

Bewertung von Einflussfaktoren auf das Überleben stammzelltransplantierter Patienten auf der Intensivstation

Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades (Dr. med.)
der Medizinischen Fakultät
der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität
Bonn

Hannah Marie Serries, geb. Zenzen

aus Adenau

2026

Angefertigt mit der Genehmigung
der Medizinischen Fakultät der Universität Bonn

1. Gutachter: Prof. Dr. Peter Brossart
2. Gutachterin: Prof. Dr. Marieta Toma

Tag der Mündlichen Prüfung: 10.02.2026

Aus der Medizinischen Klinik III

Inhaltsverzeichnis

	Abkürzungsverzeichnis	4
1.	Deutsche Zusammenfassung	6
1.1	Einleitung	6
1.2	Material und Methoden	8
1.3	Ergebnisse	13
1.4	Diskussion	16
1.5	Zusammenfassung	21
1.6	Literaturverzeichnis der deutschen Zusammenfassung	23
2.	Veröffentlichungen	29
3.	Erklärung zum Eigenanteil	30
4.	Danksagung	31

Abkürzungsverzeichnis

ALL	Akute lymphatische Leukämie
AML	Akute myeloische Leukämie
APACHE-II	Acute Physiology And Chronic Health Evaluation
ARDS	Acute Respiratory Distress Syndrome
CCI	Charlson Comorbidity Index
CPAP	Continuous Positive Airway Pressure
CRP	C-reaktives Protein
EBMT	European Group for Blood and Marrow Transplantation
ECMO	Extrakorporale Membranoxygenierung
FiO ₂	Inspiratorische Sauerstoffkonzentration
GCS	Glasgow Coma Scale
G-CSF	Granulocyte-Colony Stimulating Factor
GvHD	Graft-versus-Host Disease
GvL	Graft-versus-Leukemia
HCT-CI	Hematopoietic Cell Transplantation-specific Comorbidity Index
HLA	Humane Leukozyten-Antigene
HSZT	Hämatopoetische Stammzelltransplantation
INR	International Normalized Ratio
ITS	Intensivstation
LDH	Laktatdehydrogenase
MAD	Mittlerer arterieller Blutdruck
MHC	Major Histokompatibilitätskomplex
MDS	Myelodysplastisches Syndrom
NIV	Nicht-invasive Beatmung
paO ₂	Sauerstoffpartialdruck
PICAT	Prognostic Index for Critically Ill Allogenic Transplantation Patients
qSOFA	quick Sequential Organ Failure Assessment
SAPS-II	Simplified Acute Physiology Score

SOFA

Sequential Organ Failure Assessment

1. Deutsche Zusammenfassung

1.1 Einleitung

Die folgende Arbeit verfolgt das Ziel, relevante demographische, klinische und therapeutische Einflussfaktoren zu identifizieren, welche Auswirkungen auf das Überleben allogenen stammzelltransplantierter Patienten auf der Intensivstation haben. Eine allogene hämatopoetische Stammzelltransplantation (HSZT) bezeichnet das Übertragen fremder Stammzellen auf einen anderen Menschen. Sie wird bei der Behandlung hämatologischer oder hämato-onkologischer Erkrankungen (zum Beispiel akute Leukämien, chronische Leukämien, myeloproliferative Erkrankungen und weitere) eingesetzt. In der Regel ist es bei einer allogenen Stammzelltransplantation von Vorteil, dass zwischen Spender und Empfänger eine möglichst hohe Histokompatibilität vorhanden ist. Die humanen Leukozyten-Antigene (HLA)-Merkmale sind auf dem major Histokompatibilitätskomplex (MHC) kodiert und sollten zwischen Spender und Empfänger weitestgehend ähnlich sein. Je größer die Übereinstimmung ist, desto geringer ist das Risiko einer Abstoßungsreaktion. Nach ausführlicher HLA-Diagnostik, HLA-Typisierung und Kompatibilitätstestung zwischen Spender und Empfänger wird dem Spender intravenös oder subkutan Granulocyte-Colony Stimulating Factor (G-CSF) verabreicht, um seine Knochenmarksproliferation anzuregen. Im Anschluss werden die Stammzellen des Spenders, entweder über das periphere Blut oder über eine Knochenmarkspende, gewonnen. Währenddessen erhält der Empfänger eine sogenannte Konditionierungstherapie mit gegebenenfalls zusätzlicher strahlentherapeutischer Vorbehandlung, um das erkrankte Knochenmark möglichst zu unterdrücken. Danach erhält der Empfänger intravenös die gewonnenen allogenen Stammzellen.

Die HLA-Differenzen durch Spender-Immunzellen bergen für den Empfänger auf der einen Seite das erhöhte Risiko der Abstoßung beziehungsweise der Graft-versus-Host Disease (GvHD) und auf der anderen Seite wird der Graft-versus-Leukemia (GvL) Effekt erhofft. Hierunter wird die Abwehrreaktion der transplantierten Spenderzellen gegen die malignen Zellen des Empfängers verstanden, wodurch für den Patienten ein kurativer Effekt resultieren kann. Das Ziel der Spenderauswahl besteht somit darin, für den Patienten einen möglichst großen GvL-Effekt zu erzielen und dabei die Nebenwirkungen der GvHD möglichst zu minimieren. Zudem wird gleichzeitig eine Rekonstitution der

gesunden Spenderhämatopoese sowie ein funktionsfähiges Immunsystem mit Toleranzentwicklung erwartet.

Das Ziel der allogenen HSZT ist, die maligne oder nichtmaligne Erkrankung zu behandeln und dem Erkrankten einen kurativen Ansatz zu bieten (Gratwohl et al., 2015). Aufgrund der sehr aggressiven Therapiemaßnahmen während der Vorbereitungen bis hin zur Durchführung der allogenen HSZT besteht bei den Patienten ein hohes Risiko für zahlreiche Komplikationen. Dies erfordert eine Behandlung in spezialisierten Zentren unter engmaschiger Überwachung. Trotz aller Bemühungen und Präventionsmaßnahmen weisen die Patienten aufgrund der Chemotherapie und der anschließenden Gabe von Immunsuppressiva ein deutlich erhöhtes Infektionsrisiko auf, besonders während der ersten Wochen. Dabei können die Phasen nach einer allogenen HSZT unterteilt werden. Die sogenannte Pre-Engraftment-Phase dauert in der Regel von Tag 0 bis circa Tag + 30 nach erfolgter allogener HSZT an. In dieser Phase steht die Organtoxizität durch Chemotherapeutika und/ oder Strahlentherapie im Vordergrund. Währenddessen besteht für die Patienten aufgrund der anhaltenden Neutropenie eine erhöhte Gefahr für Infektionen bis hin zu dem Vollbild einer Sepsis. An diese erste Phase schließt sich die Post-Engraftment-Phase von Tag + 30 bis Tag + 100 nach der allogenen HSZT an. In der Phase der Regeneration ist besonders die GvHD als Komplikation zu nennen, welche ebenfalls eine intensivmedizinische Behandlung erfordern kann (Beutel et al., 2023). In neueren Studien wurde die intensivmedizinische Behandlung aller allogenen stammzelltransplantierter Patienten mit 11 % bis 57 % angegeben (Saillard et al., 2018). Die Mortalitätsrate hat sich in den letzten Jahrzehnten aufgrund beispielsweise fortschrittlicher und individualisierter Therapiemaßnahmen im Rahmen der Transplantation, lungenprotektiver Beatmungsmodi und zahlreicher antiinfektiver Medikamente zur Infektbehandlung deutlich verringert (Azoulay et al., 2014; Bayraktar et al., 2016; Mayer et al., 2017; Pène et al., 2008). Ein Vergleich der Ergebnisse aus den 1980er beziehungsweise 1990er Jahren zeigt, dass die Mortalität bei invasiv beatmeten Patienten bei über 90 % lag (Afessa et al., 1992; Faber-Langendoen et al., 1993; Torrecilla et al., 1988). Der häufigste Grund für eine Verlegung auf die Intensivstation (ITS) während der Transplantationsphase sind Infektionen bis hin zur Sepsis, respiratorische Verschlechterung, die eine nichtinvasive oder invasive Atemtherapie erfordert oder eine Kreislaufinstabilität, die den Einsatz von Vasopressoren nötig macht

(Benz et al., 2014). In der aktuellen Literatur liegt das 1-Jahres-Überleben allogenen stammzelltransplantierten Patienten auf der ITS zwischen 5 % und 33 % (Borrega et al., 2022; Lueck et al., 2018; Mayer et al., 2017; Platon et al., 2016).

