der Vorstellungen der 89 autolog und 79 allogenen transplantierten Patienten

Charakteristika	Anzahl (%)
Autolog transplantierte Patienten	89 (100)
Erkrankungen	
Multiples Myelom	42 (47)
MCL	12 (13)
Follikuläres NHL	6 (7)
Ewing-Sarkom	6 (7)
Hodking-Lymphom	5 (6)
Thymom	2 (2)
DLBCL	4 (4)
ZNS-Lymphom	3 (3)
Andere	9 (10)
Geschlecht	
Männlich	63 (71)
Weiblich	26 (29)
Medianes Alter bei Vorstellung	63
Spannweite	24 – 75
IQR	68 – 48
Anzahl der Vorstellungen	159
Allogenen transplantierte Patienten	79 (100)
Erkrankungen	
AML	21 (27)
MDS	20 (25)
Multiples Myelom	4 (5)
ALL	3 (4)
MCL	3 (4)
Hodgkin-Lymphom	2 (3)
Andere	26 (33)
Geschlecht	
Männlich	40 (51)
Weiblich	39 (49)
Medianes Alter bei Vorstellung	58
Spannweite	22 – 73
IQR	64 – 44
Anzahl der Vorstellungen	139

ALL: Akute lymphatische Leukämie;

AML: Akute myeloische Leukämie;

DLBCL: Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom;

IQR: Interquartilsabstand;

MCL: Mantelzell-Lymphom;

MDS: Myelodysplastisches Syndrom;

NHL: Non-Hodgkin-Lymphom;

ZNS: Zentrales Nervensystem;

Quelle: Basierend auf Daten von Spoerl und Hendlmeier et al. (2017)

4.1 Patienten nach autologer Transplantation

4.1.1 Patientencharakteristika

Es wurden 159 Vorstellungen von 89 Patienten nach autologer HSZT in der Vorgesichte dokumentiert (siehe Tabelle 2, S. 46).

59 % dieser Patienten stellten sich einmalig vor, einzelne Patienten auch mehrere Male: 22 % zweimalig, 8 % dreimalig und 11 % viermalig und häufiger (Spoerl & Hendlmeier et al., 2017).

71 % der 89 autolog transplantierten Patienten waren Männer. Das mediane Alter zum Zeitpunkt der Vorstellung lag bei 63 Jahren. Die Mehrheit der autolog Transplantierten wurde aufgrund der folgenden Erkrankungen behandelt: Multiples Myelom (47 %), Mantelzell-Lymphom (13 %), Follikuläres Non-Hodgkin-Lymphom (7 %) und Ewing-Sarkom (7 %) (siehe Tabelle 2, S. 46). 50 % der Patienten stellten sich bereits innerhalb des ersten Jahres nach Transplantation in der Notaufnahme vor.

Der häufigste Aufnahmegrund der autologen Patienten war in 38 % der Fälle Fieber. Weitere häufige Aufnahmediagnosen waren Husten (15 %), Dyspnoe (13 %) und Schmerzen (ebenfalls 13 %) (siehe Tabelle 3).

Tabelle 3: Aufnahmediagnosen der autolog und allogenen transplantierten Patienten

Aufnahmediagnosen ^a	Charakteristika der autolog transplantierten Patienten N = 159 [n (%)]	Charakteristika der allogenen transplantierten Patienten N = 139 [n (%)]
Fieber	61 (38)	78 (56)
Husten	24 (15)	17 (12)
Dyspnoe	21 (13)	6 (4)
Schmerzen	20 (13)	15 (11)
Diarrhö/Erbrechen	13 (8)	18 (13)
Kardiale Symptome	9 (6)	2 (1)
Reduzierter Allgemeinzustand	7 (4)	8 (6)
Anämie	6 (4)	7 (5)
Thrombozytopenie	6 (4)	11 (8)
Ödeme/Thrombose	6 (4)	1 (1)
Neurologische Symptome	6 (4)	5 (4)
Dermale Symptome	5 (3)	4 (3)
Synkope	4 (3)	3 (2)
Akutes Nierenversagen, renale/ urologische Symptome	4 (3)	4 (3)
Abnormale Laborparameter (z .B. Hyperkalziämie)	4 (3)	1 (1)
Gastrointestinale Blutung	4 (3)	1 (1)
Allergische Reaktion	2 (1)	3 (2)
Andere	3 (2)	5 (4)

^aMehrere Diagnosen pro Patient waren erlaubt.

Quelle: Basierend auf Daten von Spoerl und Hendlmeier et al. (2017)

Insgesamt hatten 34 % der mithilfe bildgebender Diagnostik beurteilten Patienten (n=119) eine radiologisch bestätigte Pneumonie. Bei 12 % erfolgte aufgrund von Infektionen mit nosokomialen Keimen, wie z. B. Vancomycin-resistenten Enterokokken oder Methicillin-resistentem Staphylokokkus aureus (MRSA), eine Betreuung in der Isolationseinheit (Spoerl & Hendlmeier et al., 2017).

4.1.2 Patientenoutcome

Insgesamt wurden 35 % der autolog transplantierten Patienten für mehr als sieben Tage stationär aufgenommen. Die mediane Dauer der Krankenhausaufenthalte betrug sechs Tage (Spannweite 1-46 Tage). Bei 3 % der Patienten erfolgte die Verlegung auf die Intensivstation mit der Notwendigkeit einer maschinellen Beatmung. Die mediane Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation betrug 13 Tage (Spannweite 1-26 Tage). Die Gesamtmortalität der autolog transplantierten Patienten betrug 4 %. 85 % der Patienten konnten nach der Entlassung wieder in das häusliche Umfeld und die ambulante Betreuung zurückkehren. In den übrigen Fällen wurden die Patienten in andere Kliniken oder Rehabilitationseinrichtungen verlegt (siehe Tabelle 4, S. 49).

Tabelle 4: Darstellung der unterschiedlichen Ergebnisse der Krankenhausaufenthalte

Outcome	Vorstellungen autolog Transplantiertes		Vorstellungen allogene Transplantiertes	
	[n (%)]	Vorhandene Daten	[n (%)]	Vorhandene Daten
Krankenhausaufenthalte > 7 Tage	56 (35)	159	72 (52)	139
Verlegung auf Intensivstation	5 (3)	159	16 (11)	139
Maschinelle Beatmung	4 (3)	159	11 (8)	138
Lebenserhaltung durch Katecholamingabe	4 (3)	157	8 (6)	133
ANV während Hospitalisierung	4 (3)	159	10 (7)	139
In-Hospital Mortalität	7 (4)	159	15 (11)	139
Wiederaufnahme innerhalb von 3 Wochen ^a	55 (34)	159	52 (37)	139
Entlassung nach Hause	135 (85)	159	99 (71)	139

Outcome	Median	IQR	Median	IQR
Mittlere Dauer der Hospitalisierung	6 Tage (1-46)	11-2	9 Tage (1-119)	17-2
Mittlere Dauer der Intensivbehandlung ^b	13 Tage (1-26)	23,5-2	14 Tage (1-60)	21,5-3,5

IQR: Interquartilsabstand;

ANV: Akutes Nierenversagen;

^aNach Entlassung aus dem Krankenhaus;

^bNur Intensivpatienten;

Quelle: Basierend auf Daten von Spoerl und Hendlmeier et al. (2017)

Von 159 aufgenommenen autolog Transplantierten, stellten sich zwölf (8 %) mit neutropenem Fieber vor. Für diese neutropenen, febrilen Patienten (Neutrophile Granulozyten < 1 000/µl) betrug die mediane Krankenhausaufenthaltsdauer neun Tage (Spannweite 3-36 Tage) mit einer In-Hospital Mortalität von 8 % (Spoerl & Hendlmeier et al., 2017).

4.1.3 Mit dem Outcome assoziierte Faktoren (univariate und multivariate Analyse)

Faktoren, welche in der univariaten Analyse signifikant mit einem mehr als siebentägigen Krankenhausaufenthalt auftraten, waren niedrige Hämoglobinwerte (p=0.004) und Pneumonie (p<0.001).

Assoziiert mit der Behandlung auf der Intensivstation waren um mehr als 5 mg/dl erhöhte CRP-Werte ($p=0.008$), niedrige Hämoglobinwerte ($p=0.008$) und Pneumonie ($p<0.001$).

Die Notwendigkeit zur mechanischen Beatmung war assoziiert mit einem CRP > 5 mg/dl ($p=0.012$), einem niedrigen Hämoglobinwert ($p=0.005$) und Pneumonie ($p<0.001$).

Signifikant mit einer Katecholaminpflichtigkeit verbunden, waren die folgenden Faktoren: Alter der Patienten ($p=0.002$), niedrige Hämoglobinwerte ($p=0.004$), CRP > 5 mg/dl ($p<0.001$) und Pneumonie ($p=0.048$). Assoziiert mit einem akuten Nierenversagen waren das Alter der Patienten ($p=0.025$), erhöhte Leukozytenwerte ($p=0.019$), weniger als ein Jahr Abstand zur Transplantation ($p<0.001$) und die Isolierungspflichtigkeit der Patienten ($p<0.001$).

Verlängerte Hospitalisierungszeiten waren verbunden mit niedrigem Hämoglobin ($p<0.001$), CRP-Werten > 5 mg/dl ($p<0.001$) und Pneumonie ($p<0.001$).

Die In-Hospital Letalität war assoziiert mit männlichem Geschlecht ($p<0.001$), niedrigen Thrombozytenwerten ($p<0.001$) und niedrigen Hämoglobinwerten ($p=0.031$) (siehe Tabelle 5, S. 51).

Tabelle 5: Univariate Analyse autolog transplantierte Patienten

Prädiktor	Hospitalisierung > 7 Tage			Verlegung auf Intensivstation			Maschinelle Beatmung		
	OR ^a	KI ^b	p-Wert	OR	KI	p-Wert	OR	KI	p-Wert
Alter	1.32	0.83 – 2.09	0.25	0.76	0.28 – 2.03	0.58	0.54	0.21 – 1.39	0.20
Männlich	1.37	0.68 – 2.78	0.38	0.45	0.05 – 3.72	0.48	0.61	0.07 – 5.37	0.65
Leukozyten	0.80	0.54 – 1.99	0.28	0.90	0.37 – 2.17	0.82	1.01	0.4 – 2.56	0.99
Thrombozyten	0.79	0.49 – 1.28	0.34	0.38	0.12 – 1.17	0.09	0.54	0.22 – 1.34	0.18
Hämoglobin	0.54	0.36 – 0.83	0.004	0.26	0.1 – 0.70	0.008	0.43	0.24 – 0.78	0.005
CRP > 5 mg/dl	1.32	0.91 – 1.91	0.14	1.65	1.14 – 2.38	0.008	1.75	1.13 – 2.71	0.01
< 1 Jahr nach HSZT	1.43	0.68 – 3.0	0.35	0.64	0.09 – 4.59	0.66	0.98	0.12 – 8.12	0.98
Isolierung	1.78	0.44 – 7.14	0.42	1.85	0.14 – 24.43	0.64	2.48	0.17 – 36.9	0.51
Pneumonie	5.14	2.11-12.53	<0.001	7952	32081-19713	<0.001	7714	2960-20104	<0.001

Prädiktor	Katecholaminpflichtigkeit			Akutes Nierenversagen		
	OR ^a	KI ^b	p-Wert	OR	KI	p-Wert
Alter	0.35	0.18 – 0.68	0.002	20.01	1.45 – 275.39	0.03
Männlich	0.59	0.07 – 5.25	0.64	1.87	0.28 – 12.66	0.52
Leukozyten	0.53	0.05 – 5.33	0.59	0.57	0.35 – 0.91	0.02
Thrombozyten	0.49	0.17 – 1.43	0.19	1.41	0.44 – 4.49	0.56
Hämoglobin	0.40	0.22 – 0.74	0.004	0.80	0.20 – 3.18	0.75
CRP > 5 mg/dl	1.46	1.24 – 1.72	<0.001	1.18	0.88 – 1.57	0.26
< 1 Jahr nach HSZT	0.95	0.11 – 7.94	0.96	0.000	0.000 – 0.001	<0.001
Isolierung	2.44	0.17 – 36.32	0.52	0.002	0.001 – 0.008	<0.001
Pneumonie	9.50	1.02 – 88.28	0.05	2.90	0.38 – 22.22	0.31

Prädiktor	In-Hospital Mortalität			Dauer der Hospitalisierung			Unit increase ^c
	OR	KI	p-Wert	Regressionskoeffizient	KI	p-Wert	
Alter	1.72	0.56 – 5.28	0.34	0.79	- 0.65 – 2.22	0.28	20
Männlich	0.001	0 – 0.001	<0.001	0.25	- 1.8 – 2.32	0.81	
Leukozyten	1.62	0.81 – 3.27	0.18	- 0.78	- 1.86 – 0.3	0.15	3.9
Thrombozyten	0.004	0 – 0.04	<0.001	- 0.68	- 2.20 – 0.84	0.38	109.8
Hämoglobin	0.39	0.17 – 0.92	0.03	- 2.33	- 3.49 – 1.16	<0.001	2.4
CRP > 5 mg/dl	1.18	0.84 – 1.65	0.34	1.29	0.76 – 1.82	<0.001	7.2
< 1 Jahr nach HSZT	0.72	0.16 – 3.32	0.67	0.06	2.38 – 2.5	0.96	
Isolierung	1.21	0.12 – 12.51	0.87	3.34	2.34 – 9.03	0.25	
Pneumonie	4.04	0.83 – 19.67	0.08	4.82	2.01 – 7.63	<0.001	

CRP: C-reaktives Protein; IQR: Interquartilsabstand; HSZT: Hämatopoetische Stammzelltransplantation; ^aOR: Odds-Ratio; ^bKI: 95 % Konfidenzintervall; ^cEntspricht IQR; Quelle: Basierend auf Daten von Spoerl und Hendlmeier et al. (2017)

Die multivariate Analyse weist auf radiologische Zeichen einer Pneumonie als unabhängigen Faktor hin, welcher mit einer Dauer der Hospitalisierung von mehr als sieben Tagen assoziiert ist ($p < 0.001$). Darüber hinaus deutet die multivariate Analyse darauf hin, dass CRP-Werte > 5 mg/dl ($p = 0.006$), niedrige Hämoglobinwerte ($p = 0.002$) und Pneumonie ($p = 0.004$) unabhängig mit verlängertem Krankenhausaufenthalt verknüpft sind (siehe Tabelle 6).

