

Aus der Medizinischen Universitätsklinik und Poliklinik Tübingen
Abteilung Innere Medizin II
(Schwerpunkt: Hämatologie, Onkologie, Klinische Immunologie,
Rheumatologie)

**Chirurgische Herausforderungen bei Patienten mit
hämatologischen Systemerkrankungen**

**Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin**

**der Medizinischen Fakultät
der Eberhard Karls Universität
zu Tübingen**

vorgelegt von

Ohnemüller, Anne-Sophie Désirée

2021

Dekan: Professor Dr. B. Pichler

1. Berichterstatter: Professor Dr. S. Haen

2. Berichterstatter: Professor Dr. K. Welte

Tag der Disputation: 15.01.2021

Meinen Eltern

Ethikvoten

Dieses Projekt wurde im Vorfeld der lokalen Ethikkommission an der Medizinischen Fakultät der Eberhard Karls Universität und am Universitätsklinikum Tübingen zur juristischen und ethischen Beratung vorgelegt (Referenznummer: 686/2018BO2). Gegen die Durchführung des Projektes, sowie die Bearbeitung des Projektes durch die Verfasserin dieser Arbeit bestanden keine juristischen und/oder ethischen Bedenken.

Kooperationen

- Dr. med. Markus Löffler, Prof. Dr. med. Alfred Königsrainer
Universitätsklinik für Allgemeine, Viszeral- und Transplantationschirurgie
(Ärztlicher Direktor: Prof. Dr. med. Alfred Königsrainer)
- Dr. med. Christoph Faul, Prof. Dr. med. Wolfgang Bethge, Prof. Dr. med. Wichard Vogel, Prof. Dr. med. Robert Möhle
Medizinische Universitätsklinik, Abteilung II für Hämatologie, Onkologie, klinische Immunologie und Rheumatologie (Kommissarischer Ärztlicher Direktor: Prof. Dr. med. Wolfgang Bethge)
früher:
Medizinische Universitätsklinik, Abteilung II für Onkologie, Hämatologie, Immunologie, Rheumatologie und Pulmologie (Ärztlicher Direktor: Prof. Dr. med. Lothar Kanz)
- PD Dr. med. Jürgen Hetzel, Dr. med. Michael Böckeler, Dr. med. Maik Häntschel
Medizinische Universitätsklinik, Abteilung VIII für Medizinische Onkologie und Pneumologie (Ärztlicher Direktor: Prof. Dr. med. Lars Zender)
früher:
Medizinische Universitätsklinik, Abteilung II für Onkologie, Hämatologie, Immunologie, Rheumatologie und Pulmologie (Ärztlicher Direktor: Prof. Dr. med. Lothar Kanz)
- Prof. Dr. med. Martin Götz
Medizinische Universitätsklinik, Abteilung I für Gastroenterologie, Gastrointestinale Onkologie, Hepatologie, Infektiologie und Geriatrie
(Ärztlicher Direktor: Prof. Dr. med. Nisar Malek)

Inhaltsverzeichnis

1.	Einleitung.....	1
1.1	Allogene Stammzelltransplantation	1
1.1.1	Historischer Hintergrund der Stammzelltransplantation.....	1
1.1.2	Indikationen der allogenen Stammzelltransplantation	3
1.1.3	HLA-System	6
1.1.4	Spenderauswahl.....	7
1.1.5	Konditionierung.....	8
1.1.6	Engraftment und Immunregeneration	10
1.1.7	Komplikationen der allogenen Stammzelltransplantation	11
1.1.8	Graft versus Host Disease.....	13
1.2	Chirurgische Komplikationen.....	15
1.2.1	Überblick über interventionsbedingte Komplikationen	17
1.2.1.1	Blutungskomplikationen	17
1.2.1.2	Infektionen.....	18
1.2.2	Häufige chirurgische Interventionen bei stammzelltransplantierten Patienten.....	20
1.2.2.1	Portimplantation	20
1.2.2.2	Gastroskopie	23
1.2.2.3	Anlage einer PEG-Sonde.....	25
1.2.2.4	Appendektomie	27
1.2.2.5	Pansinusoperation	29
2.	Patienten und Methoden	31
2.1	Definitionen	31
2.1.1	Regeneration von Neutrophilen und Thrombozyten	31
2.1.2	Einteilung der akuten GvHD	32
2.1.3	Blutungsrisiko und Blutungskomplikation	32
2.1.4	Infektrisiko und Infektkomplikation.....	33
2.2	Statistische Auswertung	34
2.3	Darstellungen	35
3.	Theoretischer Hintergrund der Methoden.....	36
3.1	Median vs. Mittelwert.....	36