Der Gegenstand unserer Arbeit bestand in der Analyse allogenen stammzelltransplantierten Patienten, die im Zeitraum von Januar 2017 bis April 2021 während der Transplantationsphase eine intensivmedizinische Behandlung benötigten. Das Ziel war es, bestimmte Faktoren bzw. Parameter zu identifizieren, welche mit der Mortalität beziehungsweise der Prognose der Patienten bei Verlegung auf die ITS korrelieren.

Es wurden Patienten eingeschlossen, die infolge der allogenen HSZT in den ersten 30 Tagen nach allogener HSZT eine intensivstationäre Behandlung benötigten. In der aktuellen Literatur haben die wenigsten Studien dieses spezielle Patientenkollektiv untersucht. Die ersten 30 Tage nach einer allogenen HSZT sind besonders vulnerabel, da die Patienten in dieser Zeit, aufgrund einer eingeschränkten Knochenmarksfunktion mit der Folge fehlender Blutstammzellen, aplastisch sind. Bis zur vollständigen Blutbildregeneration vergehen in der Regel circa zwei bis vier Wochen. (Beutel et al., 2023; Stecher et al., 2021). Zudem weisen die Patienten hohe Immunsuppressiva-Spiegel im Blut auf. Mit Hilfe der Immunsuppressiva wird eine Abstoßungsreaktion nach der allogenen Stammzelltransplantation verhindert. Initial erfolgt eine Immunsuppression mit Ciclosporin und Mycophenolat mofetil. Im weiteren Verlauf kommt es zu einer Blutbildregeneration mit eigenem Immunsystem und es erfolgt eine langsame und schrittweise Reduktion der Immunsuppression. In unserer Studie wurden Laborparameter, Vitalzeichen, Scoringsysteme, der Einsatz von Nierenersatzverfahren, Beatmungsdauer und die Katecholamintherapie retrospektiv erhoben und daraufhin ausgewertet, ob eine Korrelation zu Prognose und Verlauf der Patienten besteht.

1.2 Material und Methoden

In die monozentrische retrospektive Studie wurden alle Patienten eingeschlossen, die über 18 Jahre alt waren und spätestens 30 Tage nach Beginn der Konditionierungstherapie vor allogener HSZT auf die ITS verlegt wurden. Bei Patienten mit Mehrfachaufenthalten auf der ITS wurde lediglich der erste Intensivaufenthalt ausgewertet. Insgesamt wurden in dem Zeitraum von Januar 2017 bis April 2021 44 Patienten an dem Universitätsklinikum Bonn in die retrospektive Datenanalyse

eingeschlossen und untersucht. In dem untersuchten Zeitraum wurden an dem Universitätsklinikum Bonn 169 Patienten allogene Stammzelltransplantiert, davon wiederum wurden 44 Patienten (26 %) auf die ITS verlegt.

Bei allen Patienten lag eine hämatologisch-onkologische Erkrankung zu Grunde. Die Daten aus Vitalzeichen, Laborparametern (Natrium, Kalium, Kreatinin, Bilirubin, Laktatdehydrogenase (LDH), C-reaktives Protein (CRP), Procalcitonin, Albumin, Harnstoff, Laktat, pH-Wert, Hämatokrit, International Normalized Ratio (INR) und Thrombozyten), angewendeten Scoringssystemen (qSOFA, SOFA, EBMT, HCT-CI, PICAT-Score, SAPS-II-Score, APACHE-II-Score), Aufnahmegrund für die ITS, Auftreten einer GvHD sowie einige intensivstationäre Behandlungen (Beatmungsdauer, Nierenersatzverfahren, Einsatz von Vasopressoren und Tracheotomie) (siehe Tabelle 1, 2, 3 der angehängten Publikation) und dem Überleben wurden retrospektiv analysiert.

Die Daten wurden mittels IBM SPSS Statistics (Version 27 für MAC) erhoben und anschließend ausgewertet. Es wurden Univariate Analysen mithilfe Kaplan-Meier Kurven durchgeführt. Ein p-Wert $< 0,05$ wurde als signifikant gewertet. Multivariate Analysen waren aufgrund der geringen Patientenanzahl nicht möglich. Die einzelnen Patientenwerte wurden als Median und der gesamten Spannbreite abgebildet, das Gesamtüberleben der Patienten mittels Kaplan-Meier-Kurven und log-rank Tests berechnet. Das Überleben der untersuchten Patienten wurde bis zu dem Cut-off im April 2021 berechnet.

Scoringssysteme

Scoringssysteme werden in der Medizin für eine objektive Einschätzung der Erkrankungsschwere herangezogen und bergen sowohl Vorteile als auch Gefahren, wie beispielsweise eine Überinterpretation der Ergebnisse. Sie objektivieren die ärztliche Einschätzung und reduzieren somit eine komplexe Situation auf einen einzigen Wert, wodurch gegebenenfalls Details und wichtige Informationen verloren gehen können. Der durchaus bedeutende Vorteil solcher Scoringssysteme liegt jedoch in der reproduzierbaren, objektivierbaren und vergleichbaren Einschätzung der Erkrankung. Bei der Entwicklung der Scoringssysteme ist sowohl die klinische Erfahrung als auch die Dokumentation über Verlaufsbeobachtungen von großer Bedeutung. Mithilfe statistischer Auswertungen aus den gesammelten Daten lassen sich so einzelne Parameter

identifizieren. Zusätzlich sollten bei der Anwendung der einzelnen Scoringsysteme immer die jeweiligen Studienbedingungen und die Erhebungszeitpunkte beachtet werden. Sie finden Anwendung in der Prognose, Qualitätssicherung aber auch in der Forschung. In den folgenden Abschnitten werden die oben genannten Scoringsysteme erklärt und die einfließenden Parameter aufgeführt.

Sequential Organ Failure Assessment (SOFA-Score)

Der SOFA-Score dient zur Einschätzung der Organdysfunktion bei Vorliegen einer Sepsis bei Intensivpatienten. Dieser Score wurde erstmalig 1994 von einem Expertenausschuss der European Society of Intensive Care Medicine entwickelt und ist seit 2015 in den klinischen Sepsiskriterien etabliert. Ein SOFA-Score > 2 Punkten gibt Hinweis auf eine mögliche Organdysfunktion, beispielsweise im Rahmen einer Sepsis oder eines septischen Schocks.

Eine Sepsis entsteht durch eine fehlgesteuerte Immunreaktion des Körpers auf eine vorhandene Infektion, wodurch es zu einer lebensbedrohlichen Organdysfunktion kommt. Tritt in diesem Zustand zusätzlich eine ausgeprägte Hypotonie auf, welcher trotz adäquater Volumentherapie den Einsatz von Katecholaminen notwendig macht und der Patient ein Laktat > 2 mmol/l im Blut aufweist, spricht man von einem septischen Schock (Singer et al., 2016).