Tabelle 6: Multivariate Analyse autolog transplantierte Patienten

Prädiktor	Outcome						
	Hospitalisierung > 7 Tage			Dauer der Hospitalisierung			
	OR ^a	KI ^b	p-Wert	Regressions- koeffizient	KI	p-Wert	Unit increase ^c
Pneumonie	5.14	2.11 – 12.5	<0.001	3.72	1.22 – 6.21	0.004	2.4
Hämoglobin				- 2.0	- 3.23 – 0.76	0.002	7.2
CRP > 5 mg/dl				0.73	0.22 – 1.25	0.006	

CRP: C-reaktives Protein;

IQR: Interquartilsabstand;

^aOR: Odds-Ratio;

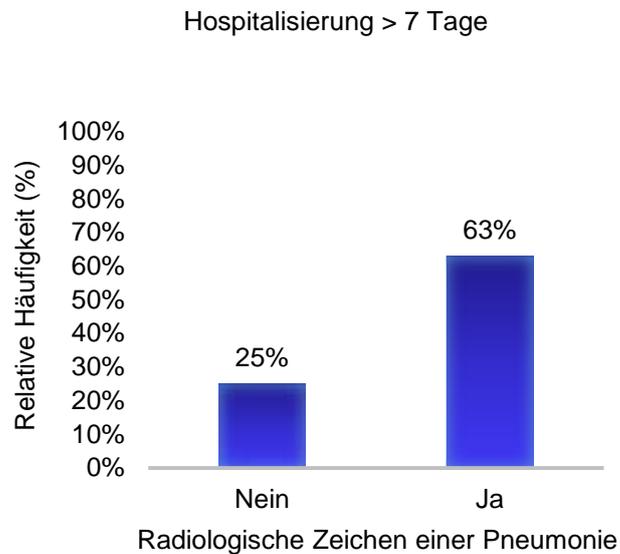
^bKI: 95 % Konfidenzintervall;

^cEntspricht IQR;

Quelle: Basierend auf Daten von Spoerl und Hendlmeier et al. (2017)

Bei autolog transplantierten Patienten ohne Zeichen einer Pneumonie betrug die relative Häufigkeit der Krankenhausaufenthalte von mehr als sieben Tagen 25 %. Bei Patienten, welche Zeichen einer Pneumonie zeigten, war sie hingegen 63 % (siehe Abbildung 9, S. 53).

Abbildung 9: Hospitalisierung autolog transplantierte Patienten bei radiologischen Zeichen einer Pneumonie, dargestellt als Säulendiagramm



Quelle: Basierend auf Daten von Spoerl und Hendlmeier et al. (2017)

4.2 Patienten nach allogener Transplantation

4.2.1 Patientencharakteristika

Es wurden 139 Vorstellungen von 79 Patienten nach allogener HSZT in der Vorgeschichte dokumentiert (siehe Tabelle 2, S. 46). 48 dieser Patienten (61 %) stellten sich einmalig vor, einzelne Patienten auch mehrere Male: 22 % zweimalig, 10 % dreimalig und 7 % viermalig und häufiger (Spoerl & Hendlmeier et al., 2017).

51 % der allogenen transplantierten Patienten waren Männer. Das mediane Alter zum Zeitpunkt der Vorstellung lag bei 58 Jahren. Die allogenen Stammzelltransplantationen wurden aufgrund der folgenden Erkrankungen durchgeführt: Akute Myeloische Leukämie (27 %), Myelodysplastisches Syndrom (25 %), Multiples Myelom (5 %), Akute Lymphatische Leukämie (4 %) und andere hämatologische Erkrankungen wie Myeloproliferative Syndrome, Hodgkin- und Non-Hodgkin-Lymphome oder Aplastische Anämie (siehe Tabelle 2, S. 46). 68 % der Patienten stellten sich bereits innerhalb des ersten Jahres nach der Transplantation in der Notaufnahme vor.

Wie auch bei den autolog transplantierten Patienten war der häufigste Aufnahmegrund in 56 % aller Fälle Fieber, gefolgt von Diarrhö und Erbrechen (13 %) und Husten (12 %) (siehe Tabelle 3, S. 47).

Insgesamt hatten 37 % der mithilfe bildgebender Diagnostik beurteilten Patienten (n=95) eine radiologisch bestätigte Pneumonie. Bei 23 % der Patienten waren Symptome einer GvHD festzustellen. 13 % mussten aufgrund nosokomialer Keime isoliert werden.

4.2.2 Patientenoutcome

Insgesamt wurden 52 % der allogenen transplantierten Patienten für mehr als sieben Tage stationär aufgenommen. Die mediane Dauer der Krankenhausaufenthalte betrug neun Tage (Spannweite 1-119 Tage). 11 % aller Patienten wurden auf die Intensivstation verlegt, für 8 % wurde eine maschinelle Beatmung notwendig. Im Behandlungsverlauf wurden 6 % der Patienten katecholaminpflichtig. Die mediane Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation betrug 14 Tage (Spannweite 1-60 Tage). Die Gesamtmortalität der allogenen transplantierten Patienten betrug 11 %. 71 % der Patienten konnten nach der Entlassung wieder in die häusliche und ambulante Betreuung zurückkehren (siehe Tabelle 4, S. 49).

Von 139 aufgenommenen allogenen Transplantierten, stellten sich 17 (12 %) mit neutropenem Fieber vor. Für diese neutropenen, febrilen Patienten (Neutrophile Granulozyten $< 1\ 000/\mu\text{l}$) betrug die mediane Krankenhausaufenthaltsdauer 17 Tage (Spannweite 2-69 Tage) mit einer In-Hospital Mortalität von 29 % (Spoerl & Hendlmeier et al., 2017).

4.2.3 Mit dem Outcome assoziierte Faktoren (univariate und multivariate Analyse)

Faktoren, welche in der univariaten Analyse signifikant mit einem mehr als siebentägigen Krankenhausaufenthalt auftraten, waren: niedrige Thrombozytenwerte ($p=0.027$), niedrige Hämoglobinwerte ($p=0.045$), CRP $> 5\ \text{mg/dl}$ ($p=0.022$), Pneumonie ($p<0.001$) und das Vorhandensein einer GvHD ($p=0.004$).

Assoziiert mit der Behandlung auf der Intensivstation waren um mehr als $5\ \text{mg/dl}$ erhöhte CRP-Werte ($p=0.004$) und radiologische Zeichen einer Pneumonie ($p<0.001$).

Die Notwendigkeit zur maschinellen Beatmung war assoziiert mit niedrigen Leukozytenkonzentrationen ($p=0.014$), CRP-Werten > 5 mg/dl ($p=0.045$), Isolierungspflichtigkeit ($p=0.009$) und Pneumonie ($p<0.001$).

Signifikant mit einer Katecholaminpflichtigkeit verknüpfte Faktoren waren: Alter der Patienten ($p=0.058$), erhöhte Leukozytenkonzentrationen ($p=0.021$), CRP > 5 mg/dl ($p=0.019$), Isolierungspflichtigkeit ($p=0.012$) und Pneumonie ($p=0.002$).

Assoziiert mit einem akuten Nierenversagen waren das männliche Geschlecht ($p=0.025$) und um mehr als 5 mg/dl erhöhte CRP-Werte ($p=0.001$).

Verlängerte Hospitalisierungszeiten waren verbunden mit niedrigen Thrombozytenkonzentrationen ($p=0.001$), Pneumonie ($p=0.004$) und dem Auftreten einer GvHD ($p=0.035$).

Die In-Hospital Mortalität war assoziiert mit niedrigen Thrombozytenwerten ($p=0.037$), CRP-Werten > 5 mg/dl ($p=0.018$), Isolierungspflichtigkeit ($p=0.003$) und Pneumonie ($p=0.002$) (siehe Tabelle 7, S. 56).

Tabelle 7: Univariate Analyse allogenen transplantierten Patienten

Prädiktor	Hospitalisierung > 7 Tage			Verlegung auf Intensivstation			Maschinelle Beatmung		
	OR ^a	KI ^b	p-Wert	OR	KI	p-Wert	OR	KI	p-Wert
Alter	1.45	0.86 – 2.47	0.16	1.23	0.52 – 3.12	0.59	2.51	0.87 – 7.22	0.09
Männlich	0.8	0.41 – 1.56	0.51	0.65	0.02 – 2.07	0.46	1.04	0.27 – 4.05	0.96
Leukozyten	1.16	0.9 – 1.5	0.25	0.98	0.06 – 1.6	0.95	0.38	0.17 – 0.82	0.01
Thrombozyten	0.51	0.28 – 0.93	0.03	0.68	0.25 – 1.87	0.45	0.29	0.073 – 1.14	0.08
Hämoglobin	0.57	0.33 – 0.99	0.05	0.8	0.31 – 2.1	0.64	0.94	0.39 – 2.29	0.89
CRP > 5 mg/dl	2.4	1.14 – 5.05	0.02	2.03	1.26 – 3.27	0.004	1.77	1.01 – 3.09	0.05
< 1 Jahr nach HSZT	2.02	0.96 – 4.24	0.07	0.78	0.23 – 2.61	0.69	5.19	0.74 – 36.40	0.1
Isolierung	1.97	0.73 – 5.3	0.18	3.17	0.95 – 14.5	0.06	7.05	1.64 – 30.4	0.009
Pneumonie	5.43	2.18 – 13.5	<0.001	7.15	2.5 – 20.5	<0.001	14.6	3.29 – 64.70	<0.001
GvHD	3.57	1.52 – 8.43	0.004	1.08	0.33 – 3.58	0.9	1.22	0.34 – 4.34	0.77

Prädiktor	Katecholaminpflichtigkeit			Akutes Nierenversagen		
	OR ^a	KI ^b	p-Wert	OR	KI	p-Wert
Alter	2.61	0.97 – 7.06	0.06	1.81	0.42 – 3.30	0.75
Männlich	1.39	0.28 – 6.88	0.69	0.20	0.05 – 0.81	0.03
Leukozyten	0.25	0.08 – 0.81	0.02	1.03	0.56 – 1.90	0.93
Thrombozyten	0.13	0.01 – 1.55	0.11	0.30	0.06 – 1.38	0.12
Hämoglobin	0.78	0.36 – 1.68	0.52	0.71	0.22 – 2.30	0.56
CRP > 5 mg/dl	2.11	1.13 – 3.95	0.02	2.19	1.36 – 3.51	0.001
< 1 Jahr nach HSZT	0.48	0.34 – 6.41	0.60	1.14	0.27 – 4.82	0.86
Isolierung	8.31	1.58 – 43.74	0.01	1.70	0.37 – 7.78	0.49
Pneumonie	9.96	2.30 – 43.13	0.002	0.60	0.13 – 2.80	0.51
GvHD	1.06	0.25 – 4.49	0.94	2.31	0.60 – 8.85	0.22

Prädiktor	In-Hospital Mortalität			Dauer der Hospitalisierung			
	OR	KI	p-Wert	Regressionskoeffizient	KI	p-Wert	Unite increase ^c
Alter	1.56	0.64 – 3.78	0.33	1.74	- 2.46 – 5.94	0.42	20
Männlich	1	0.33 – 3.01	1	1.65	- 4.44 – 7.73	0.59	
Leukozyten	0.95	0.51 – 1.75	0.86	- 0.04	- 2.18 – 2.11	0.97	6.25
Thrombozyten	0.03	0.001 – 0.8	0.04	- 7.84	- 12.4 – 3.23	0.001	135
Hämoglobin	0.46	0.21 – 1.01	0.05	- 4.05	- 8.27 – 0.16	0.06	3.85
CRP > 5 mg/dl	1.76	1.10 – 2.81	0.02	2.41	- 0.61 – 5.42	0.12	9.9
< 1 Jahr nach HSZT	1.38	0.41 – 4.59	0.60	4.93	- 2.35 – 12.23	0.18	
Isolierung	6	1.85 – 19.5	0.003	11.77	- 3.55 – 27.09	0.13	
Pneumonie	6.28	1.98 – 19.9	0.002	12.99	- 4.32 – 21.65	0.004	
GvHD	1.72	0.54 – 5.48	0.36	9.50	- 0.69 – 18.31	0.035	

CRP: C-reaktives Protein; GvHD: Graft-versus-Host Disease; IQR: Interquartilsabstand; HSZT: Hämatopoetische Stammzelltransplantation; ^aOR: Odds-Ratio; ^bKI: 95 % Konfidenzintervall; ^cEntspricht IQR; Quelle: Basierend auf Daten von Spoerl und Hendlmeier et al. (2017)

Die multivariate Analyse wies auf radiologische Zeichen einer Pneumonie ($p < 0.001$) und klinische Zeichen einer GvHD ($p = 0.006$) als unabhängige Faktoren hin, welche mit einer Dauer der Hospitalisierung von mehr als sieben Tagen assoziiert waren. Darüber hinaus waren radiologische Zeichen einer Pneumonie sowohl unabhängig mit der Behandlung auf der Intensivstation ($p < 0.001$) als auch mit verlängerten Krankenhausaufenthalten ($p < 0.001$) und dem Tod der Patienten ($p = 0.002$) assoziiert. Niedrige Thrombozytenwerte führten ebenso zu verlängerten Krankenhausaufenthalten ($p = 0.001$) (siehe Tabelle 8).