3.2	Häufigkeiten	36
3.3	Kaplan-Meier Regressionsanalyse	37
3.4	Hazard und Hazard Ratio	37
3.5	Cox-Regression.....	37
3.6	Kumulative Inzidenz	38
4.	Zielsetzung der Arbeit.....	39
5.	Ergebnisse	40
5.1	Patientencharakteristika	40
5.2	Transplantationscharakteristika	42
5.3	Verlauf nach allogener Stammzelltransplantation.....	45
5.4	Interventionen.....	48
5.5	Zeitpunkt der Intervention	57
5.6	Remissionsstatus bei Intervention	61
5.7	Blutungskomplikationen.....	66
5.8	Infektkomplikationen.....	68
5.9	Kasuistiken	70
5.9.1	Fall 1.....	70
5.9.2	Fall 2.....	71
5.9.3	Fall 3.....	72
5.9.4	Fall 4.....	73
5.10	Überlebensanalyse.....	74
5.10.1	Univariate Analysen des Überlebens	74
5.10.2	Subgruppenanalyse – Notfallindikation	77
5.10.3	Multivariate Analyse	79
6.	Diskussion	80
6.1	Risikofaktoren für das Gesamtüberleben	81
6.2	Therapeutische Optionen	86
6.3	Transplantassozierte Faktoren in der Entstehung interventionsbedürftiger Probleme.....	88
6.4	Limitationen dieser Arbeit	90
6.5	Globale Relevanz	91
7.	Zusammenfassung.....	92
8.	Ausblick.....	94
9.	Referenzen.....	95

10.	Abbildungsverzeichnis.....	108
11.	Tabellenverzeichnis.....	109
12.	Anhänge	110
13.	Veröffentlichungen.....	139
14.	Erklärung zum Eigenanteil.....	140
15.	Danksagung	141
	Lebenslauf.....	143

Abkürzungsverzeichnis

ACH	Allgemeinchirurgie
ALL	akute lymphatische Leukämie
AML	akute myeloische Leukämie
ASA	American Society of Anesthesiologists
ASGE	American Society for Gastrointestinal Endoscopy
ATG	Anti-Thymozyten-Globulin
BU	Busulfan
BWS	Brustwirbelsäule
CLL	chronisch lymphatische Leukämie
CML	chronisch myeloische Leukämie
CMV	Cytomegalievirus
CR	komplette Remission
CT	Computertomographie
CY	Cyclophosphamid
DFS	disease-free survival = krankheitsfreies Überleben
DJ	Doppel-J
DKMS	Deutsche Knochenmarkspenderdatei
DNA	deoxyribonucleic acid
ECMO	extrakorporale Membranoxygenierung
ERCP	endoskopisch retrograde Cholangiopankreatikographie
FLU	Fludarabin
G-CSF	Granulozyten-Kolonie-stimulierender Faktor
GI	gastrointestinal
GvHD	graft versus host disease = Transplantat gegen Wirt Reaktion
GvL	graft versus leukemia = Transplantat gegen Leukämie
GYN	Gynäkologie
HLA	human leukocyte antigen = humanes Leukozytenantigen
HNO	Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde
IFS	HLA-identischer fremder Spender

ISP	Immunsuppression
IVS	HLA-identischer verwandter Spender
KMP	Knochenmarkpunktion
LZ	Leukozyten
LZP	Leukozytopenie
MAC	myeloablative Konditionierung
MDS	myelodysplastisches Syndrom
MH	Morbus Hodgkin
MHC	major histocompatibility complex = Haupthistokompatibilitätskomplex
MKG	Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie
MM	Multiplres Myelom
MPN	myeloproliferative Neoplasien
MPS	myeloproliferatives Syndrom
MTX	Methotrexat
NC	Neurochirurgie
NHL	Non-Hodgkin Lymphom
NIFS	nicht-HLA-identischer fremder Spender
NIVS	nicht-HLA-identischer verwandter Spender
NIH	National Institutes of Health
NK-Zelle	natürliche Killerzelle
NMA	nicht-myeloablative Konditionierung
NRM	non-relapse mortality = nicht-Rezidiv-assoziierte Mortalität
OR	Orthopädie
OS	overall survival = Gesamtüberleben
OSG	oberes Sprunggelenk
PE	Probeentnahme
PEG	perkutane endoskopische Gastrostomie
PR	partielle Remission
RIC	reduced intensity conditioning = dosisreduzierte Konditionierung
SPDK	suprapubischer Dauerkatheter

SZT	Stammzelltransplantation
TBI	total body irradiation = Ganzkörperbestrahlung
THG	Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie
TUR	transurethrale Resektion
TZ	Thrombozyten
TZP	Thrombozytopenie
URO	Urologie
VAC	vacuum assisted closure = Vakuum-Versiegelungstherapie
VNUS	endovaskuläre Radiofrequenzablation
ZVK	zentraler Venenkatheter

1. Einleitung

1.1 Allogene Stammzelltransplantation

Die allogene hämatopoetische Stammzelltransplantation (SZT) hat sich im Laufe der vergangenen Jahrzehnte zu einem elementaren Therapieinstrument in der Behandlung zahlreicher benigner und maligner hämatologischer Systemerkrankungen entwickelt. Das Prinzip der allogenen SZT beruht auf dem Austausch des geschädigten blutbildenden Systems des Empfängers durch Stammzellen eines gesunden Spenders. Nach Ansiedlung der Stammzellen im Knochenmark des Empfängers ist schließlich wieder eine funktionierende Blutbildung mit regelrechter Proliferation und Differenzierung gewährleistet.¹