Insgesamt untersucht der SOFA-Score sechs Organsysteme. Mithilfe der einzelnen Parameter Atemtätigkeit ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ in mmHg (Horovitz-Quotient)), Zentrales Nervensystem (Glasgow Coma Scale (GCS)), Herz-Kreislaufsystem (Mittlerer arterieller Blutdruck (MAD)) oder die Anwendung von Vasopressoren, die Leberfunktion (Bilirubin in mg/dl), die Blutgerinnung (Thrombozyten $\times 10^3/\mu\text{l}$) und die Nierenfunktion (Kreatinin in mg/dl) wird die Organdysfunktion und das Mortalitätsrisiko der Patienten errechnet (Lamden et al., 2019).

Zur ersten klinischen Einschätzung, beispielsweise in der Notaufnahme oder bei Aufnahme auf der Intensivstation, hat sich der vereinfachte qSOFA-Score etabliert. Er setzt sich aus der Atemfrequenz $\geq 22/\text{min}$, dem GCS und dem systolischen Blutdruck ≤ 100 mmHg zusammen und macht so eine schnellere Ersteinschätzung möglich. Auch bei dem qSOFA-Score gibt ein Wert > 2 Punkten Hinweis auf ein mögliches septisches Infektionsgeschehen. In Zusammenschau mit der Klinik des Patienten leitet sich daraus

der weitere Diagnostikpfad ab, um eine mögliche Sepsis beziehungsweise einen septischen Schock frühzeitig zu diagnostizieren und ohne Zeitverzug behandeln zu können (Singer et al., 2016).

European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT-Score)

Der EBMT-Score wird zur individuellen Chancen- und Risikoabwägung vor der geplanten Stammzelltransplantation genutzt. Zu Beginn wurde dieser Score vor allem für die Risikobewertung bei der CML eingesetzt, mit der Zeit hat sich dieser jedoch auch bei den akuten Leukämien etabliert. Er ermöglicht eine zuverlässige Risikobewertung und Behandlungsentscheidung für eine mögliche Stammzelltransplantation. Dieser Score untersucht die folgenden fünf Hauptfaktoren: Das Patientenalter, den aktuellen Krankheitszustand, den Zeitraum zwischen der Diagnosestellung und der Transplantation, den Spendertyp und die Geschlechterübereinstimmung. Die Kategorien werden in Gruppen unterteilt und erhalten jeweils unterschiedliche Punktwerte (Gratwohl et al., 2012).

Hematopoietic Cell Transplantation-specific Comorbidity Index (HCT-CI-Score)

Auch der HCT-CI-Score findet vor der geplanten allogenen HSZT Anwendung und dient der Risikoeinschätzung anhand vorliegender Komorbiditäten. Seinen Ursprung findet der Score in einer Datenbank aus den Jahren 1997 bis 2004, in der Daten von insgesamt 1055 Patienten dokumentiert wurden, und anschließend ausgewertet wurden. Der HCT-CI-Score basiert auf einer Weiterentwicklung des Charlson Comorbidity Index (CCI) und lässt sowohl Organfunktionen als auch Laborparameter mit in die Berechnung einfließen. Die Patienten werden einer von drei Risikogruppen zugeteilt, wonach sich die Mortalitätswahrscheinlichkeit bestimmen lässt. Der Zweck des CCI besteht darin, den Patienten ihr individuelles Risiko vor einer geplanten allogenen Stammzelltransplantation vorhersagen zu können (Charlson et al., 1987; Sorror et al., 2005).

Prognostic Index for Critically Ill Allogeneic Transplantation Patients (PICAT-Score)

Der PICAT-Score wird zur Abschätzung der Überlebenswahrscheinlichkeit kritisch kranker Patienten nach erfolgter allogener Stammzelltransplantation genutzt. Hierfür werden zahlreiche Laborwerte (LDH, Bilirubin, Albumin, INR), die Atemfrequenz/min, die

Dauer des Intensivaufenthaltes, der Grund für die intensivstationäre Aufnahme, das Patientenalter, der Punktwert aus dem HCT-CI-Score und der Status einer myeloablativen Konditionierungschemotherapie erhoben. Die myeloablativ Konditionierungschemotherapie hat das Ziel die restlichen Tumorzellen und das Knochenmark im Körper des Patienten zu zerstören, um im Anschluss die allogene Stammzelltransplantation durchzuführen (Bayraktar et al., 2017).

Simplified Acute Physiology Score (SAPS-II-Score)

Erstmalig wurde der Score in der unten genannten Studie im Jahr 1993 entwickelt. Mithilfe internationaler Daten von internistischen und chirurgischen Patienten wurde die Mortalitätswahrscheinlichkeit berechnet. Der SAPS-II-Score wird zur Beurteilung der Morbidität und der Einstufung des Gesundheitszustands der Patienten eingesetzt und sollte, wenn möglich, in den ersten 24 Stunden nach Aufnahme erhoben werden.

Folgende Parameter fließen in die Berechnung mit ein: Das Patientenalter, die Herzfrequenz/min, der Systolische Blutdruck in mmHg, die Körpertemperatur, GCS, maschinelle Beatmung oder Continuous Positive Airway Pressure (CPAP) -Therapie, der PaO₂, die FiO₂, die Urinausscheidung, Harnstoff, Natrium, Kalium, Bikarbonat, Bilirubin, Leukozytenzahl, chronische Erkrankungen und der Aufnahmegrund auf die ITS (Le Gall et al., 1993).

Acute Physiology And Chronic Health Evaluation (APACHE-II-Score)

Der APACHE-II-Score dient der Einstufung der Krankheitsschwere und des Mortalitätsrisikos der Patienten auf der ITS. Der Score setzt sich aus 12 Routinemessungen zusammen, wobei sowohl der aktuelle Gesundheitszustand, das Patientenalter als auch die Vorerkrankungen mit in die Bewertung einfließen, sodass eine Prognose für den akuten Zustand getroffen werden kann. Für die Berechnung werden die Körpertemperatur, der MAD, die Herzfrequenz/min, die Atemfrequenz/min, die Oxygenierung, der arterielle pH-Wert, Laborwerte (Natrium, Kalium, Bikarbonat, Kreatinin, Hämatokrit und die Leukozytenzahl ($10^9/l$)), der GCS und, wie bereits oben kurz erwähnt, das Patientenalter und der chronische Gesundheitsstatus benötigt (Knaus et al., 1981).

1.3 Ergebnisse

Insgesamt wurden 44 Patienten, die im Zeitraum von 30 Tagen nach erfolgter allogener HSZT auf die hämatologisch-onkologische ITS des Universitätsklinikums Bonn verlegt werden mussten, retrospektiv analysiert und ausgewertet (siehe Tabelle 4 der angehängten Publikation). Der Anteil weiblicher Patienten lag bei 41 % (n = 18) und das mediane Alter in der Kohorte betrug 63 Jahre (22 – 75). Die Mehrheit der Patienten wurde aufgrund der Diagnose einer akuten myeloischen Leukämie (AML) (41 %), einer akuten lymphatischen Leukämie (ALL) (16 %) oder eines myelodysplastischen Syndroms (MDS) (18 %) allogenen transplantiert.

Bei der Berechnung des HCT-CI-Scores lag der Median in unserer Kohorte bei 3 Punkten (0 – 12). Der mediane EBMT-Score wurde mit 5 Punkten (2 – 6) angegeben (siehe Tabelle 1 und 4 der angehängten Publikation).