Tabelle 8: Multivariate Analyse allogener transplantierte Patienten

Prädiktor	Outcome					
	Hospitalisierung > 7 Tage			Verlegung auf Intensivstation		
	OR ^a	KI ^b	p-Wert	OR	KI	p-Wert
Pneumonie	5.55	2.12 – 14.52	<0.001	7.15	2.49 – 20.53	<0.001
GvHD	3.69	1.46 – 9.36	0.006			

Prädiktor	In-Hospital Mortalität			Dauer der Hospitalisierung			
	OR	KI	p-Wert	Regressions- koeffizient	KI	p-Wert	Unite increase ^c
	Pneumonie	6.28	1.98 – 19.87	0.002	12.13	3.97 – 20.3	<0.001
Thrombozyten				- 7.062	- 11.2 – 2.9	0.001	135

GvHD: Graft-versus-Host Disease;

IQR: Interquartilsabstand;

^aOR: Odds-Ratio;

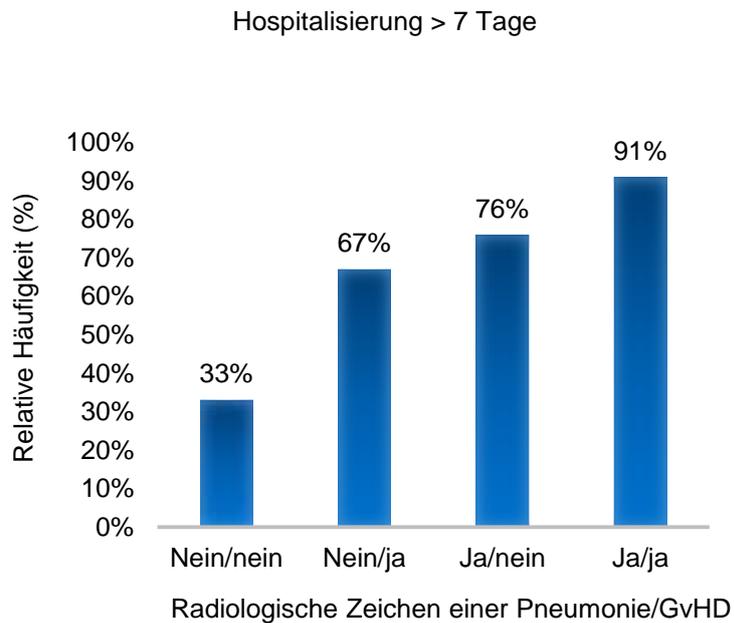
^bKI: 95 % Konfidenzintervall;

^cEntspricht IQR;

Quelle: Basierend auf Daten von Spoerl und Hendlmeier et al. (2017)

Die relative Häufigkeit von Krankenhausaufenthalten von mehr als sieben Tagen der allogenen Transplantierten betrug 33 % für Patienten ohne radiologische Zeichen einer Pneumonie oder GvHD, 67 % für Patienten mit GvHD (ohne Pneumonie), 76 % für Patienten mit Pneumonie (ohne GvHD) und 91 % für Patienten mit sowohl Pneumonie als auch GvHD (siehe Abbildung 10, S. 58).

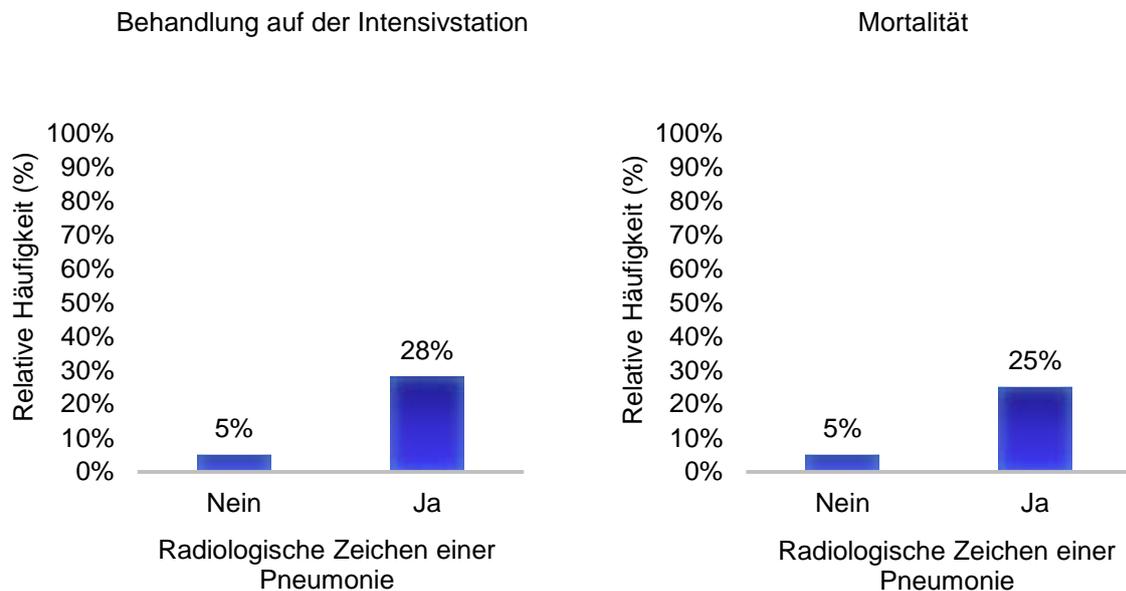
Abbildung 10: Hospitalisierung allogener transplantierte Patienten bei radiologischen Zeichen einer Pneumonie/GvHD, dargestellt als Säulendiagramm



Quelle: Basierend auf Daten von Spoerl und Hendlmeier et al. (2017)

Die relative Häufigkeit für Behandlungen auf der Intensivstation betrug für Patienten nach einer allogenen HSZT 5 % ohne Pneumonie und 28 % für Patienten mit Pneumonie. Für Patienten ohne Pneumonie betrug die In-Hospital Mortalität 5 %, wohingegen 25 % der Fälle von Patienten mit Pneumonie nach allogener Transplantation letal verliefen (siehe Abbildung 11, S. 59).

Abbildung 11: Intensivstationsaufenthalt und Mortalität allogener transplantierter Patienten, dargestellt als Säulendiagramm



Quelle: Basierend auf Daten von Spoerl und Hendlmeier et al. (2017)

Unsere Studie zeigt, dass ein großer Teil der Patienten, welcher sich aufgrund von Komplikationen nach autologer oder allogener HSZT in der Notaufnahme vorstellte, für mehr als sieben Tage stationär aufgenommen wurde. In dieser Patientengruppe bestand ein hohes Risiko für In-Hospital Mortalität.

Die HSZT ist eine gängige Behandlungsform für hämatopoetische Erkrankungen und stellt häufig die letzte kurative therapeutische Möglichkeit dar. Oft sind Patienten bei der Entlassung aus dem Krankenhaus nach der Transplantation immer noch zytopen, benötigen Transfusionen und haben durch ihre Immunsuppression (bei allogenen Patienten) ein höheres Risiko für Infektionen, weshalb die Komplikations- und Mortalitätsraten, wie die obig dargestellten Ergebnisse deutlich machen, weiterhin hoch bleiben.

5 Diskussion

Wie jede Studie muss auch die vorliegende einer kritischen Bewertung unterzogen werden. Bei der Auswertung der Ergebnisse sind gewisse Limitationen aber auch Stärken zu berücksichtigen. Diskutiert werden nachfolgend u. a. die Wahl des Studientyps, der Umfang der Patientendaten und deren Repräsentativität, das zur Verfügung stehende Material und die Einheitlichkeit der Befunderhebung. Ebenso großes Diskussionspotential bietet die Gegenüberstellung der Ergebnisse mit Studien ähnlicher Thematik. Wichtige Erkenntnisse liefert hierbei die Auseinandersetzung mit Daten bezüglich der Mortalitätsraten, der auftretenden Symptomatik und durchgeführten Diagnostik.

5.1 Limitationen und Stärken der Studie

5.1.1 Menge der Patientendaten und Repräsentativität der Studienteilnehmer

Bei der vorliegenden Studie handelt es sich um eine retrospektive Beobachtungsstudie ohne jegliche Intervention. Die Datenerhebung bezieht sich auf insgesamt 168 allogene und autologe transplantierte, volljährige Patienten im Alter von 22-75 Jahren, welche im Klinikum rechts der Isar, einem Klinikum der Maximalversorgung, betreut wurden. Diese für ein einziges Klinikum verhältnismäßig große Fallzahl bzw. Patientenauswahl, bietet eine im Weiteren erläuterte gute Basis für Verallgemeinerung.

Die breite Altersverteilung zeigt einen soliden Durchschnittswert der Transplantierten. Auch die Grunderkrankungen unserer Patienten, welche zu den Stammzelltransplantationen führten, entsprechen weitestgehend den generellen Hauptindikationen für eine HSZT in Deutschland (Deutsches Register für Stammzelltransplantationen, 2017) und sind somit repräsentativ (siehe Tabelle 1, S. 9).

Bei dem Versuch der Verallgemeinerung unserer Ergebnisse ist die Tatsache zu berücksichtigen, dass unsere Patienten möglicherweise einer positiven Selektion unterzogen wurden. Generell kann man sagen, dass Patienten, welche sich für eine HSZT qualifizieren, üblicherweise relativ jung sind, wenig Komorbiditäten aufweisen und einen hohen Performance Status bzw. Karnofsky Index haben (siehe Anlage 1, S. 94).

Des Weiteren befinden sich die zugrundeliegenden Erkrankungen in den meisten Fällen in Remission. Darüber hinaus hatten die Patienten, welche in unsere Studie aufgenommen wurden, bereits die risikobehafteten ersten Tage der Post-Transplantationsphase überlebt und waren schon nach Hause entlassen worden, bevor sie mit sekundären Komplikationen wieder in unserer Notaufnahme vorstellig wurden.

5.1.2 Material und Methodik der Recherche

Die retrospektive Erhebung der Daten basiert auf elektronisch vorhandenen Krankenakten des Klinikums rechts der Isar. Dies ermöglicht die Erfassung eines Zeitraums von sieben Jahren (Januar 2006 bis Juli 2013), was einen ausreichend langen Zeitraum darstellt, um sowohl frühe Komplikationen nach der Transplantation als auch Langzeitkomplikationen zu erfassen.

Wie bei allen retrospektiven Analysen besteht bei dieser Art der Datensammlung die Gefahr der Unvollständigkeit und Lückenhaftigkeit der Informationen. Bei unserer Studie ist dies bis auf wenige Ausnahmen dank der umfassenden und zu großen Teilen einheitlich angelegten Krankenakten nicht der Fall und somit ist die Vollständigkeit der Daten größtenteils gegeben.

Die Haupteinschwernis dieser Studie stellt die große Zahl der behandelnden Ärzte dar, was eine gewisse Heterogenität der Behandlungsstrategien verursacht. Dies wird allerdings durch die auch in der medizinischen Notaufnahme verwendeten Therapiealgorithmen, bzw. den sogenannten Standard operating procedures, durch die ein gewisses Behandlungsschema vorgegeben ist, in Grenzen gehalten.

Gerade bezüglich der Differentialdiagnostik des Fiebers als Vorstellungsgrund sind für jeden Arzt einheitliche Grenzwerte unabdingbar. Die Definition von Fieber wird nach Retz und Gschwend festgesetzt:

Definition febriler Temperatur:

1. Temperatur $\geq 38,3$ °C einmalig oder
2. Temperatur $\geq 38,0$ °C für eine Stunde oder zweimal innerhalb von zwölf Stunden

(Retz und Gschwend, 2010, S. 74)

Weiter ist das Vorhandensein von Zeichen einer beginnenden Pneumonie in der Röntgenaufnahme als mögliche Ursache von Fieber von großer Bedeutung. Es wird jedoch bei fehlendem klinischen Verdacht in der Notaufnahme nicht bei jedem Patienten die Indikation zur Anfertigung eines Röntgenbildes des Thorax gestellt, sodass nicht für jeden Patienten Bildmaterial vorlag. Die angefertigten Aufnahmen wurden routinemäßig durch den jeweiligen diensthabenden Arzt befundet, wodurch die Auswertung durch verschiedene Radiologen stattfand. Somit besteht die Gefahr einer gewissen Heterogenität der bildgebenden Diagnostik.

Um den befunderspezifischen Effekt weitestgehend auszuschließen und eine einheitliche Beurteilung der Aufnahmen zu erzielen, wurde das gesamte radiologische Bildmaterial, welches in dieser Studie Verwendung findet, erneut von einem Facharzt für Radiologie im Radiologischen Institut der Technischen Universität München retrospektiv ausgewertet.

Als erste Studie dieser Art sind die vorliegenden Daten begrenzt auf ein einziges Zentrum bzw. eine einzige Notaufnahme. Dennoch handelt es sich um durchaus repräsentative Daten, da die Abteilung für Hämatologie und Onkologie des Klinikums rechts der Isar ein durch die European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) anerkanntes Zentrum mit JACIE-Zertifizierung und jahrzehntelanger Erfahrung für autologe und allogene Stammzelltransplantationen ist.

Zukünftig sind jedoch noch weitere Studien notwendig, um die erarbeiteten Daten zu stützen. Denkbar sind die Durchführung einer multizentrischen, prospektiven Studie, also die Ausweitung auf andere Kliniken und ein deutschlandweiter Vergleich der Patientencharakteristika und -outcomes.

5.2 Vergleich der stationären Aufnahmequote und Mortalitätsrate

Wie in Punkt 4 (siehe S. 45) bereits dargelegt, zeigen unsere Daten, dass 35 % der autolog und 52 % der allogenen transplantierten Patienten mehr als sieben Tage stationär behandelt wurden (siehe Tabelle 4, S. 49).

Dies steht im Gegensatz zu Ergebnissen einer in Italien durchgeführten Studie (454 Patienten, insgesamt 672 Vorstellungen), in welcher 58 % der Patienten mehr als sieben Tage stationär aufgenommen wurden (Numico et al., 2015). Interessanterweise

wird hier von einer Mortalitätsrate von 26,5 % berichtet, während diese in unserer Studie nur 4 % für autolog und 11 % für allogene Transplantierte beträgt (siehe Tabelle 4, S. 49). Allerdings ist die italienische Studie diesbezüglich nur bedingt vergleichbar, da nur 20 % der Patienten wegen hämatologischen Erkrankungen in Behandlung waren. 80 % litten an soliden Tumoren, welche sich zudem in fortgeschrittenen Tumorstadien befanden (Numico et al., 2015). Auch sind unsere Patienten wie bereits erwähnt durch ihr relativ junges Alter, wenig Komorbiditäten und einen hohen Karnofsky Index einer gewissen positiven Selektion unterzogen worden (siehe Anlage 1, S. 94). Darüber hinaus zeigen unsere Daten, dass für die meisten unserer transplantierten Patienten nach Vorstellung in der Notaufnahme eine stationäre Aufnahme notwendig war. Dies war der Fall bei 78 % unserer autologen und 88 % unserer allogenen Patienten (Spoerl & Hendlmeier et al., 2017). Eine ambulante Behandlung war aufgrund der Schwere der Symptome nicht möglich.

Dies stimmt überein mit einer 2008 erschienenen Studie aus North Carolina, welche die Vorstellung von onkologischen Patienten in der Notaufnahme erfasste. Die Mehrheit (63,2 %) dieser krebsassoziierten Vorstellungen führte zur stationären Aufnahme (Mayer, Travers, Wyss, Leak & Waller, 2011). Auch hier ist die Vergleichbarkeit mit unseren Daten jedoch eingeschränkt, da der Großteil der Patienten an soliden Tumoren erkrankt ist und hämatologische Grunderkrankungen nicht im Einzelnen erfasst wurden.

Diese hohen Aufnahmequoten zeigen sich auch in einer Studie im Jahr 2011, welche 518 onkologische Patienten, die sich einer ambulanten Chemotherapie unterzogen hatten, miteinbezog. Die besagte Studie zeigt, dass die Mehrheit (87,6 %) der ungeplanten notfallmäßigen Vorstellungen zu einer stationären Aufnahme führte (McKenzie, et al., 2011). Auch hier wird jedoch nicht näher auf Patienten mit hämatologischen Grunderkrankungen eingegangen.

Die mehrfach festgestellten hohen Aufnahmequoten stützen das Resultat unserer Studie. Onkologische Patienten sind demnach insgesamt sehr risikobehaftete Patienten, welche mit schwerwiegenden Komplikationen in die Notaufnahme kommen. Die hohe Aufnahmequote ist durchaus gerechtfertigt, da die zahlreichen Symptome ambulant kaum beherrschbar sind. Des Weiteren sind zukünftig noch genauer aufgeschlüsselte Daten notwendig, um Rückschlüsse auf Stammzelltransplantierte zu erhalten.

5.3 Symptome bei Vorstellung und Möglichkeiten zur schnelleren Diagnostik und Therapie

Für den Großteil unserer Patienten, der sich aufgrund von Komplikationen nach der HSZT in der Notaufnahme vorstellte, bestand bei mehr als siebentägiger stationärer Aufnahme ein hohes Risiko für In-Hospital Mortalität. Dies galt insbesondere für neutropene Patienten (siehe Punkt 4.1.2, S. 48 und Punkt 4.2.2, S. 54). Vielerorts wird deshalb bereits eine spezifische und schnellere Behandlung von Patienten mit malignen hämatologischen Erkrankungen im Vergleich zu herkömmlichen Patienten gefordert.

In diesem Zusammenhang besteht für die Zukunft die Notwendigkeit der Erstellung einer großen Datenbasis mit Algorithmen und Schemata, um mehr Sicherheit im Umgang mit dieser besonderen Patientengruppe zu erlangen.

5.3.1 Vorstellungsgrund Fieber

Wie bereits mehrfach erwähnt, war Fieber der häufigste Grund für die Vorstellung unserer Patienten (38 % der autolog, 56 % der allogenen Transplantierten) (siehe Tabelle 3, S. 47). Auch in anderen Studien ist dieses unspezifische Symptom als Vorstellungsgrund häufig und somit von großer Bedeutung für das Outcome der Patienten.

Das häufige Auftreten des Fiebersymptoms bei unseren Patienten entspricht den von Uramoto und seinen Kollegen erhobenen Daten, welche besagen, dass sich die meisten ihrer mit Chemotherapie behandelten Patienten mit Infektionen in der Notaufnahme vorstellten. Jedoch wurden in Uramotos Studie hämatologische und onkologische Neoplasien in derselben Kohorte randomisiert und nur einer der Patienten hatte eine allogene HSZT in der Vorgeschichte (Uramoto, Iwashige, Kagami & Tsukada, 2007).

Gibson und McConigley präsentieren Daten onkologischer Patienten, die innerhalb von 14 Tagen nach Entlassung aus dem Krankenhaus wieder vorstellig wurden (Gibson & McConigley, 2016). Bei 14,6 % dieser onkologischen Patienten waren Fieber und febrile Neutropenie die Ursachen der Aufnahme.

Ebenso verhielt es sich bei 56 % der Patienten mit akuter Leukämie (Bryant, Deal, Walton, Wood, Muss & Mayer et al., 2015).

Diese Übereinstimmung der Ergebnisse unterschiedlicher Studien zeigt die Bedeutung des Symptoms Fieber auch bei transplantierten Patienten. Wie in Punkt 5.1.2 (siehe S. 61) bereits diskutiert, ist eine einheitliche Erfassung der febrilen Episoden durch Definitionen wie die von Retz und Gschwend (siehe Punkt 1.3.2.4, S. 27) unabdingbar für die Erstellung und Vergleichbarkeit weiterer Studien.

Des Weiteren ist die notwendige schnelle Diagnostik und Therapie infektiöser Ursachen der febrilen Temperaturen wichtig. Ihre Bedeutung soll in den folgenden Punkten genauer erläutert werden.

5.3.1.1 Rasche Erregeridentifikation bei bakteriellen Infektionen

Das in Punkt 1.3.2.1 (siehe S. 24) beschriebene erhöhte Infektionsrisiko für bakterielle Keime war auch für den Behandlungsverlauf unserer Patienten relevant. Bei der Mehrheit unserer Patienten war jedoch bei Fieber und Pneumonie kein Keim in der Blutbahn detektierbar.

Bezüglich der Art der Bakterien berichten Ortega et al., dass die häufigsten Keime, welche sie im Blut ihrer neutropenen Patienten gefunden hatten, koagulase-negative Staphylokokken (30 %), sowie *E. coli* (22 %) und *Pseudomonas aeruginosa* (11 %) waren (Ortega et al., 2015).

Auch Bertz et al. fanden bei ihren Patienten nach Hochdosischemotherapie und autologer Stammzelltransplantation v. a. gramnegative, aerobe Bakterien (z. B. *Pseudomonas aeruginosa*, Enterobacteriaceae) und grampositive Kokken (Enterokokken, Streptokokken, Staphylokokken) (Bertz et al., 2003).

Die rasche Identifikation der Keime wird jedoch durch mangelnde Nachweisbarkeit der Erreger im Blut erschwert. Bei der Mehrheit der Patienten in unserer Studie, welche sich mit Fieber oder Pneumonie vorstellten, waren keine Keime im Blut nachweisbar. Laukemann und Kollegen befassen sich in ihrer Studie mit dem weitverbreiteten Problem, dass in nur ca. 10-20 % der Fälle tatsächlich ein Keim aus Blutkulturen kultiviert werden kann (Laukemann, Fux, Müller & Schütz, 2016). Auch Brunkhorst und seine Co-Autoren bestätigen, dass bei ihren Patienten trotz klinischer Zeichen einer Sepsis und mikrobiologisch nachgewiesener Infektion (Definition siehe Anlage 2, S. 95) ein Keim „nur in 9,6 % der Fälle durch eine positive Blutkultur dokumentiert werden“ konnte (Brunkhorst, Seifert, Kaasch & Welte, 2010).

Dies gibt Anlass dazu, die bisherige Diagnostik von neutropenem Fieber mithilfe einer Blutkultur kritisch zu evaluieren. Laukemann et al. setzen sich mit den häufigen Fehlerquellen bei der Entnahme von Blutkulturen auseinander, welche auch bei der vorliegenden Studie nicht ausgeschlossen werden können.

Obwohl die Blutkultur den Goldstandard bei der Diagnostik systemischer Infektionen darstellt, ist sie wenig spezifisch, sehr anfällig für Fehler und durch ihre geringe Sensitivität oft mit einem falsch-negativen Ergebnis verbunden (Laukemann et al., 2016). Mögliche Gründe für die mangelnde Identifikation eines Keims sind laut Laukemann, bspw. die fehlende oder nur intermittierende Bakteriämie, die zu geringe Menge der Probe (häufig zu wenige Bakterien pro Milliliter) oder die falsche Lagerung der entnommenen Proben bis zur Inkubation (Laukemann et al., 2016).

Diskussionspotential bietet auch der Zeitpunkt der Abnahme der Kultur. Laut Laukemann et al., sollte eine Kultur schon im Fieberanstieg oder bei Schüttelfrost, nicht erst bei etabliertem Fieber, abgenommen werden (Laukemann et al., 2016). Im Gegensatz dazu berufen sich Brunkhorst et al. auf die S2-Leitlinie der Deutschen Sepsisgesellschaft e. V. und der Deutschen Interdisziplinären Vereinigung für Intensiv- und Notfallmedizin. Sie sehen den Abnahmezeitpunkt „unabhängig von einer bestimmten Fiebertemperatur“ und empfehlen, eine Blutentnahme unmittelbar beim Auftreten klinischer Symptome durchzuführen (Brunkhorst et al., 2010, S. 54). Als weitere Ursache falsch-negativer Blutkulturen sehen sie oft eine antimikrobielle Vorbehandlung (Brunkhorst et al., 2010).

Da eine positive Blutkultur die spezifische Antibiotikatherapie möglich macht, befassen sich Laukemann et al. mit der Erhöhung der Wahrscheinlichkeit positiver Kulturen und bieten Lösungsansätze in Form von Kombinationen von Biomarkern und klinischen Scores. So dient der Infektionsmarker PCT (Procalcitonin), der bei den meisten bakteriellen Infektionen freigesetzt wird, bei Konzentrationsanstieg als „Prädiktor für Bakteriämien“ und ermöglicht somit eine gesteigerte Voraussagekraft für eine positive Blutkultur (Laukemann et al., 2016, S. 15).

Laukemanns und Brunkhorsts Studien bieten Ansätze, den Einsatz teurer Blutkulturen ergiebiger zu machen und eine aussagekräftigere Diagnostik durchzuführen.

Eine gezielte und bewussteren Präanalytik in Form von Indikationsstellung, Probeentnahmetechnik und Transportzeit (Brunkhorst et al., 2010) könnte auch bei unseren transplantierten Patienten bei einer schnelleren Ursachenklärung und Therapie von Fieber von Nutzen sein.

Sowohl Laukemann et al. als auch Brunkhorst et al. erwähnen in einem Ausblick die vielversprechende molekularbiologische Entwicklung hin zur Erregeridentifikation mittels PCR-Methoden (engl.: Polymerase chain reaction) (Brunkhorst et al., 2010; Laukemann et al., 2016).

Von großer Bedeutung ist es daher, bei einschlägiger Symptomatik die Erregerdiagnostik zügig auszuweiten. Bei entsprechend wahrscheinlichem Infektionsfokus, bspw. im Bereich der Atemwege, könnte die Abnahme von Sputum in Form einer bronchoalveolären Lavage zu erwägen sein. Weiter kann die zeitnahe Anlage von Urinkulturen bei urogenitaler Symptomatik die Diagnostik sinnvoll ergänzen. Ziel der Diagnostik sollte es sein, schneller eine keimadaptierte Antibiose starten zu können.

5.3.1.2 Rascher Therapiebeginn mit Breitbandantibiotikum

„Da invasive bakterielle Infektionen bei eingeschränkter Abwehrlage binnen Stunden einen unbeeinflussbar tödlichen Verlauf nehmen können, ist eine rasche empirisch breite und hochdosierte antibakterielle Behandlung des fiebernden oder infektionsverdächtigen granulozytopenen Patienten vor dem Erhalt mikrobiologischer Ergebnisse unbestrittener Standard der supportiven Therapie krebskranker und stammzelltransplantierte Patienten“ (Brodth, 2012, S. 957). Jedoch werden in Notaufnahmen „bei Krankheiten ohne eindeutig wegweisende Symptome notwendige Therapien wie z. B. eine Antibiotikatherapie bei schweren Infektionen nicht zeitnah durchgeführt“ (von Eiff et al., 2016, S. 18).

Für febrile, hämatologische Patienten auf der Notfallstation ist es von herausragender Bedeutung, die Zeit bis zur Identifizierung des Keims nicht verstreichen zu lassen, sondern nach der Entnahme der Blutkulturen unmittelbar mit einer Breitbandantibiose zu beginnen (Ko, Tsui, Tse, Kwong, Chan & Wong, 2015). Gegebenenfalls muss diese im Verlauf an das Resistenzspektrum des vorliegenden Keims angepasst werden. Zahlreiche Studien belegen die Dringlichkeit der raschen Verabreichung einer Antibiose, so z. B. die bereits zitierte Studie aus Hong Kong, die die Verkürzung der door-to-antibiotic Zeit verdeutlicht (Ko et al., 2015). Diese befasst sich mit der notfallmäßigen Vorstellung von Patienten mit hämatologischen Grunderkrankungen nach der Chemotherapie und zeigt die Vorteile der Umsetzung eines Protokolls, welches die door-to-antibiotic Zeit in der Notaufnahme auf unter eine Stunde verkürzt. Indikationen

zur Antibiotikagabe sind in Kos Studie Fieber (hier definiert durch einmalige Messung von $> 38,3$ °C), Neutropenie (hier definiert durch die Neutrophilenanzahl $< 1 \times 10^9/l$) und die Erfüllung der Kriterien einer Sepsis (mindestens zwei der folgenden Kriterien: Leukozytenzahl < 4 oder $> 12 \times 10^9/l$, Respirationsrate $> 20/min$, orale Temperatur > 38 °C oder < 35 °C, Puls $> 90/min$) (vergleiche Definition der Sepsis, siehe Anlage 2, S. 95). Meist wurde das Breitbandantibiotikum Piperacillin/Tazobactam verabreicht. Das Ergebnis bei Beginn der Therapie innerhalb einer Stunde nach Vorstellung war eine verkürzte Aufenthaltsdauer im Krankenhaus (Ko et al., 2015).

Die Idee der zügigeren Verabreichung einer Antibiose wird ebenso unterstützt durch die Studie von Ali und Kollegen, die in ihrer Notaufnahme prüften, ob das gesetzte Ziel der Antibiotikagabe an febrile, neutropene Patienten von unter einer Stunde erreicht werden kann. Sie präsentieren den neuen Goldstandard einer medianen door-to-needle Zeit von 45 Minuten (Ali, Baqir, Hamid & Khurshid, 2015).

Einen weiteren Ansatz für die Erstellung von Richtlinien, die einen rascheren Therapiebeginn gewährleisten sollen, liefern Cohen et al. und Klastersky et al. (Cohen, King, Lin, Friedman, Monroe & Kutny, 2016; Klastersky et al., 2000). Cohen et al. wollen die Zeit bis zur Gabe der Antibiose bei ihren febrilen, pädiatrischen Patienten, welche eine myelosuppressive Chemotherapie erhielten, ebenfalls verkürzen. Sie konnten bereits einige Hindernisse, die zu einer verzögerten Antibiotikagabe führen, identifizieren, welche auch bei Erwachsenen eine Rolle spielen könnten. So wurde z. B. von ärztlicher Seite aus oft zu lange auf Laborergebnisse gewartet. Auch die Anlage eines venösen Zugangs stellt einen Zeitverlust dar, ebenso wie die eingeschränkte Zugänglichkeit der benötigten Antibiotika (Cohen et al., 2016).