Gründe für den Intensivaufenthalt

Untersucht man den primären Aufnahmegrund auf die ITS, so fällt auf, dass der größte Anteil der Patienten aufgrund von respiratorischer Verschlechterung (61 %, n = 27) verlegt wurde. Als zweithäufigster Grund wurden neurologische Veränderungen (18 %, n = 8) angegeben und ein weiterer Anteil wurde aufgrund kardialer Dekompensation (16 %, n = 7) auf die ITS aufgenommen. Zwei der 44 Patienten (5 %) waren reanimationspflichtig bei intensivstationärer Aufnahme. Insgesamt erlitten 82 % (n = 36) der Patienten eine Sepsis, wobei bei der Hälfte aller Patienten eine pneumogene Sepsis (n = 22) ursächlich war, seltener war die urogenitale Sepsis (7 %, n = 3) und bei vier Patienten (9 %) konnte eine neutropene Enterokolitis diagnostiziert werden. Vereinzelt erkrankten Patienten an einer systemischen Pilzinfektionen (5 %, n = 2) (siehe Tabelle 5 der angehängten Publikation).

Bezüglich des Aufnahmezeitpunktes wurden die Patienten im Median fünf Tage (1 – 30) nach der allogenen HSZT auf die ITS verlegt. Die mediane Behandlungsdauer auf der ITS betrug 24 Tage (3 – 105). Die überwiegende Mehrheit der Patienten (77 %, n = 34) musste aufgrund respiratorischer Erschöpfung (55 %, n = 24) oder Vigilanzminderung (18 %, n = 8) maschinell beatmet werden. 13 Patienten (30 %) wurden im Verlauf der invasiven Beatmung tracheotomiert und ein Patient (2 %) wurde für die extrakorporale Membranoxygenierung (ECMO) auf eine andere Intensivstation verlegt.

23 Patienten (52 %) wurden zunächst mithilfe der nicht-invasiven Beatmung (NIV), High-Flow oder CPAP therapiert. Hiervon mussten jedoch 87 % (n = 20) im weiteren Verlauf intubiert und maschinell beatmet werden (siehe Tabelle 2 der angehängten Publikation). Bei 75 % der Patienten (n = 33) war eine Nierenersatztherapie mittels Hämodilution im Verlauf indiziert und 84 % der Patienten (n = 37) benötigten Vasopressoren. Noradrenalin war bei allen Patienten das erste Katecholamin, welches bei 30 % der Patienten (n = 11) später um Vasopressin und bei 16 % (n = 6) zusätzlich um Dobutamin erweitert wurde.

Laborparameter und Scoringsysteme

Innerhalb der ersten 24 Stunden wurden verschiedene Parameter dokumentiert sowie die oben aufgeführten Scoringsysteme berechnet. Der mediane GCS lag bei 15 Punkten (3 – 15). Der mediane SOFA-Wert lag bei 10 (4 – 18) und bei der Berechnung des qSOFA ergaben sich im Median 2 Punkte (0 – 3). Der Median beim PICAT-Score lag bei 3,1 Punkten (0,4 - 5,5). Der Median beim SAPS-II-Score belief sich auf 60 Punkte (28 – 14) und der APACHE-II-Score lag im Median bei 20 Punkten (11 – 38). Auch die folgenden Laborparameter der untersuchten Patienten wurden in den ersten 24 Stunden nach intensivstationärer Aufnahme ermittelt. Der mediane CRP-Wert lag bei 144 mg/dl (21 – 466 mg/dl), der mediane Procalcitoninwert bei 1,6 ng/ml (0,2 – 163 ng/ml), das Laktat lag im Median bei 1,4 mmol/l (0,7 - 7,9 mmol/l), das mediane Bilirubin bei 1,5 mg/dl (0,2 – 30 mg/dl), der Kreatininwert bei 1,3 mg/dl (0,4 - 3,4 mg/dl) und das Albumin bei 28 g/dl (9,5 – 58 g/dl) (siehe Tabelle 3 der angehängten Publikation).

Bei 10 Patienten (23 %) wurde zum Zeitpunkt der Datenerhebung, das heißt in den ersten 24 Stunden nach Aufnahme auf der ITS, eine leichte GvHD (Grad I - II) dokumentiert. Lediglich ein einziger Patient litt an einer ausgeprägten GvHD (Grad III - IV).

Gesamtüberleben und Mortalität

Im Folgenden wird der Einfluss der intensivstationären Maßnahmen auf das Überleben der Patienten näher erläutert und die Ergebnisse der Studie vorgestellt.

Die mediane Verweildauer der Patienten auf der ITS belief sich auf 24 Tage, dabei lag die minimale Liegedauer bei 3 Tagen und das Maximum bei 105 Tagen. Das 90-Tage-Überleben betrug 50 % und das 1-Jahres-Überleben 27 % in der untersuchten Kohorte.

30 % der Patienten verstarben bereits in den ersten zwei Wochen nach Aufnahme auf die Intensivstation. Die Überlebensdauer aller 44 Patienten lag im Median bei 88 Tagen, auch hier konnte eine große Spannweite zwischen 4 und 1347 Tagen festgestellt werden.

Insgesamt mussten 77 % der Patienten (n = 34) maschinell beatmet werden. In dieser Subgruppe lag das 90-Tage-Überleben bei 38 % (n = 13) und das 1-Jahres-Überleben bei 18 % (n = 6). Das Gesamtüberleben betrug bei den maschinell beatmeten Patienten im Median 58 Tage (4 – 1347). Von den insgesamt 34 beatmeten Patienten wurden 38 % (n = 13) im weiteren Verlauf tracheotomiert. In dieser Gruppe betrug das 90-Tage-Überleben 70 % (n = 9) und das 1-Jahres-Überleben 23 % (n = 3). Zehn Patienten waren während des gesamten intensivstationären Aufenthaltes spontanatmend. Bei diesem Kollektiv betrug das 90-Tage-Überleben 90 % (n = 9) und das 1-Jahres-Überleben 60 % (n = 6). Wie bereits oben kurz erwähnt erhielt ein einziger Patient im Verlauf eine 16-tägige ECMO-Therapie. Dieser Patient hat zu diesem Zeitpunkt ein Gesamtüberleben von 1174 Tagen.

Im Laufe der intensivstationären Behandlung erhielt ein Großteil aller Patienten (75 %) eine Nierenersatztherapie mittels Hämodilution. Die mediane Therapiedauer betrug 17 Tage (2 - 94). Bei dieser Subgruppe lag das 90-Tage-Überleben bei 42 % (n = 14) und das 1-Jahres-Überleben bei 18 % (n = 6). Im Median überlebten dialysierte Patienten auf der ITS 67 Tage (4 - 1347) (siehe Tabelle 6 der angehängten Publikation).

Der Einsatz von Katecholaminen wurde im Verlauf der Intensivbehandlung bei 84 % der Patienten (n = 37) notwendig, wobei die Behandlungsdauer im Median 16 Tage betrug. Hier belief sich das 90-Tage-Überleben 41 % (n = 15) und das 1-Jahres-Überleben auf 19 % (n = 7). Die mediane Überlebensdauer dieser Subgruppe betrug 62 Tage.

Keiner der fünf reanimationspflichtigen Patienten überlebte den Intensivaufenthalt.

Univariatanalysen-Kaplan-Meier Überlebenskurven

Bei der Datenanalyse konnten einzelne signifikante Parameter gefunden werden, welche in diesem Abschnitt aufgeführt werden.