Klastersky et al. erstellten ein Bewertungssystem (siehe Anlage 3, S. 96) für das Komplikationsrisiko von febrilen, neutropenen Patienten, da dies wichtige Auswirkungen auf das Management hat. Das System unterteilt die vorstelligen Patienten in Niedrig- und Hochrisikogruppen und beinhaltet Parameter wie Hypotonie, chronisch pulmonale Erkrankungen, Alter und Hydratationszustand (Klastersky et al., 2000). Hohe Werte in Klasterskys Skala sagen bei febrilen Patienten ein niedriges Risiko an schwerwiegenden Komplikationen voraus.

Auch Kyriacou und seine Kollegen fordern die Erstellung von Leitlinien für den unverzüglichen Beginn einer antibiotischen Therapie für Patienten mit neutropenem Fieber, sobald die optimale Zeitspanne durch Studien ermittelt würde (Kyriacou, Jovanovic & Frankfurt, 2014).

Bezüglich der Versorgung von Patienten mit schwerer Sepsis (Definition siehe Anlage 2, S. 95) verwendet man den Begriff der Goldenen Stunde. So spricht sich Wilhelm für die Verabreichung einer Antibiose getreu dem Motto hit hard and hit early, also breit wirksam und zügig, innerhalb der sogenannten Goldenen Stunde aus (Wilhelm, 2013). Auch die bei Dellinger und seinen Co-Autoren erwähnten internationalen Richtlinien der Surviving sepsis campaign für die Behandlung von Sepsis und septischem Schock (Definition siehe Anlage 2, S. 95) betonen die herausragende Bedeutung dieser Zeitangabe. Empfohlen wird, nach vorangegangener Entnahme von Blutkulturen, die Verabreichung eines Breitspektrumantibiotikums innerhalb einer Stunde nach Diagnose eines septischen Geschehens (Dellinger et al., 2013). Die Bedeutung dieses engen Zeitraums wird von Ferrer et al. bestätigt, die eine retrospektive Datenanalyse des Datensatzes der Surviving sepsis campaign durchführten. Die Ergebnisse ihrer Studie demonstrieren, dass eine Verzögerung der ersten Antibiotikagabe bei Sepsis und septischem Schock assoziiert ist mit einer höheren In-Hospital Mortalität. Tatsächlich stellen sie sogar einen linearen Anstieg des Risikos für Mortalität mit jeder Stunde Verzögerung fest (Ferrer et al., 2014).

Auch Retz und Gschwend plädieren für einen Beginn der Antibiose innerhalb von zwei Stunden nach Auftreten des Fiebers. Dies sei notwendig, um das Risiko einer Sepsis aufgrund einer zu spät behandelten Infektion zu vermindern, deren Letalität bei 70-100 % liegt. Die Dringlichkeit der Verabreichung einer Antibiose hat Vorrang gegenüber jeder weiteren Diagnostik (Retz & Gschwend, 2010).

Die Ergebnisse der genannten Studien zeigen, dass die zeitnahe Verabreichung einer systemischen Antibiose bei Patienten mit entsprechender Symptomatik schon in der Notaufnahme erforderlich ist. Dieser Behandlung wird somit eine Schlüsselrolle zugewiesen. Die sofortige Abnahme der Blutkultur vor jeglicher, weiterer Diagnostik und Verabreichung einer Breitbandantibiose müssen Teil des standardisierten Ablaufs bei Patienten mit febriler Neutropenie sein.

5.3.2 Vorstellungsgrund Atemwegssymptome und wegweisende Diagnostik

Radiologische Zeichen einer Pneumonie gehören in unserer Studie zu den wichtigsten, mit dem Outcome der Patienten assoziierten Faktoren (siehe Punkt 4, S. 45). Er-

wähnenswert ist dabei, dass 25 % der Fälle von Patienten mit Pneumonie nach allogener Transplantation letal verliefen (siehe Abbildung 11, S. 59). Diese Fallzahlen belegen die Dringlichkeit einer raschen radiologischen Abklärung bei notfallmäßiger Vorstellung von Stammzelltransplantierten mit entsprechender Symptomatik wie Fieber, Schwäche und Husten. Von großer Bedeutung ist hierbei jedoch die Auswahl der geeigneten Methode der Bildgebung bei unserer speziellen Patientenklientel. Eine Möglichkeit wäre ein hochauflösendes CT (Computertomogramm bzw. Computertomographie) zur sensibleren Diagnostik pulmonaler Infiltrate. In einer französischen Multicenter-Studie wurde bei Patienten mit Verdacht auf ambulant erworbene Pneumonie sowohl ein Röntgenbild als auch eine CT-Aufnahme des Thorax angeordnet. In einer Vielzahl von Fällen wurde nach Auswertung des CT-Befundes die Wahrscheinlichkeit einer Pneumonie korrigiert, da CT-Aufnahmen eine bessere Einschätzung des pulmonalen Geschehens erlauben und die geringe Sensitivität von Röntgenaufnahmen des Thorax zur Diagnose der ambulant erworbenen Pneumonie enthüllen (Claessens et al., 2015). Dies deutet auf eine Überlegenheit eines CT-Befundes gegenüber einer konventionellen Röntgenaufnahme bei Verdacht auf ambulant erworbene Pneumonie hin. Auch Suttorp et al. bestätigen diese Aussage. „Eine hochauflösende CT (High Resolution CT) erfasst bereits Pneumonien, die sich auf dem Röntgenbild des Thorax noch nicht abbilden“ (Suttorp, Mielke, Kiehl & Stück, 2004, S. 122).

Hinzu kommt bei unseren immunkompromittierten Patienten das erhöhte Risiko fun- gularer Infektionen. Laut Trof und Kollegen stellt gerade bei Patienten nach Chemothe- rapie, Organtransplantation oder wie in unserem Fall allogener Stammzelltransplanta- tion eine invasive pulmonale Aspergillose einen wichtigen Grund für Morbidität und Mortalität dar (Trof, Beishuizen, Debets-Ossenkopp, Girbes & Groeneveld, 2007).

Maschmeyer et al. bestätigen, dass neutropene Patienten mit Fieber und pulmonalen Infiltraten einem höheren Risiko ausgesetzt sind, unter konventioneller Breitbandanti- biotikose wegen Therapieversagen zu versterben. Ihr Outcome wurde laut der Studie er- heblich durch die Gabe einer systemischen, antifungalen Therapie verbessert. Ihre Prognose war maßgeblich davon abhängig, dass eine frühe Identifizierung der Infiltrate durch ein hochauflösendes CT stattfand (Maschmeyer et al., 2003). In der anzustre- benden CT-Aufnahme des Thorax zeigen sich demnach bei einer invasiven Aspergil- lose typische Manifestationen wie multiple, peripher lokalisierte paravaskuläre Infil- trate, Abszedierungen und Halo-Zeichen (Schaberg & Ewig, 2001). Weiter empfehlen Maschmeyer et al. CT-gesteuerte Bronchoskopien und eine bronchioalveoläre Lavage

als wichtige diagnostische Mittel (Maschmeyer et al., 2003). Wie Maschmeyer et al. plädieren auch Caillot und Kollegen für den zügigen Einsatz einer systematischen CT-Aufnahme. Laut ihrer Studie mit febrilen und neutropenen Patienten erlaubt eine CT-Aufnahme eine frühere Diagnose einer invasiven, pulmonalen Aspergillose. Eine frühe antifungale Behandlung verbessert bei diesen Patienten die Prognose drastisch (Caillot et al., 1997).

Die zitierten Studien untermauern die Bestrebungen, den Einsatz einer CT-Diagnostik zusätzlich oder anstelle der Röntgenaufnahmen bei unseren immungeschwächten Patienten bereits in der Notaufnahme zu steigern. Durch die schnellere Erfassung und Einordnung pulmonaler Infiltrate kann eine zeitnahe und spezifische Therapie die Überlebenschancen maßgeblich erhöhen.

5.4 Patientenschulung und Langzeitnachsorge nach Stammzelltransplantationen

Laut Mayer et al. ist eine Notaufnahme die angemessene Anlaufstelle, wenn es um die Einschätzung und die Behandlung akuter gesundheitlicher Probleme geht, jedoch kann die notfallmäßige Vorstellung auch eine nicht funktionierende, adäquate Routineversorgung widerspiegeln (Mayer et al., 2011). Oftmals stellt die ambulante Betreuung transplantierter Patienten für alle Beteiligten eine komplexe Situation dar. Hilgendorf und Kollegen beschreiben die Langzeitnachsorge transplantierter Patienten als Herausforderung, welche nur durch eine enge Kooperation zwischen Hausärzten, niedergelassenen Fachärzten, Transplantatempfängern und den Transplantationszentren zu bewerkstelligen ist (Hilgendorf, Greinix, Halter, Lawitschka, Bertz & Wolff, 2015). Unterschiedliche Faktoren, wie z. B. die oft große Entfernung zwischen dem Wohnort des Patienten und dem Transplantationszentrum, fehlende Transportkostenübernahme, Personalmangel bzw. fluktuierendes Personal, inadäquate Leistungsvergütung, aber auch fehlendes Wissen und Bewusstsein bezüglich der Langzeitfolgen nach einer Transplantation behindern eine strukturierte Nachsorge (Hilgendorf et al., 2015). Die Überlegung, dass die Entfernung zum Transplantationszentrum eine große Rolle für Patienten spielt, bestätigen Mayer et al. in ihrer Studie, die sich wie oben beschrieben, mit der notfallmäßigen Vorstellung onkologischer Patienten befasst. Sie

erfassten, dass die meisten Vorstellungen in den Notaufnahmen während der regulären Kliniköffnungszeiten stattfinden, was die Frage aufwirft, ob die Patienten nicht auch zu ihrem ambulant betreuenden Onkologen hätten gehen können. Möglicherweise suchen einige onkologische Patienten die Notaufnahmen nur auf, weil ihre reguläre onkologische Versorgung zu weit von ihrem Zuhause entfernt liegt (Mayer et al., 2011). Wichtig ist es jedoch darauf hinzuweisen, dass diese Problematik in der hier vorliegenden Studie eine untergeordnete Rolle spielt. Die Teilnehmer unserer Studie wurden allesamt im Transplantationszentrum des Klinikums rechts der Isar transplantiert und wurden im Vorherein dazu aufgefordert, sich bei Komplikationen in der angegliederten Notaufnahme vorzustellen.

Der Grundgedanke ist jedoch von entscheidender Bedeutung für Notaufnahmen ohne assoziierte Transplantationseinheit andernorts.

In unserer Studie stellten sich die Patienten entweder selbstständig vor oder wurden von ihrem Hausarzt überwiesen. Owolabi et al. können in ihrer Studie zeigen, dass die Qualität der medizinischen Versorgung und das Outcome beider Patientengruppen vergleichbar war, sowohl derer, die in der Notaufnahme vorstellig wurden, als auch derjenigen, die direkt ins Krankenhaus eingewiesen wurden (Owolabi et al., 2015). Es stellten sich jedoch nicht alle Patienten mit neutropenem Fieber umgehend in der Notaufnahme vor. Clarke et al. etwa fanden heraus, dass 37 % ihrer neutropenen, onkologischen Patienten erst mehr als zwölf Stunden nach Beginn der Symptome medizinische Hilfe in Anspruch nahmen und ins Krankenhaus eingewiesen wurden (Clarke, Bird, Kakuchi, Littlewood & van Hamel Parsons, 2015).

Um eine rasche Patientenversorgung bzw. zeitnahe Weiterleitung an das Transplantationszentrum zu gewährleisten, ist es wichtig, die primär versorgenden Ärzte für die häufigsten Komplikationen zu sensibilisieren (Hilgendorf et al., 2015).

Antin weist darauf hin, dass nach dem erfolgreich überstandenen, gefährlichen Transplantationsverfahren, sowohl seitens der Patienten als auch seitens der Ärzte die Tendenz dazu besteht, nachfolgenden Maßnahmen zur Gesundheitsförderung nicht genug Bedeutung beizumessen. Nach der langen Transplantationsphase, in der die Patienten eng an medizinische Versorgung gebunden sind, sind viele Patienten wohl auch erleichtert darüber, von Besuchen in der Klinik befreit zu sein (Antin, 2002). Von umso größerer Bedeutung ist somit die Aufrechterhaltung eines engmaschigen Austauschs zwischen Transplantationszentren, niedergelassenen Hämatologen und Patienten. Notwendigerweise müssen die Patienten nach allogener Transplantation zu den

regelmäßigen Kontrolluntersuchungen gezielt eingeladen werden. Auch müssen sie patientengerecht über die Risiken ihres Immunstatus aufgeklärt werden, sodass sie Veränderungen ihres Allgemeinzustandes ernst nehmen. So ist es bspw. unerlässlich, den Patienten die Bedeutung der genauen Messung der Körpertemperatur zu erläutern und sie anzuleiten, bei erhöhter Temperatur zeitnah medizinischen Rat zu suchen. Eine schnelle Übermittlung stationärer Befunde an den ambulant betreuenden Arzt ist ebenso unabdingbar wie die Aufrechterhaltung der intensiven Kooperation.

6 Zusammenfassung

Die Einsatzbereiche der Stammzelltransplantation sind heutzutage vielfältig und bei vielen Erkrankungen bereits bei Diagnosestellung und Therapiefestlegung Teil des Behandlungsschemas. Insgesamt ist mit einem weiteren Anstieg der Transplantationen sowohl in Deutschland als auch weltweit zu rechnen. Dies zeugt von der Wichtigkeit des Themas im Interesse der Betroffenen und seiner Bedeutung für die Gesellschaft. Obwohl sich die Prognosen der Patienten verbessert haben, besteht weiterhin dringender Handlungsbedarf, um eine schnellere Diagnostik und eine zügige, sich anschließende Therapie bei Komplikationen zu erreichen und somit die weiterhin hohen Langzeitmortalitätsraten der Patienten zu senken.