Werden die Patienten, die eine maschinelle Beatmungstherapie erhalten haben, mit denen verglichen, die über den gesamten Zeitraum spontanatmend waren, so fällt auf, dass die Gruppe mit maschineller Beatmung eine signifikant schlechtere Prognose hat ($p = 0,049$) (siehe Figur 1A der angehängten Publikation). Jedoch profitierten

beatmete Patienten von einer frühzeitigen Tracheotomie ($p = 0,013$) (siehe Figur 1E der angehängten Publikation). Ebenfalls der Einsatz von Katecholaminen sowie auch die Höhe ihrer angewendeten Dosis hatten einen signifikanten negativen Einfluss auf das Gesamtüberleben ($p = 0,029$) (siehe Figur 1C der angehängten Publikation) und ($p = 0,002$) (siehe Figur 1D der angehängten Publikation). Zusätzlich bestand in unserer Population eine signifikant höhere Mortalität bei einem APACHE-Score ≥ 20 Punkte ($p = 0,03$) (siehe Figur 2A der angehängten Publikation), einem SOFA-Score ≥ 9 Punkte ($p = 0,03$) (siehe Figur 2C der angehängten Publikation) und einem SAPS-II-Score ≥ 60 Punkte ($p = 0,04$) (siehe Figur 2B der angehängten Publikation).

Im Gegensatz dazu konnte festgestellt werden, dass bei den Risikoscores HCT-CI und EBMT, welche vor der allogenen Stammzelltransplantation berechnet wurden, weder ein Zusammenhang zu einer erhöhten Mortalität noch zu einem Überlebensvorteil ($p = 0,3$ und $p = 0,4$) besteht. Darüber hinaus hatten der initial bei Aufnahme auf die ITS erhobene GCS ($p = 0,6$), der qSOFA ($p = 0,3$), der errechnete PICAT-Score sowie der Remissionsstatus vor der allogenen HSZT, die Wahl der Konditionierungstherapie und auch der angewendete Spendertyp sowie das Patientenalter keinen signifikanten Einfluss auf das Überleben der analysierten Patienten. Auch eine Nierenersatztherapie war in unserer Kohorte nicht mit einem signifikant kürzeren Überleben assoziiert ($p = 0,059$) (siehe Figur 1B der angehängten Publikation).

1.4 Diskussion

In dieser retrospektiven Datenanalyse wurden Patientendaten ausgewertet, die im Rahmen ihrer allogenen HSZT intensivstationär betreut werden mussten. Insgesamt erhielten in dem Zeitraum von Januar 2017 bis April 2021 in unserem Zentrum 169 Patienten eine allogene HSZT. Das Alter aller allogenen stammzelltransplantierter Patienten in dem untersuchten Zeitraum lag in unserem Zentrum im Median bei 59 Jahren (20 – 80). Im Vergleich mit anderen Studien liegt das mediane Alter dort bei Durchführung der allogenen HSZT zwischen 50 und 54 Jahren (Lueck et al., 2018; Michel et al., 2019). Im Vergleich der Anzahl aller allogenen stammzelltransplantierter Patienten aus unserem Zentrum mit anderen Zentren fällt auf, dass diese im Median bei deutlich mehr Patienten eine allogene HSZT durchführten. Die mediane Rate lag in der Universitätsklinik Köln im Zeitraum von 2014 bis 2020 bei 638 Patienten, was durchaus an der unterschiedlichen

Stationsgröße und der Größe des Zentrums liegen kann (Borrega et al, 2022). Insgesamt mussten von den 169 allogenen stammzelltransplantierten Patienten 26 % (n = 44) auf die ITS verlegt werden. In dieser Gruppe liegt das mediane Alter bei 63 Jahren, welches im Vergleich zu anderen Studien relativ hoch ist. In vergleichbaren Studien wurde das mediane Alter mit 51 Jahren beziehungsweise mit 59 Jahren angegeben (Borrega et al., 2022; Lueck et al., 2018). Zudem waren die Patienten in unserem Kollektiv mit einem medianen HCT-CI von 3 Punkten zusätzlich erheblich vorerkrankt. Zusammengefasst lässt sich unsere verhältnismäßig hohe Rate an intensivpflichtigen Patienten durch das im Vergleich zu anderen Studien deutlich höhere Patientenalter und die vermehrten Komorbiditäten unseres Kollektivs erklären.

Das 90-Tage-Überleben in unserer Studie liegt mit 50 % (n = 22) und das 1-Jahres-Überleben mit 27 % (n = 12) höher als in den veröffentlichten Daten bisheriger Studien. In neueren Veröffentlichungen schwankte das 1-Jahres-Überleben zwischen 16 und 33 % (Bayraktar et al., 2017; Borrega et al., 2022; Lueck et al., 2018; Mayer et al., 2017; Platon et al., 2016). In Anbetracht des deutlich höheren Alters von 63 Jahren im Median in unserer Studie sind die längeren Überlebensdaten unserer Studie umso bemerkenswerter. Die durchaus im Vergleich zu anderen Veröffentlichungen erhöhte Überlebenswahrscheinlichkeit in unserer Patientengruppe könnte auf die hämatologisch-onkologisch geführte Intensivstation zurückzuführen sein. Im Gegensatz zu vielen anderen Kliniken, die allogene HSZT-Patienten auf regulären rein anästhesiologisch geführten Intensivstationen betreuen, wurden unsere Patienten ausschließlich von Hämato-Onkologen mit Zusatzqualifikation internistische Intensivmedizin behandelt, welche außerdem über umfassende Expertise im Bereich der allogenen HSZT verfügen. Bei den invasiv beatmeten Patienten betrug das 90-Tage-Überleben 38 % (n = 13) und das 1-Jahres-Überleben 18 % (n = 6). Im Vergleich zu früheren Studien sind unsere Überlebensdaten bei invasiv beatmeten Patienten besser (Afessa et al., 1992, Faber-Langendoen et al., 1993). Dem gegenüberzustellen ist das 1-Jahres-Überleben bei beatmeten Patienten in anderen Veröffentlichungen, welches zwischen 5 und 11 % lag (Borrega et al., 2022; Lindgaard et al., 2016). Wenngleich unsere Rate an intubierten Patienten mit 77 % (n = 34) vergleichsweise hoch war (Borrega et al., 2022 56 %, Lindgaard et al., 2016 83 %), steht diesem ein adäquates 1-Jahres-Überleben in dieser Subgruppe mit 18 % gegenüber. In einer weiteren wissenschaftlichen Untersuchung

wurden Patienten mit einem medianen Alter von 48 Jahren ausgewertet. Das Ergebnis für das 90-Tage-Überleben von beatmeten Patienten nach allogener HSZT lag zwischen 16 und 34 % (Lengliné et al., 2015). Werden Patienten aus unserem Kollektiv mit Trachealkanülierung betrachtet, so ist festzustellen, dass eine Tracheotomie zu einer frühzeitigen und besseren Entwöhnung von der invasiven Beatmung führt und letztendlich zu einem signifikant besseren Gesamtüberleben ($p = 0,013$). Diese Ergebnisse stimmen mit Beobachtungen vorheriger Veröffentlichungen überein. Beispielsweise wurden ebenfalls günstigere Ergebnisse für Sars-Cov-2-Patienten bei maschineller Beatmung mit frühzeitiger Tracheotomie beschrieben (Tanaka et al., 2022).

Erhielten Patienten zwei oder mehr Katecholamine, hatten diese in unserer Studie ein signifikant schlechteres Überleben ($p = 0,03$). Ähnliche Ergebnisse wurden auch in anderen Veröffentlichungen beschrieben (Kew et al., 2006). Jedoch wurde in dieser Studie die Anzahl und Dosierung der Katecholamine nicht näher untersucht.

Bei einem einzelnen Patienten aus unserem Kollektiv wurde eine ECMO-Behandlung im Rahmen eines Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) durchgeführt. Dieser Patient überlebte den Intensivaufenthalt und lebt bis zum heutigen Tag. Seine Überlebenszeit beträgt zum Zeitpunkt der Datenauswertung > 1000 Tage. Die klassische Indikation für eine ECMO-Therapie ist die Behandlung eines schweren ARDS, welches unter maximaler invasiver Beatmung keine ausreichende Besserung zeigt. Bei unserem speziellen Patientenkollektiv kommt diese Art der Therapie jedoch aufgrund von Kontraindikationen, wie beispielsweise eine Immunsuppression mit unkontrolliertem Infekt und vor allem die Gefahr einer Blutungskomplikation sehr häufig nicht infrage. Grund ist die anhaltende, ausgeprägte und refraktäre Thrombozytopenie, wodurch das Risiko für das Auftreten einer tödlichen Hirnblutung oder anderen massiven Blutungen zu hoch wäre (Stecher et al., 2018).

Dennoch ist es in solch einer Situation unumgänglich, diese Patienten frühzeitig dem ECMO-Team vorzustellen, um den Fall interdisziplinär und umfassend besprechen zu können, da ein allogene stammzelltransplantierte Patient grundsätzlich als primär kurativ gilt. Bei diesen Patienten sollte primär eine Maximaltherapie durchgeführt werden, da die ECMO-Therapie im Einzelfall eine sinnvolle Option darstellen kann, wie der oben genannte Fall zeigt.

Die Überlebensrate von Patienten nach kardio-pulmonaler Reanimation ist weiterhin sehr gering. Unsere Daten zeigen, dass das Überleben in dieser Subgruppe bei 0 % lag. Dieses Ergebnis wird durch eine vergleichbare Studie bestätigt (Borrega et al., 2022).

Patienten nach einer allogenen Stammzelltransplantation erhalten für einen gewissen Zeitraum Immunsuppressiva, um eine Abstoßungsreaktion zu verhindern. Außerdem sind die Patienten zudem eine Zeitlang aplastisch (ca. 10 - 20 Tage) und haben deshalb ein sehr großes Risiko für eine Infektion mit einem fulminanten Verlauf bis hin zu einem septischen Schock. In unserer Patientenpopulation entwickelten 36 Patienten (82 %) im weiteren Verlauf eine Sepsis oder einen septischen Schock. Bei diesen Patienten betrug die 30-Tage-Mortalität 36 % und die 90-Tage-Mortalität 56 %. Ähnlich zu unseren Ergebnissen zeigte auch eine weitere Studie eine Mortalität von 56 % bei septischen Patienten nach allogener HSZT während des intensivstationären Aufenthaltes (Neumann et al., 2008). Zudem wurde bei septischen Patienten ohne Immunsuppression in einer anderen Studie eine 30-Tage-Mortalität von 27 % und eine 90-Tage-Mortalität von 39 % beschrieben (Bauer et al., 2021). Besonders schwierig ist bei diesem speziellen Patientenkollektiv die Abschätzung der Prognose. Genau aus diesem Grund wurde vor einiger Zeit der PICAT-Score eingeführt (Bayraktar et al., 2017). In unserer Studie zeigte der PICAT-Score keine Signifikanz ($p = 0,444$) in Bezug auf die Sterblichkeit. Unterstützt wird diese Aussage ferner auch in einer anderen Studie (Michel et al., 2019). Ein weiteres etabliertes Scoringssystem bei stammzelltransplantierten Patienten ist die Erhebung des HCT-CI-Scores zur Abschätzung der Überlebenswahrscheinlichkeit nach erfolgter allogener HSZT. Auch bei diesem Score konnte in unserer Datenauswertung kein signifikanter Zusammenhang nachgewiesen werden. Übereinstimmend dazu veröffentlichte eine andere Untersuchung in der Vergangenheit, dass es keinen Zusammenhang zwischen dem HCT-CI-Score und dem Überleben gibt (Borrega et al., 2022). Im Gegensatz dazu konnte in einer weiteren Studie eine Korrelation zwischen dem Gesamtüberleben und einem HCT-CI-Score ≥ 2 gezeigt werden (Bayraktar et al., 2013). Nach Untersuchung des APACHE-Scores oder des SOFA-Scores hatten diese Scoringssysteme bei unserem Patientenkollektiv eine signifikante Bedeutung für das Gesamtüberleben der Patienten. Ab einem Punktwert ≥ 20 im APACHE-Score ($p = 0,03$) und einem Punktwert ≥ 9 bei dem SOFA-Score ($p = 0,03$) konnte eine Mortalitätserhöhung gezeigt werden. Dieses Ergebnis wird durch andere Studien bestätigt

(Michel et al., 2019). Zudem fanden wir eine Korrelation zwischen der Mortalität und dem SAPS-II-Score ab einem Punktwert ≥ 60 ($p = 0,04$). Unterstützt wird dieses Ergebnis durch eine weitere Veröffentlichung, welche ebenfalls einen signifikanten Zusammenhang zwischen dem Überleben und dem SAPS-II-Score herausarbeiten konnte (Turki et al., 2019).

Zusammengefasst zeigen unsere Ergebnisse im Vergleich zu vergangenen Veröffentlichungen für allogene stammzelltransplantierte Patienten auf der Intensivstation eine bessere Prognose mit einer geringeren Mortalitätsrate. Trotz eines relativ hohen medianen Alters unseres Patientenkollektivs von 63 Jahren profitieren die Patienten von einer umfassenden, uneingeschränkten und rechtzeitigen Intensivtherapie mit einem verhältnismäßig guten Langzeitüberleben. Als gravierendste und lebensbedrohlichste Komplikation bei diesem speziellen Patientenkollektiv ist die Sepsis zu nennen. Relevant ist in diesem Zusammenhang einen frühzeitigen Kontakt zu einem erfahrenen Intensivmediziner und einem Hämato-Onkologen herzustellen. Zusätzlich erschwerend sind die nicht allgemeingültigen Kriterien für die Aufnahme auf die Intensivstation, da hier keine klar definierten Anforderungen existieren. Eine derartige Verlegung muss für jeden Patienten im Einzelfall diskutiert und abgewogen werden (Thiery et al., 2005). Der Einsatz von Scoringssystemen ist in diesem Zusammenhang sehr wichtig und von besonderer Bedeutung, um zunächst einen Überblick und eine Ersteinschätzung des Patienten zu erhalten und im Anschluss eine adäquate Therapie einleiten zu können.

Die einzelnen retrospektiv erhobenen Patientencharakteristika, wie Patientenalter, Komorbiditäten, angepasste Transplantationsverfahren sowie reduzierte Konditionierungstherapie und alternative Spendertransplantate, sind auch in Zukunft nicht zu vernachlässigen und haben eine große Bedeutung für die Behandlung (Lueck et al., 2021).

Diese Population spiegelt in gewisser Weise die epidemiologische Entwicklung in der westlichen Welt wider. Die Menschen haben eine zunehmend verlängerte Lebenserwartung und weisen vermehrt Komorbiditäten auf, sodass diese Patientengruppe für die Medizin von besonderem Interesse ist. Dies bestätigt die Wichtigkeit für Studien und Datenauswertungen bei älteren Patienten, um die Therapie gerade für dieses Kollektiv in Zukunft weiter verbessern zu können. Dabei ist vorrangig die Möglichkeit einer dosisreduzierten Konditionierungstherapie zu nennen,

wodurch für die Patienten eine geringere Organtoxizität resultiert. Zudem gibt es verbesserte supportive Therapieoptionen. Aufgrund des ansteigenden Patientenalters ist besonders das ältere Kollektiv von besonderem Interesse und eine Herausforderung der nächsten Jahre.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass allogene stammzelltransplantierte Patienten ein sehr gefährdetes und behandlungsintensives Patientenkollektiv sind, welche eine erfahrene, spezialisierte onkologische und intensivmedizinische Behandlung und Überwachung benötigen. Aufgrund ihrer anhaltenden eingeschränkten Prognose profitieren gerade diese Patienten von einer Behandlung durch ein für allogene Stammzelltransplantation qualifiziertes Zentrum. Aufgrund der sehr geringen Anzahl an Studienteilnehmern und der retrospektiven Datenanalyse aus einem einzelnen Zentrum Deutschlands hat diese Studie eine begrenzte Aussagekraft. Bisher gibt es nur wenige Studien und Datenauswertungen für allogene stammzelltransplantierte Patienten, bei denen frühzeitig eine intensivstationäre Behandlung erforderlich war. Es bedarf künftig weiterer größerer multizentrischer Studien, um mögliche Faktoren zur Prognoseabschätzung bei diesem speziellen Patientenkollektiv zu untersuchen.