Ziel der Studie ist, Charakteristika und Outcome der sowohl autolog als auch allogenen transplantierten Patienten bei Vorstellung in der Notaufnahme zu vergleichen.

Hierfür erstellten wir eine retrospektive, statistische Auswertung der Daten von insgesamt 168 allogenen und autolog transplantierten Patienten, die sich von Januar 2006 bis Juli 2013 in der Notaufnahme des Klinikums rechts der Isar vorstellten.

Durch unsere Studie zeigen wir, dass für einen großen Anteil an Patienten, der wegen Komplikationen nach autologer oder allogener HSZT über die Notaufnahme vorstellig wurde, ein Krankenhausaufenthalt erforderlich war. So wurden 78 % unserer autolog und 88 % unserer allogenen Transplantierten stationär behandelt. 35 % der autologen und 52 % der allogenen Patienten waren darüber hinaus für einen Zeitraum von mehr als sieben Tagen stationär untergebracht. Insbesondere die stationäre Behandlung des häufigsten Aufnahmegrundes (neutropenes Fieber) war bei Zustand nach autologer Transplantation mit einer hohen In-Hospital Mortalität von 8 % und bei allogener Transplantation mit 29 % verbunden.

Zeichen einer Pneumonie sind in dieser Studie ebenfalls mit einem schlechteren Outcome assoziiert.

Frühe Diagnose und Behandlung eines fieberhaften Infekts und einer Pneumonie können dabei helfen, das Outcome von autolog und allogenen Transplantierten weiter zu verbessern. Trotz steigender Kosten und erhöhter Strahlenbelastung, erfordert dies den vermehrten Einsatz von CT-Aufnahmen im Rahmen der Pneumoniediagnostik. Bei neutropenem Fieber muss die Erregeridentifikation verbessert und der frühe Einsatz antibiotischer Therapien gewährleistet sein.

Den Notfallstationen kommt eine Schlüsselfunktion im Rahmen der Betreuung transplantierter Patienten zu. Es gilt, Ärzte und medizinisches Personal der Notaufnahmen speziell bezüglich der Komplikationen transplantierter Patienten zu schulen, um zeitliche Verzögerungen zu reduzieren.

Zudem besteht die dringende Notwendigkeit weiterer, prospektiver und multizentrisch angelegter Studien, die dazu dienen, die dargestellten Sachverhalte näher zu untersuchen. Jede weitere Studie liefert neue Erkenntnisse und erleichtert das Erstellen von Algorithmen als Voraussetzung einer schnelleren, fachgerechten und individuellen Behandlung. Nur so können etwaige Lücken in der Versorgung transplantierter Patienten geschlossen werden.

Das Wissen, welches durch Studien wie die vorliegende vermittelt wird, beeinflusst die notfallmäßige Behandlung transplantierter Patienten positiv und verbessert ihr Outcome. So können stationäre Aufenthalte verkürzt und auf lange Sicht, durch intensivierte ambulante Routinebetreuung und Informationsvermittlung, sogar Vorstellungen in der Notaufnahme vermieden werden.

Die Weiterentwicklung therapeutischer Optionen sowie Verbesserung der Abläufe in der Notaufnahme durch stetige Weiterbildung und Informationsaustausch zwischen den Transplantationszentren, kann durch Erstellung weiterer Studien wie der vorliegenden auch zukünftig optimiert werden.

7 Literaturverzeichnis

- Aken, H. van, Reinhart, K., Welte, T. & Weigand, M. (Hrsg.) (2014). *Intensivmedizin* (3. Aufl.). Stuttgart: Georg Thieme. doi:10.1055/b-022-95257
- Ali, N., Baqir, M., Hamid, A. & Khurshid, M. (2015). Febrile neutropenia: median door-to-needle time – results of an initial audit. *Hematology*, 20 (1), 26-30. doi:10.1179/1607845414Y.0000000169
- Antin, J. H. (2002). Long-term care after hematopoietic-cell transplantation in adults. *The New England Journal of Medicine*, 347 (1), 36-42. doi:10.1056/NEJM200211143472018
- Arnaout, K., Patel, N., Jain, M., El-Amm, J., Amro, F. & Tabbara, I. A. (2014). Complications of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Cancer Investigation*, 32 (7), 349-362. doi:10.3109/07357907.2014.919301
- Bacigalupo, A., Ballen, K., Rizzo, D., Giralt, S., Lazarus, H., Ho, V., Apperley, J., Slavin, S., Pasquini, M., Sandmaier, B. M., Barrett, J., Blaise, D., Lowski, R. & Horowitz, M. (2009). Defining the intensity of conditioning regimens: working definitions. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*, 15 (12), 1628-1633. doi:10.1016/j.bbmt.2009.07.004
- Bartsch, H. H., Finke, J. & Mumm, A. (Hrsg.). (2001). *Hämatopoetische Stammzelltransplantation : Neue Konzepte der Rehabilitation und Nachsorge transplan- tierter Patienten*. Basel: Karger Medical and Scientific Publishers.
- Bartsch, H. H. & Mertelsmann, R. (Hrsg.). (1996). *Knochenmark- und periphere Stammzelltransplantation : Medizinische Probleme der Posttransplantations- phase und Rehabilitationsstrategien*. Basel: Karger Medical and Scientific Publishers.
- Battegay, E. (Hrsg.). (2017). *Differentialdiagnose Innerer Erkrankungen : Vom Symp- tom zur Diagnose* (21. Aufl.). Stuttgart: Georg Thieme.
- Begemann, M. (1998). *Praktische Hämatologie : Klinik, Therapie, Methodik* (11. Aufl.). Stuttgart: Georg Thieme.
- Berger, D. P., Engelhardt, R. & Mertelsmann, R. (Hrsg.). (2010). *Das rote Buch : Hä- matologie und Internistische Onkologie* (4. Aufl.). Landsberg am Lech: Ecomed Medizin.

- Bertz, H., Auner, H. W., Weissinger, F., Salwender, H. J., Einsele, H., Egerer, G., Sandherr, M., Schüttstrumpf, S., Südhoff, T. & Maschmeyer, G. (2003). Antimicrobial therapy of febrile complications after high-dose chemo-/radiotherapy and autologous hematopoietic stem cell transplantation. Guidelines of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Oncology (DGHO). *Annals of Hematology*, 82, 167-174. doi:10.1007/s00277-003-0771-5
- Blijlevens, N. M. A., Donnelly, J. P. & de Pauw, B. E. (2001). Empirical therapy of febrile neutropenic patients with mucositis: challenge of risk-based therapy. *Clinical Microbiology and Infection*, 7, 47-52. doi:10.1046/j.1469-0691.2001.00058.x
- Bob, A. & Bob, K. (Hrsg.). (2001). *Innere Medizin : Sonderausgabe*. Stuttgart: Georg Thieme.
- Bob, A. & Bob, K. (Hrsg.). (2012). *Innere Medizin* (3. Aufl.). Stuttgart: Georg Thieme.
- Böcker, W., Denk, H., Heitz, P. U. & Moch, H. (Hrsg.). (2008). *Pathologie* (4. Aufl.). München: Urban & Fischer in Elsevier.
- Brodthorn, H. R. (Hrsg.). (2012). *Antibiotika-Therapie : Klinik und Praxis der antiinfektiösen Behandlung* (12. Aufl.). Stuttgart: Schattauer.
- Bruhn, H., Fölsch, U., Kneba, M. & Löffler, H. (Hrsg.). (2004). *Onkologische Therapie : Behandlung von Leukämien, Lymphomen und soliden Tumoren*. Stuttgart: Schattauer.
- Brunkhorst, F. M., Seifert, H., Kaasch, A. & Welte, T. (2010). Leitliniengerechte Blutkulturdiagnostik bei Sepsis und schweren Organinfektionen in der Intensivmedizin – ein unterschätztes Defizit. Übersichtsarbeit. *Deutsche Interdisziplinäre Vereinigung für Intensiv- und Notfallmedizin*. Abgerufen am 06.01.2019 von <http://docplayer.org/9539376-Leitliniengerechte-blutkulturdiagnostik-bei-sepsis-und-schweren-organinfektionen-in-der-intensivmedizin-ein-unterschaetztes-defizit.html>
- Bryant, A. L., Deal, A. M., Walton, A., Wood, W., Muss, H. & Mayer, D. K. (2015). Use of ED and hospital services for patients with acute leukemia after induction therapy: one year follow-up. *Leukemia Research*, 39 (4), 406-410. doi:10.1016/j.leukres.2015.01.006
- Burchardi, H., Larsen, R., Marx, G., Muhl, E. & Schölmerich, J. (Hrsg.). (2011). *Klinikmanual Intensivmedizin*. Berlin: Springer.

- Caillot, D., Casasnovas, O., Bernard, A., Couaillier, J. F., Durand, C., Cuisenier, B., Solary, E., Pirard, F., Petrella, T., Bonnin, A., Couillault, G., Dumas, M. & Guy, H. (1997). Improved management of invasive pulmonary aspergillosis in neutropenic patients using early thoracic computed tomographic scan and surgery. *Journal of Clinical Oncology*, 15 (1), 139-147. doi:10.1200/JCO.1997.15.1.139
- Caspary, W. F., Leuschner, U. & Zeuzem, S. (Hrsg.). (2013). *Therapie von Leber- und Gallekrankheiten* (2. Aufl.). Berlin: Springer.
- Çelebi, H., Akan, H., Akçağlayan, E., Ustün, C. & Arat, M. (2000). Febrile neutropenia in allogeneic and autologous peripheral blood stem cell transplantation and conventional chemotherapy for malignancies. *Bone Marrow Transplant*, 26 (2), 211-214. doi:10.1038/sj.bmt.1702503
- Claessens, Y. E., Debray, M. P., Tubach, F., Brun, A. L., Rammaert, B., Hausfater, P., Naccache, J. M., Ray, P., Choquet, C., Carette, M. F., Mayaud, C., Leport, C. & Duval, X. (2015). Early chest computed tomography scan to assist diagnosis and guide treatment decision for suspected community-acquired pneumonia. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 192 (8), 974-982. doi:10.1164/rccm.201501-0017OC
- Clarke, R. T., Bird, S., Kakuchi, I., Littlewood, T. J. & Hamel Parsons, V. van (2015). The signs, symptoms and help-seeking experiences of neutropenic sepsis patients before they reach hospital: a qualitative study. *Supportive Care in Cancer*, 23 (9), 2687-2694. doi:10.1007/s00520-015-2631-y
- Cohen, C., King, A., Lin, C. P., Friedman, G. K., Monroe, K. & Kutny, M. (2016). Protocol for reducing time to antibiotics in pediatric patients presenting to an emergency department with fever and neutropenia: efficacy and barriers. *Pediatric Emergency Care*, 32 (11), 739-745. doi:10.1097/PEC.0000000000000362
- Dellinger, R. P., Levy, M. M., Rhodes, A., Annane, D., Gerlach, H., Opal, S. M., Sevransky, J. E., Sprung, C. L., Douglas, I. S., Jaeschke, R., Osborn, T. M., Nunnally, M. E., Townsend, S. R., Reinhart, K., Kleinpell, R. M., Angus, D. C., Deutschmann, C. S., Machado, F. R., Rubenfeld, G. D., Webb, S., Beale, R. J., Vincent, J. L. & Moreno, R. (2013). Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock. *Critical Care Medicine*, 41 (2), 580-637. doi:10.1097/CCM.0b013e31827e83af
- Deutsch, J. & Schnekenburger, F. G. (2009). *Pädiatrie und Kinderchirurgie für Pflegeberufe*. Stuttgart: Georg Thieme.

- Deutsche Knochenmarkspenderdatei. (n. d.). Abgerufen am 13.01.2020 unter <https://www.dkms.de>
- Deutsche Leukämie- & Lymphom-Hilfe. (2021). *Hochdosistherapie mit autologer Stammzelltransplantation : Informationen für Patienten und Angehörige*. Abgerufen am 31.10.2021 von https://www.leukaemie-hilfe.de/fileadmin/user_upload/dlh-broschueren/2021_Hochdosistherapie_Broschuere_A5_web.pdf
- Deutsches Register für Stammzelltransplantationen. (2017). *Jahresbericht 2016*. Abgerufen am 05.01.2019 von <http://www.drst.de/download/jb2016.pdf>
- Donaldson, C., Armitage, W. J., Laundy, V., Barron, C., Buchanan, R., Webster, J., Bradley, B. & Hows, J. (1999). Impact of obstetric factors on cord blood donation for transplantation. *British Journal of Haematology*, 106 (1), 128-132. doi:10.1046/j.1365-2141.1999.01507.x
- Dreger, P., Beelen, D. W., Bornhäuser, M., Einsele, H., Kröger, N., Passweg, J. & Zeiser, R. (2016). Indikationen : Allogene Stammzelltransplantation. Abgerufen am 28.03.2020 von <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/indikationen/@@guideline/html/index.html>
- Dubb, R., Kaltwasser, A., Pühringer, F. K. & Schmid, K. (Hrsg.) (2017). *Notfallversorgung und Pflege in der Notaufnahme : Praxisbuch für die multiprofessionelle Zusammenarbeit*. Stuttgart: Kohlhammer.
- Ehninger, G. (2014). Richtlinie : Hämatopoetische Stammzelltransplantation. *Deutsches Ärzteblatt*, 111 (33-34), 1408-1410. Abgerufen am 05.01.2019 von <https://www.aerzteblatt.de/archiv/161332/Richtlinie-Haematopoetische-Stammzelltransplantation>
- Eiff, W. von, Dodt, C., Brachmann, M., Niehues, C. & Fleischmann, T. (Hrsg.) (2016). *Management der Notaufnahme. Patientenorientierung und optimale Ressourcennutzung als strategischer Erfolgsfaktor* (2. Aufl.). Stuttgart: Kohlhammer.
- Ewig, S. (Hrsg.). (2017). *Pneumonie unter Immunsuppression*. Berlin: Springer.
- Ferrara, J. L. M., Levine, J. E., Reddy, P. & Holler, E. (2009). Graft-versus-Host Disease. *The Lancet*, 373 (9674), 1550-1561. doi:10.1016/S0140-6736(09)602373