1.5 Zusammenfassung

Diese Studie konnte hinsichtlich der Prognoseabschätzung eine signifikante Korrelation für den APACHE-II-Score ≥ 20 Punkte, den SAPS-II-Score ≥ 60 Punkte, den SOFA-Score ≥ 9 Punkte, die maschinelle Beatmung und den Einsatz von Vasopressoren bei allogenen stammzelltransplantierten Patienten auf der Intensivstation zeigen. Sämtliche Prädiktoren korrelieren mit einer schlechteren Prognose und sind mit einer signifikant erhöhten Mortalität assoziiert. Dennoch zeigen unsere Daten, dass die Prognose nach allogener HSZT auch bei fortgeschrittenem Patientenalter (Median von 63 Jahren) trotz Aufnahme auf der ITS und maschineller Beatmung besser ist, als noch bis vor einigen Jahren angenommen und diese Patienten ein akzeptables Langzeitüberleben aufweisen. Gerade dieses Patientenkollektiv profitiert von einer frühzeitigen intensivstationären Therapie in einem qualifizierten Zentrum. Das verbesserte Outcome hat vielfältige Gründe. Unter anderem wird das Überleben der Patienten durch die angepasste Konditionierungstherapie vor der allogenen HSZT, durch eine individuell angepasste intensivmedizinische Therapie sowie durch verbesserte antiinfektive

Therapiemöglichkeiten positiv beeinflusst. Trotz aller medizinischen Bemühungen und einer verbesserten medizinischen Therapie dieser Patienten bleibt die Sepsis eine lebensbedrohliche Komplikation für dieses Patientenkollektiv. Hier ist es von großer Bedeutung eine mögliche Organdysfunktion zeitnah zu erkennen. Dies verdeutlicht den Nutzen der frühzeitigen und regelmäßigen Anwendung verschiedener Scoringsysteme, wie der SOFA-Score, APACHE-II und SAPS-II Score, mit deren Hilfe eine präzisere Einschätzung der Prognose dieser Patienten gelingt.

1.6 Literaturverzeichnis der deutschen Zusammenfassung

Afessa B, Tefferi A, Hoagland HC, Letendre L, Peters SG. Outcome of recipients of bone marrow transplants who require intensive-care unit support. *Mayo Clin Proc.* 1992 Feb. 67: 117-122

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

Bauer M, Groesdonk HV, Preissing F, Dickmann P, Vogelmann T, Gerlach H. Sterblichkeit bei Sepsis und septischem Schock in Deutschland. Ergebnisse eines systematischen Reviews mit Metaanalyse [Mortality in sepsis and septic shock in Germany. Results of a systematic review and meta-analysis]. *Anaesthesist.* 2021 Aug. 70: 673-680

Bayraktar UD, Milton DR, Shpall EJ, Rondon G, Price KJ, Champlin RE, Nates JL. Prognostic Index for Critically Ill Allogeneic Transplantation Patients. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2017 Jun. 23: 991-996

Bayraktar UD, Nates JL. Intensive care outcomes in adult hematopoietic stem cell transplantation patients. *World J Clin Oncol.* 2016 Feb 10. 7: 98-105

Bayraktar UD, Shpall EJ, Liu P, Ciurea SO, Rondon G, de Lima M, Cardenas-Turanzas M, Price KJ, Champlin RE, Nates JL. Hematopoietic cell transplantation-specific comorbidity index predicts inpatient mortality and survival in patients who received allogeneic transplantation admitted to the intensive care unit. *J Clin Oncol.* 2013 Nov 20. 31: 4207-4214

Benz R, Schanz U, Maggiorini M, Seebach JD, Stussi G. Risk factors for ICU admission and ICU survival after allogeneic hematopoietic SCT. *Bone Marrow Transplant.* 2014 Jan. 49: 62-65

Beutel, G., Liebregts, T. & Böll, B. Mit einer Tumordiagnose auf der Intensivstation. *Innere Medizin* 64, 946–954 (2023)

Borrega GJ, Heger JM, Koehler P, Holtick U, Hallek M, Scheid C, Böll B, Shimabukuro-Vornhagen A, Kochanek M, Eichenauer DA. Allogeneic stem cell transplant recipients admitted to the intensive care unit during the peri-transplant period have unfavorable outcomes-results of a retrospective analysis from a German university hospital. *Ann Hematol.* 2022 Feb. 10: 389-395

Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis.* 1987. 40: 373-383

Faber-Langendoen K, Caplan AL, McGlave PB. Survival of adult bone marrow transplant patients receiving mechanical ventilation: a case for restricted use. *Bone Marrow Transplant.* 1993 Nov. 12: 501-507

Gratwohl A. The EBMT risk score. *Bone Marrow Transplant.* 2012 Jun. 47: 749-756

Gratwohl A, Pasquini MC, Aljurf M, Atsuta Y, Baldomero H, Foeken L, Gratwohl M, Bouzas LF, Confer D, Frauendorfer K, Gluckman E, Greinix H, Horowitz M, Iida M, Lipton J, Madrigal A, Mohty M, Noel L, Novitzky N, Nunez J, Oudshoorn M, Passweg J, van Rood J, Szer J, Blume K, Appelbaum FR, Kodaera Y, Niederwieser D; Worldwide Network for Blood and Marrow Transplantation (WBMT). One million haemopoietic stem-cell transplants: a retrospective observational study. *Lancet Haematol.* 2015 Mar. 2: 91-100

Kew AK, Couban S, Patrick W, Thompson K, White D. Outcome of hematopoietic stem cell transplant recipients admitted to the intensive care unit. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2006 Mar. 12: 301-305

Knaus WA, Zimmerman JE, Wagner DP, Draper EA, Lawrence DE. APACHE-acute physiology and chronic health evaluation: a physiologically based classification system. *Crit Care Med*. 1981 Aug. 9: 591-597

Lambden S, Laterre PF, Levy MM, Francois B. The SOFA score-development, utility and challenges of accurate assessment in clinical trials. *Crit Care*. 2019 Nov 27. 23: 374

Le Gall JR, Lemeshow S, Saulnier F. A new Simplified Acute Physiology Score (SAPS II) based on a European/North American multicenter study. *JAMA*. 1993 Dec 22-29. 270: 2957-2963

Lengliné E, Chevret S, Moreau AS, Pène F, Blot F, Bourhis JH, Buzyn A, Schlemmer B, Socié G, Azoulay E. Changes in intensive care for allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipients. *Bone Marrow Transplant*. 2015 Jun. 50: 840-845

Lindgaard SC, Nielsen J, Lindmark A, Sengeløv H. Prognosis of Allogeneic Haematopoietic Stem Cell Recipients Admitted to the Intensive Care Unit: A Retrospective, Single-Centre Study. *Acta Haematol*. 2016. 135: 72-78