- Ferrer, R., Martin-Loeches, I., Phillips, G., Osborn, T. M., Townsend, S., Dellinger, R. P., Artigas, A., Schorr, C. & Levy, M. M. (2014). Empiric antibiotic treatment reduces mortality in severe sepsis and septic shock from the first hour: results from a guideline-based performance improvement program. *Critical Care Medicine*, 42 (8), 1749-1755. doi:10.1097/CCM.0000000000000330
- Filipovich, A. H., Weisdorf, D., Pavletic, S., Socie, G., Wingard, J. R., Lee, S. J., Martin, P., Chien, J., Przepiorka, D., Couriel, D., Cowen, E. W., Dinndorf, P., Farrell, A., Hartzmann, R., Henslee-Downey, J., Jacobsohn, D., McDonald, G., Mittlemann, B., Rizzo, J. D., Robinson, M., Schubert, M., Schultz, K., Shulman, H., Turner, M., Vogelsang, G. & Flowers, M. E. D. (2005). National Institutes of Health consensus development project on criteria for clinical trials in chronic graft-versus-host disease: I. Diagnosis and staging working group report. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*, 11 (12), 945-956. doi:10.1016/j.bbmt.2005.09.004
- Fleischmann, T. (Hrsg.). (2012). *Klinische Notfallmedizin : Zentrale und interdisziplinäre Notaufnahmen*. München: Urban & Fischer in Elsevier.
- Gerok, W., Huber, C., Meinertz, T. & Zeidler, H. (Hrsg.). (2012). *Die Innere Medizin* (11. Aufl.). Stuttgart: Georg Thieme.
- Gibson, S. & McConigley, R. (2016). Unplanned oncology admissions within 14 days of non-surgical discharge: a retrospective study. *Supportive Care in Cancer*, 24 (1), 311-317. doi:10.1007/s00520-015-2786-6
- Gökbuget, N., Baldus, C., Brüggemann, M., Hauswirth, A. W., Schanz, U., Stelljes, M. & Topp, M. (2020). Akute Lymphatische Leukämie (ALL). Abgerufen am 31.10.2021 von <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/akute-lymphatische-leukaemie-all/@@guideline/html/index.html>
- Gooley, T. A., Chien, J. W., Pergam, S. A., Hingorani, S., Sorrow, M. L., Boeckh, M., Martin, P. J., Sandmaier, B. M., Marr, K. A., Appelbaum, F. R., Storb, R. & McDonald G. B. (2010). Reduced mortality after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *The New England Journal of Medicine*, 363 (22), 2091-2101. doi:10.1056/NEJMoa1004383
- Haas, R. & Kronenwett, R. (2005). *Fragen und Antworten zur hämatopoetischen Stammzelle : Grundlagen, Indikationen, therapeutischer Nutzen*. Köln: Deutscher Ärzteverlag.

- Haverkamp, W., Herth, F. & Messmann, H. (2008). *Internistische Intensivmedizin : Methoden – Diagnose – Therapie*. Stuttgart: Georg Thieme.
- Henn, V. (2014). *Nabelschnurblut : Heilen mit Stammzellen*. Berlin: Neobooks.
- Hiddemann, W. & Bartram, C. (Hrsg.). (2013). *Die Onkologie: Teil 1 : Epidemiologie – Pathogenese – Grundprinzipien der Therapie; Teil 2 : Solide Tumoren – Lymphome – Leukämien*. Berlin: Springer.
- Hilgendorf, I., Greinix, H., Halter, J. P., Lawitschka, A., Bertz, H. & Wolff, D. (2015). Long-term follow-up after allogeneic stem cell transplantation. *Deutsches Ärzteblatt International*, 112 (4), 51-58. doi:10.3238/arztebl.2015.0051
- Hölig, K. (2013). G-CSF in healthy allogeneic stem cell donors. *Transfusion Medicine and Hemotherapy*, 40 (4), 225-235. doi:10.1159/000354196
- Hofmann, S. (2016). *Umstrittene Körperteile : Eine Geschichte der Organspende in der Schweiz*. Bielefeld: transcript.
- Horowitz, M. M., Gale, R. P., Sondel, P. M., Goldman, J. M., Kersey, J., Kolb, H. J., Rimm, A. A., Ringdén, O., Rozman, C., Speck, B., Truitt, R. L., Zwaan, F. E. & Bortin, M. M. (1990). Graft-versus-leukemia reactions after bone marrow transplantations. *Blood*, 75 (3), 555-562. doi: 10.1182/blood.V75.3.555.555
- Hufschmidt, A., Lücking, H. C. & Rauer, S. (Hrsg.). (2009). *Neurologie compact : Für Klinik und Praxis* (5. Aufl.). Stuttgart: Georg Thieme.
- Jacobsohn, D. A. & Vogelsang, G. B. (2007). Acute graft versus host disease. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 2 (35). doi:10.1186/1750-1172-2-35
- Jacobson, L. O., Marks, E. K., Gaston, E. O., Robson, M. & Zirkle, R. E. (1949). The role of the spleen in radiation injury. *Experimental Biology and Medicine*, 70 (4), 740-742. doi:10.3181/00379727-70-17053
- Kiefel, V. (Hrsg.). (2011). *Transfusionsmedizin und Immunhämatologie : Grundlagen – Therapie – Methodik* (4. Aufl.). Berlin: Springer.
- Klastersky, J., Paesmans, M., Rubenstein, E. B., Boyer, M., Elting, L., Feld, R., Gallagher, J., Herrstedt, J., Rapoport, B., Rolston, K. & Talcott, J. (2000). The Multinational Association for Supportive Care in Cancer risk index: a multinational scoring system for identifying low-risk febrile neutropenic cancer patients. *Journal of Clinical Oncology*, 18 (16), 3038-3051. doi:10.1200/JCO.2000.18.16.3038

- Klinker, E. & Weißinger, F. (2004). Autologe Stammzelltransplantation. *Bayerisches Ärzteblatt*, 2, 118-120. Abgerufen am 06.01.2019 von http://www.bayerisches-aerzteblatt.de/fileadmin/aerzteblatt/ausgaben/2004/02/einzelpdf/118-120_2_041.pdf
- Klöppel, G., Stolte, M. & Rüschoff, J. (Hrsg.). (2013). *Pathologie : Verdauungstrakt und Peritoneum* (3. Aufl.). Berlin: Springer.
- Ko, H. F., Tsui, S. S., Tse, J. W. K., Kwong, W. Y., Chan, O. Y. & Wong, G. C. K. (2015). Improving the emergency department management of post-chemotherapy sepsis in haematological malignancy patients. *Hong Kong Medical Journal*, 21 (1), 10-15. doi:10.12809/hkmj144280
- Kröger, N., Burchert, A., Niederwieser, D. & Wulf, G. (2020). Konditionierung: Allogene Stammzelltransplantation. *Leitlinie der Deutschen Arbeitsgemeinschaft für Knochenmark- und Blutstammzelltransplantation e.V.* Abgerufen am 30.10.2021 von <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/konditionierung/@@guideline/html/index.html>
- Kyriacou, D. N., Jovanovic, B. & Frankfurt, O. (2014). Timing of initial antibiotic treatment for febrile neutropenia in the emergency department: the need for evidence-based guidelines. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*, 12 (11), 1569-1573. doi:10.6004/jnccn.2014.0157
- Laukemann, S., Fux, C. A., Müller, B. & Schütz, P. (2016). Können wir negative Blutkulturen auf der Notfallstation gezielt reduzieren? *Pipette – Swiss Laboratory Medicine. Schweizerische Union für Labormedizin*. Abgerufen am 06.01.2019 von https://www.sulm.ch/pipette_magazin/files/pipette/2016-03/pipette_3-2016-014_S-Laukemann_Koennen-wir-negative-Blutkulturen-auf-der-Notfallstation-gezielt-reduzieren.pdf
- Linß, W. & Fanghänel, J. (Hrsg.). (1998). *Histologie : Zytologie, allgemeine Histologie, mikroskopische Anatomie*. Berlin: Walter de Gruyter.
- Lorenz, E., Congdon, C. & Uphoff, D. (1952). Modification of acute irradiation injury in mice and guinea-pigs by bone marrow injections. *Radiology*, 58 (6), 863-877. doi:10.1148/58.6.863
- Marsh, P. & Martin, M. V. (2003). *Orale Mikrobiologie*. Stuttgart: Georg Thieme.

- Martino, R., Iacobelli, S., Brand, R., Jansen, T., Biezen, A. van, Finke, J., Bacigalupo, A., Beelen, D., Reiffers, J., Devergie, A., Alessandrino, E., Mufti, G. J., Barge, R., Sierra, J., Ruutu, T., Boogaerts, M., Falda, M., Jouet, J. P., Niederwieser, D. & de Witte, T. (2006). Retrospective comparison of reduced-intensity conditioning and conventional high-dose conditioning for allogeneic hematopoietic stem cell transplantation using HLA-identical sibling donors in myelodysplastic syndromes. *Blood*, *108* (3), 836-846. doi:10.1182/blood-2005-11-4503
- Maschmeyer, G., Beinert, T., Buchheidt, D., Einsele, H., Heussel, C. P., Kiehl, M. & Lorenz, J. (2003). Diagnosis and antimicrobial therapy of pulmonary infiltrates in febrile neutropenic patients – guidelines of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Oncology (DGHO). *Annals of Hematology*, *82*, 118-126. doi:10.1007/s00277-003-0765-3
- Matthys, H. & Seeger, W. (Hrsg.). (2009). *Klinische Pneumologie* (4. Aufl.). Heidelberg: Springer.
- Mayer, D. K., Travers, D., Wyss, A., Leak, A. & Waller, A. (2011). Why do patients with cancer visit emergency departments? Results of a 2008 population study in North Carolina. *Journal of Clinical Oncology*, *29* (19), 2683-2688. doi:10.1200/JCO.2010.34.2816
- McDonald, G. B., Shulman, H. M., Sullivan, K. M. & Spencer, G. D. (1986). Intestinal and hepatic complications of human bone marrow transplantation. Part I. *Gastroenterology*, *90* (2), 460-477. doi:10.1016/0016-5085(86)90949-2
- McKenzie, H., Hayes, L., White, K., Cox, K., Fethney, J., Boughton, M. & Dunn, J. (2011). Chemotherapy outpatients' unplanned presentation to hospital: a retrospective study. *Supportive Care in Cancer*, *19* (7), 963-969. doi:10.1007/s00520-010-0913-y
- Niehues, C. (2012). *Notfallversorgung in Deutschland : Analyse des Status quo und Empfehlungen für ein patientenorientiertes und effizientes Notfallmanagement*. Stuttgart: Kohlhammer.
- Numico, G., Cristofano, A., Mozzicafreddo, A., Cursio, O. E., Franco, P., Courthod, G., Trogu, A., Malossi, A., Cucchi, M., Sirotoová, Z., Alvaro, M. R., Stella, A., Grasso, F., Spinazzé, S. & Silvestris, N. (2015). Hospital admission of cancer patients: avoidable practice or necessary care? *PLOS ONE*, *10* (3), e0120827. doi:10.1371/journal.pone.0120827

- Ortega, M., Marco, F., Soriano, A., Almela, M., Martínez, J. A., Rovira, M., Esteve, J. & Mensa, J. (2015). Epidemiology and outcome of bacteraemia in neutropenic patients in a single institution from 1991-2012. *Epidemiology and Infection*, 143 (4), 734-740. doi:10.1017/S0950268814001654
- Owolabi, D. K., Rowland, R., King, L., Miller, R., Hedge, G. G., Shang, J., Lister, J. & Venkat, A. (2015). A comparison of ED and direct admission care of cancer patients with febrile neutropenia. *American Journal of Emergency Medicine*, 33 (7), 966-969. doi:10.1016/j.ajem.2015.04.028
- Passier, R. & Mummery, C. (2003). Origin and use of embryonic and adult stem cells in differentiation and tissue repair. *Cardiovascular Research*, 58 (3), 324-335. doi:10.1016/S0008-6363(02)00770-8
- Péus, D., Newcomb, N. & Hofer, S. (2013). Appraisal of the Karnofsky Performance Status and proposal of a simple algorithmic system for its evaluation. *BMC Medical Informatics and Decision Making*, 13, 72. doi:10.1186/1472-6947-13-72
- Plewig, G., Landthaler, M., Burgdorf, W. H. C., Hertl, M. & Ruzicka, T. (Hrsg.). (2015). *Braun Falco's Dermatologie, Venerologie und Allergologie* (6. Aufl.). Berlin: Springer.
- Rassow, J., Hauser, K., Netzker, R. & Deutzmann, R. (2016). *Biochemie* (4. Aufl.). Stuttgart: Georg Thieme.
- Reinhardt, D., Nicolai, T. & Zimmer, K. P. (Hrsg.). (2014). *Therapie der Krankheiten im Kindes- und Jugendalter* (9. Aufl.). Berlin: Springer.
- Renz, H. (Hrsg.). (2009). *Integrative klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin : Pathophysiologie, Pathobiochemie, Hämatologie*. Berlin: Walter de Gruyter.
- Retz, M. & Gschwend, J. (Hrsg.). (2010). *Medikamentöse Tumortherapie in der Uroonkologie* (2. Aufl.). Berlin: Springer.
- Rezvani, R. & Storb, R. F. (2008). Separation of graft-vs.-tumor effects from graft-vs.-host disease in allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Journal of Autoimmunity*, 30 (3), 172-179. doi:10.1016/j.jaut.2007.12.002
- Schaberg, T. & Ewig, S. (2001). *Pneumonien : Diagnostik, Therapie und Prophylaxe*. Stuttgart: Georg Thieme.
- Schmoll, H. J., Höffken, K. & Possinger, K. (Hrsg.). (2009). *Kompandium internistische Onkologie : Standards in Diagnostik und Therapie* (4. Aufl.). Berlin: Springer.