Lueck C, Stadler M, Koenecke C, Hoeper MM, Dammann E, Schneider A, Kielstein JT, Ganser A, Eder M, Beutel G. Improved short- and long-term outcome of allogeneic stem cell recipients admitted to the intensive care unit: a retrospective longitudinal analysis of 942 patients. *Intensive Care Med*. 2018 Sep. 44: 1483-1492

Lueck, C., Beutel, G. Der Krebspatient auf der Intensivstation. *Med Klin Intensivmed Notfmed* 116, 104–110 (2021)

Mayer S, Pastores SM, Riedel E, Maloy M, Jakubowski AA. Short- and long-term outcomes of adult allogeneic hematopoietic stem cell transplant patients admitted to the intensive care unit in the peritransplant period. *Leuk Lymphoma*. 2017 Feb. 58: 382-390

Michel CS, Teschner D, Schmidtman I, Theobald M, Hauptrock B, Wagner-Drouet EM, Radsak MP. Prognostic factors and outcome of adult allogeneic hematopoietic stem cell transplantation patients admitted to intensive care unit during transplant hospitalization. *Sci Rep*. 2019 Dec 27. 9: 19911

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

Pène F, Aubron C, Azoulay E, Blot F, Thiéry G, Raynard B, Schlemmer B, Nitenberg G, Buzyn A, Arnaud P, Socié G, Mira JP. Outcome of critically ill allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation recipients: a reappraisal of indications for organ failure supports. *J Clin Oncol*. 2006 Feb 1. 24: 643-649

Pène F, Percheron S, Lemiale V, Viallon V, Claessens YE, Marqué S, Charpentier J, Angus DC, Cariou A, Chiche JD, Mira JP. Temporal changes in management and outcome of septic shock in patients with malignancies in the intensive care unit. *Crit Care Med*. 2008 Mar. 36: 690-696

Platon L, Amigues L, Ceballos P, Fegueux N, Daubin D, Besnard N, Larcher R, Landreau L, Agostini C, Machado S, Jonquet O, Klouche K. A reappraisal of ICU and long-term outcome of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation patients and reassessment of prognosis factors: results of a 5-year cohort study (2009-2013). *Bone Marrow Transplant*. 2016 Feb. 51: 256-261

Saillard C, Darmon M, Bisbal M, Sannini A, Chow-Chine L, Faucher M, Lengline E, Vey N, Blaise D, Azoulay E, Mokart D; on behalf the Groupe de Recherche en Réanimation Respiratoire du patient d'Onco-Hématologie (GRRR-OH). Critically ill allogeneic HSCT patients in the intensive care unit: a systematic review and meta-analysis of prognostic factors of mortality. *Bone Marrow Transplant*. 2018 Oct. 53: 1233-1241

Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, Bellomo R, Bernard GR, Chiche JD, Coopersmith CM, Hotchkiss RS, Levy MM, Marshall JC, Martin GS, Opal SM, Rubenfeld GD, van der Poll T, Vincent JL, Angus DC. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*. 2016 Feb 23. 315: 801-810

Sorrer ML, Maris MB, Storb R, Baron F, Sandmaier BM, Maloney DG, Storer B. Hematopoietic cell transplantation (HCT)-specific comorbidity index: a new tool for risk assessment before allogeneic HCT. *Blood*. 2005 Oct 15. 106: 2912-2919

Stecher SS, Beyer G, Goni E, Tischer J, Herold T, Schulz C, Op den Winkel M, Stemmler HJ, Lippl S. Extracorporeal Membrane Oxygenation in Predominantly Leuco- and Thrombocytopenic Haematologic/Oncologic Patients with Acute Respiratory Distress Syndrome - a Single-Centre Experience. *Oncol Res Treat*. 2018. 41: 539-543

Stecher SS, Stemmler HJ, Tischer J, von Bergwelt-Baildon M, Liebrechts T, Fraccaroli A. Der knochenmarktransplantierte Patient auf der Intensivstation [Bone marrow transplantation patients in the intensive care unit]. *Med Klin Intensivmed Notfmed*. 2021 Mar. 116: 111-120

Tanaka A, Uchiyama A, Kitamura T, Sakaguchi R, Komukai S, Enokidani Y, Koyama Y, Yoshida T, Iguchi N, Sobue T, Fujino Y. Association between tracheostomy and survival in patients with coronavirus disease 2019 who require prolonged mechanical ventilation for more than 14 days: A multicenter cohort study. *Auris Nasus Larynx*. 2023, April. 50: 276-284

Thiery G, Azoulay E, Darmon M, et al. Outcome of cancer patients considered for intensive care unit admission: a hospital-wide prospective study. *J Clin Oncol*. 2005. 23: 4406–4413

Torrecilla C, Cortés JL, Chamorro C, Rubio JJ, Galdos P, Dominguez de Villota E. Prognostic assessment of the acute complications of bone marrow transplantation requiring intensive therapy. *Intensive Care Med.* 1988. 14: 393-398

Turki, A.T., Lamm, W., Schmitt, C. et al. Platelet number and graft function predict intensive care survival in allogeneic stem cell transplantation patients. *Ann Hematol* 98, 491–500 (2019)

2. Veröffentlichungen

Dieser Publikationsdissertation liegt die folgende, unabhängig begutachtete Veröffentlichung zugrunde:

Serries M, Zenzen H, Heine M, Holderried T, Brossart P, Schwab K. Evaluation of factors associated with survival in allogeneic stem cell-transplanted patients admitted to the intensive care unit (ICU). Hematology. 2023 Dec;28(1):2256198. doi: 10.1080/16078454.2023.2256198. Epub 2023 Sep 22. PMID: 37737158.

<https://doi.org/10.1080/16078454.2023.2256198>

3. Erklärung zum Eigenanteil

Die Arbeit wurde in der Medizinischen Klinik III des Universitätsklinikum Bonn unter Betreuung von Prof. Dr. med. Peter Brossart durchgeführt.

Die Konzeption der Arbeit erfolgte in Zusammenarbeit mit Dr. med. Michael Serries, Oberarzt der CIO Intensivstation und Dr. med. Katjana Schwab, Oberärztin der Medizinischen Klinik III des Universitätsklinikum Bonn.

Die folgende Datenerhebung und anschließende Analysen wurden eigenständig von mir durchgeführt.

Das zur Auswertung verwendete Datenmaterial sowie die Berechnung der zahlreichen Scoringsysteme wurde eigenständig von mir generiert.

Die statistische Auswertung erfolgte nach Anleitung durch Dr. med. Michael Serries eigenständig durch mich. Die Interpretation der Datenanalyse erfolgte gemeinsam mit Dr. med. Michael Serries und Dr. med. Katjana Schwab.

Ich versichere, die Dissertationsschrift selbständig verfasst zu haben und keine weiteren als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel verwendet zu haben.

4. Danksagung

An dieser Stelle möchte ich allen beteiligten Personen meinen herzlichen Dank aussprechen, die mich in vielfältiger Weise bei der Anfertigung meiner Dissertation unterstützt haben.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. Peter Brossart, dem Direktor der medizinischen Klinik III am Universitätsklinikum Bonn für die fachliche Betreuung sowie die kontinuierliche Unterstützung.

Ein besonderer Dank gebührt auch Frau Dr. med. Katjana Schwab und Herrn Dr. med. Michael Serries für die ausgezeichnete Betreuung, die engagierte Begleitung und die wertvollen Anregungen bei der Durchführung dieser Arbeit.

Abschließend möchte ich meiner Familie und Freunden meinen tiefsten Dank aussprechen. Ohne ihre unermüdliche Geduld, ihr Verständnis und ihre liebevolle Unterstützung während meines gesamten Studiums wäre die Fertigstellung dieser Dissertation nicht möglich gewesen.