- Spiekermann, K. (Hrsg.). (2015). *Leukämien, myelodysplastische Syndrome und myeloproliferative Neoplasien : Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge* (4. Aufl.). München: W. Zuckschwerdt.
- Spoerl, S., Hendlmeier, C., Hapfelmeier, A., Wildgruber, M., Schmid, R. M., Peschel, C. & Saugel, B. (2017). Characteristics and outcome of patients presenting to the emergency department after autologous/allogeneic stem cell transplantation. *European Journal of Emergency Medicine*, 24 (6), 435-442. doi:10.1097/MJ.EJ.0000000000000391
- Suttorp, N., Mielke, M., Kiehl, W. & Stück, B. (Hrsg.). (2004). *Infektionskrankheiten : verstehen, erkennen, behandeln*. Stuttgart: Georg Thieme.
- Thomas, E. D., Lochte, H. L. Jr., Cannon, J. H., Sahler, O. D. & Ferrebee, J. W. (1959). Supralethal whole body irradiation and isologous marrow transplantation in man. *The Journal of Clinical Investigation*, 38 (10), 1709-1716. doi:10.1172/JCI103949
- Trof, R. J., Beishuizen, A., Debets-Ossenkopp, Y. J., Girbes, A. R. J. & Groeneveld, A. B. J. (2007). Management of invasive pulmonary aspergillosis in non-neutropenic critically ill patients. *Intensive Care Medicine*, 33 (10), 1694-1703. doi:10.1007/s00134-007-0791-z
- Uramoto, H., Iwashige, A., Kagami, S. & Tsukada, J. (2007). Prediction of emergency hospitalization of outpatients receiving cancer chemotherapy. *Anticancer Research*, 27 (2), 1133-1136. Abgerufen am 06.01.2019 von <http://ar.iiarjournals.org/content/27/2/1133.full.pdf>
- Wannenmacher, M., Wenz, F. & Debus, J. (Hrsg.). (2013). *Strahlentherapie* (2. Aufl.). Berlin: Springer.
- Waßmuth, R. (2005). *Einführung in das HLA-System* (2. Aufl.). Landsberg am Lech: Ecomed Medizin.
- Welk, I. (2013). *Pflege-Pocket Zentrale Notaufnahme*. Berlin: Springer.
- Wilhelm, W. (Hrsg.). (2013). *Praxis der Intensivmedizin : konkret, kompakt, interdisziplinär* (2. Aufl.). Berlin: Springer.
- Wolff, D., Bertz, H., Greinix, H., Lawitschka, A., Halter, J. & Holler, E. (2011). The treatment of chronic graft-versus-host disease: consensus recommendations of experts from Germany, Austria, and Switzerland. *Deutsches Ärzteblatt International*, 108 (43), 732-740. doi:10.3238/arztebl.2011.0732

Zeiser, R., Wolff, D., Scheid, C., Luft, T., Greinix, H., Dreger, P., Finke, J. & Holler, E. (2020). Graft versus-Host Erkrankung, akut. Abgerufen am 06.01.2019 von <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/graft-versus-host-erkrankung-akut/@@view/html/index.html>

8 Verzeichnisse

8.1 Verzeichnis der Abkürzungen und Akronyme

aGvHD	Akute Graft-versus-Host Disease (Transplantat gegen Wirt Reaktion)
ALL	Akute lymphatische Leukämie
ALT	Alanin-Aminotransferase
AML	Akute myeloische Leukämie
ANV	Akutes Nierenversagen
AST	Aspartat-Aminotransferase
BFU	Burst-forming-unit (Konglomeratbildende Zellen der Hämatopoese)
B-Zellen	B-Lymphozyten, B für bone marrow (Knochenmark)
CD	Cluster of differentiation (Gruppen immunphänotypischer Oberflächenmerkmale)
CFU	Colony-forming-unit (Koloniebildende Zellen der Hämatopoese)
cGvHD	Chronische Graft-versus-Host Disease (Transplantat gegen Wirt Reaktion)
CLL	Chronische lymphatische Leukämie
CML	Chronische myeloische Leukämie
CP	Chronische Phase
CR	Complete remission (Komplette Remission)
CRP	C-reaktives Protein
CT	Computertomogramm bzw. Computertomographie
DKMS	Deutsche Knochenmarkspenderdatei
DLBCL	Diffuse large B-cell lymphoma (Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom)
EBMT	European Society for Blood and Marrow Transplantation (Europäische Gesellschaft für Blut- und Stammzelltransplantation)
E. coli	Escherichia coli
ESI	Emergency Severity Index

G-CSF	Granulocyte colony stimulating factor (Granulozyten koloniestimulierender Faktor)
GI-Trakt	Gastrointestinaltrakt
GvHD	Graft-versus-Host Disease (Transplantat gegen Wirt Reaktion)
GvL	Graft-versus-Leukemia (Transplantat gegen Leukämie Reaktion)
HLA	Human leucocyte antigen (humanes Leukozytenantigen)
HSZT	Hämatologische Stammzelltransplantation
IBM	International Business Machines Corporation
IQR	Interquartile range (Interquartilsabstand)
ISCT	International Society for Cell and Gene Therapy (Internationale Gesellschaft für Zell- und Gentherapie)
JACIE	Joined accreditation committee der ISCT und EBMT (Zertifizierungskomitee der ISCT und EBMT)
KG	Körpergewicht
KI	Konfidenzintervall
KM	Knochenmark
KV	Kassenärztliche Vereinigung
MCL	Mantle cell lymphoma (Mantelzell-Lymphom)
MDS	Myelodysplastisches Syndrom
MHC	Major histocompatibility complex (Haupthistokompatibilitätskomplex)
MPN	Myeloproliferative Neoplasie
MRSA	Methicillin-resistenter Staphylokokkus aureus
MTS	Manchester Triage System
NHL	Non-Hodgkin-Lymphom
OR	Odds-Ratio
PaCO ₂	Arterieller Kohlendioxidpartialdruck
PBSZ	Periphere Blustammzellen
PBSZT	Periphere Blutstammzelltransplantation
PCR	Polymerase chain reaction (Polymerase Kettenreaktion)
PCT	Procalcitonin

rhG-CSF	Recombinant human granulocyte colony stimulating factor (Rekombinanter humaner Granulozyten koloniestimulieren- der Faktor)
SCT	Stem cell transplantation (Stammzelltransplantation)
SIRS	Systemic inflammatory response syndrome (Systemisches Inflammatorisches Response-Syndrom)
SPSS	Statistical Package for the Social Sciences (Statistikpaket für die Sozialwissenschaften)
T-Zellen	T-Lymphozyten, T für Thymus
ZNA	Zentrale Notaufnahme
ZNS	Zentrales Nervensystem

8.2 Verzeichnis der Abbildungen

Abbildung 1: Hauptindikationen für autologe und allogene HSZT in Deutschland im Jahr 2016 in Prozentangaben, dargestellt als Säulendiagramm.....	10
Abbildung 2: Ablauf einer autologen Stammzelltransplantation.....	11
Abbildung 3: Graphische Darstellung der adulten Hämatopoese mit Bildung von Konglomeraten bzw. kleinen Kolonien der Vorläuferzellen bei Identifizierung in Zellkulturen	12
Abbildung 4: Nebenwirkungen der Radiatio.....	22
Abbildung 5: Wirkungen und Nebenwirkungen häufig verwendeter Zytostatika	23
Abbildung 6: Anzeichen und Symptome der chronischen Graft-versus-Host Disease	33
Abbildung 7: Ablauf bei Eintreffen eines Notfallpatienten	37
Abbildung 8: Festlegung der Behandlungspriorität: Manchester Triage System	39
Abbildung 9: Hospitalisierung autolog transplantierte Patienten bei radiologischen Zeichen einer Pneumonie, dargestellt als Säulendiagramm.....	53
Abbildung 10: Hospitalisierung allogene transplantierte Patienten bei radiologischen Zeichen einer Pneumonie/GvHD, dargestellt als Säulendiagramm..	58
Abbildung 11: Intensivstationsaufenthalt und Mortalität allogene transplantierte Patienten, dargestellt als Säulendiagramm	59

8.3 Verzeichnis der Tabellen

Tabelle 1: Fallzahlen der Hauptindikationen für autologe und allogene HSZT in Deutschland im Jahr 2016	9
Tabelle 2: Charakteristika einschließlich zugrundeliegender Erkrankungen, Geschlecht und Anzahl der Vorstellungen der 89 autolog und 79 allogenen transplantierten Patienten.....	46
Tabelle 3: Aufnahmediagnosen der autolog und allogenen transplantierten Patienten	47
Tabelle 4: Darstellung der unterschiedlichen Ergebnisse der Krankenhausaufenthalte.....	49
Tabelle 5: Univariate Analyse autolog transplantierten Patienten	51
Tabelle 6: Multivariate Analyse autolog transplantierten Patienten	52
Tabelle 7: Univariate Analyse allogenen transplantierten Patienten.....	56
Tabelle 8: Multivariate Analyse allogenen transplantierten Patienten	57

9 Danksagung

Mein Dank gilt all jenen, die mich während der Dissertationsarbeit unterstützt und entscheidend zur Entstehung und Fertigstellung beigetragen haben.

Meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. Bernd Saugel danke ich für die Überlassung des Themas und somit der Möglichkeit, am Klinikum rechts der Isar promovieren zu können.

Besonders danken möchte ich meiner Betreuerin Frau PD Dr. Silvia Spörl, die mich wissenschaftlich begleitet hat und mir stets zuverlässig mit wertvollen Ratschlägen, konstruktiver Kritik und praktischer Hilfe zur Seite stand. Danke für die jahrelange, jederzeit lückenlose Betreuung.

Mein Dank gilt auch Herrn Dr. Alexander Hapfelmeier für die statistische Auswertung und Herrn Dr. Moritz Wildgruber für die sorgfältige Beurteilung des radiologischen Bildmaterials.

Von ganzem Herzen danke ich auch meiner Familie und meinen Freunden, die mich in der Zeit, in der die Arbeit entstanden ist, stets geduldig begleiteten.

10 Publikation

Ergebnisse dieser Arbeit sind in folgender Publikation enthalten:

Spoerl, S., Hendlmeier, C., Hapfelmeier, A., Wildgruber, M., Schmid, R. M., Peschel, C. & Saugel, B. (2017). Characteristics and outcome of patients presenting to the emergency department after autologous/allogeneic stem cell transplantation. *European Journal of Emergency Medicine*, 24 (6), 435-442. doi:10.1097/MEJ.00000000000000391

11 Anhang

Anlage 1

Karnofsky Index

Der Karnofsky Performance Status ist eine weit verbreitete Methode, den funktionellen Status eines Patienten zu beurteilen. Er hilft bei der Einschätzung der Lebensqualität eines Menschen und ist wichtiger prognostischer Faktor in Bezug auf dessen Outcome. Er wurde 1949 von David A. Karnofsky und Joseph H. Burchenal vorgestellt. Die Skala reicht von 100 % (keine Einschränkungen) bis zu 0 % (Tod). Die Abstufung erfolgt in 10-Punkte-Schritten (Péus, Newcomb & Hofer, 2013).

Befinden	Prozent [%]	Kommentar
A: Fähigkeit zu normaler Aktivität und Arbeit, keine spezielle Betreuung nötig	100	Keine Beschwerden, keine Zeichen einer Krankheit
	90	Fähigkeit zu normaler Aktivität, kaum oder geringe Symptome
	80	Normale Aktivität unter Anstrengung möglich, mehrere Symptome
B: Unfähigkeit zu arbeiten, Fähigkeit selbstständig zu Hause zu leben, unterschiedlicher Grad an Betreuung nötig	70	Selbstversorgung, normale Aktivität oder Arbeit nicht möglich
	60	Gelegentliche Hilfeleistung nötig, selbstständig in den meisten Bereichen
	50	Beträchtliche Hilfeleistung und häufige medizinische Versorgung nötig
C: Unfähigkeit selbstständig zu leben, qualifizierte Betreuung oder Hospitalisierung nötig, möglicherweise rasch voranschreitende Krankheit	40	Behindert, qualifizierte Hilfe benötigt (mehr als die Hälfte der Zeit bettlägrig)
	30	Schwerbehindert, Hospitalisation indiziert (fast vollständig bettlägrig)
	20	Schwerkrank, Hospitalisation notwendig, intensive medizinische Maßnahmen erforderlich (vollständig bettlägrig, angewiesen auf umfassende professionelle oder familiäre Hilfe)
	10	Moribund, unaufhaltsamer körperlicher Verfall (komatös oder kaum erweckbar)
	0	Tod des Patienten

Quelle: Basierend auf der Tabelle von Péus, Newcomb und Hofer (2013). Modifiziert von Claudia Hendlmeier, 2018

Anlage 2

Allgemein gültige Definitionen von SIRS, Sepsis und septischem Schock laut Burchardi und Kollegen:

Systemic inflammatory response syndrome (SIRS):

Mindestens zwei der folgenden Kriterien müssen erfüllt sein:

4. Körperkerntemperatur von $\geq 38\text{ °C}$ oder $\leq 36\text{ °C}$
5. Tachykardie $\geq 90/\text{min}$
6. Tachypnoe $\geq 20/\text{min}$ oder $\text{PaCO}_2 \leq 33\text{ mmHg}$
7. Leukozyten $\geq 12\ 000/\mu\text{l}$ oder $\leq 4\ 000/\mu\text{l}$ oder $\geq 10\ \%$ unreife Neutrophile

Sepsis:

SIRS mit vermuteter oder nachgewiesener Infektion

Septischer Schock:

Sepsis-induzierte Hypotension (systolischer arterieller Blutdruck $\leq 90\text{ mmHg}$ oder mittlerer arterieller Blutdruck $\leq 65\text{ mmHg}$ über mindestens eine Stunde trotz adäquater Volumenzufuhr) zusammen mit Veränderungen der Perfusion (Laktatazidose, Oligurie, Verwirrtheit) oder Vasopressoreinsatz

Quelle: Burchardi, Larsen, Marx, Muhl und Schölmerich (2011, S. 356). Modifiziert von Claudia Hendlmeier, 2018

Anlage 3

Klasterskys Punktesystem

Punktesystem zur Risikostratifikation von Komplikationen bei febrilen, neutropenen Patienten. Der maximale Wert der Skala beträgt 26. Ein Wert ≤ 21 sagt ein fünfprozentiges Risiko für schwerwiegende Komplikationen voraus.

Charakteristika	Punktwert
Schweregrad der Symptome	
Keine oder milde Symptomatik	5
Moderate Symptomatik	3
Keine Hypotension	5
Keine chronisch obstruktive Lungenerkrankung	4
Solider Tumor oder keine vorangegangene fungale Infektion	4
Ambulanter Patient	3
Keine Dehydrierung	3
Alter < 60 Jahre	2

Quelle: Basierend auf einer Tabelle von Klastersky et al. (2000, S. 3 046). Modifiziert von Claudia Hendlmeier, 2018