1.1.1 Historischer Hintergrund der Stammzelltransplantation

Die ersten Experimente dienten der Erforschung strahleninduzierter Knochenmarksschäden und wurden in den 1950er Jahren durchgeführt. Nachdem zunächst an Mäusen gezeigt werden konnte, dass die Übertragung von Knochenmark nach Hochdosisbestrahlung einen tödlichen Verlauf abwandte, erfolgte wenig später die erste Übertragung von Stammzellen beim Menschen.² Thomas et al. behandelten 1957 sechs Patienten mit einer Radiochemotherapie und anschließender Knochenmarksinfusion von gesunden Spendern.³ Aufgrund mangelnden Wissens über HLA-Kompatibilität (human leukocyte antigen) zwischen Spender und Empfänger kam es jedoch bei vier Patienten zur Abstoßung des Spenderknochenmarks, keiner der Patienten überlebte die ersten hundert Tage nach Transplantation.

Mit der Entwicklung erster Methoden zur HLA-Typisierung gelang schließlich 1969 einer Forschungsgruppe unter Thomas die erfolgversprechende Behandlung mehrerer an akuter Leukämie erkrankter Patienten durch Knochenmark ihrer HLA-identischen Geschwister.⁴ Zwar starb ein Großteil der Patienten innerhalb weniger Monate am Fortschreiten der Leukämie oder an

1. Einleitung

Komplikationen der Transplantation. Dazu zählten insbesondere durch die therapieinduzierte Panzytopenie verursachte Blutungskomplikationen sowie Infektionen mit schwerem Verlauf. Aber auch das Verständnis der immunologischen Prozesse nach Transplantation, welche für das Entstehen der als graft versus host disease (GvHD) bekannten Reaktion verantwortlich sind, musste erst etabliert werden, um derartige Komplikationen zu behandeln oder gar zu verhindern.⁵

Andererseits konnte in späteren Untersuchungen gezeigt werden, dass ein erfolgreiches „Anwachsen“ (Engraftment) des Transplantats eine immunologische Aktivität gegenüber den malignen Blutzellen des Empfängers mit sich brachte.⁶ Dieser als graft-versus-leukemia-Effekt (GvL) bezeichnete Vorgang machte es möglich, dass einige der von Thomas betreuten Patienten eine komplette Remission ihrer Leukämie erlebten und als geheilt bezeichnet werden konnten.⁴ Zusammen mit den verschiedenen Methoden zur vorbereitenden Knochenmarkablation, die unter dem Begriff der Konditionierungsbehandlung zusammengefasst werden, ist der GvL-Effekt ein essentieller Bestandteil der allogenen SZT.

Um die Ergebnisse und Überlebensraten nach Transplantation weiter zu verbessern, begann man einerseits, Patienten schon im frühen Krankheitsstadium Spenderknochenmark zu transplantieren. Andererseits wurden in den folgenden Jahren Methoden entwickelt, um die teils schwerwiegenden Komplikationen nach allogener SZT beherrschen zu können. So erkannte man die Rolle einer medikamentösen Immunsuppression in der Vorbeugung der GvHD und erzielte daneben wichtige Fortschritte in der antiinfektiösen, Transfusions- und Intensivmedizin.⁵ Im Jahr 1979 berichtete Thomas bereits von Heilungsraten von 50 % bei Patienten mit akuter myeloischer Leukämie.⁷

Für seine Errungenschaften auf dem Gebiet der Knochenmarktransplantation als potentiell kurativer Therapiemethode hämatologischer Erkrankungen erhielt Edward Donnall Thomas 1990 den Nobelpreis für Medizin.⁶

Ein weiterer Durchbruch konnte 1979 mit der Transplantation von Knochenmark eines HLA-identischen Fremdspenders erzielt werden.⁸ Die Möglichkeit der SZT mit Zellen eines nicht verwandten Spenders ging einher mit der Gründung von Knochenmarkdatenbanken zur Registrierung freiwilliger Spender. Die weltweit größte Spenderdatei DKMS mit Sitz in Tübingen enthält weltweit über 6 Millionen registrierte Knochenmark- und Stammzellspender.⁹ Dies erhöhte die Chancen, einen passenden Spender zu finden, um ein Vielfaches, sodass heutzutage allein in Europa jedes Jahr mehr als 40.000 Transplantationen durchgeführt werden.¹⁰

1.1.2 Indikationen der allogenen Stammzelltransplantation

Anfänglich war die allogene SZT lediglich vorgesehen zur Behandlung leukämischer Erkrankungen, die trotz anderer Therapien meist tödlich verlaufen waren. Zwar haben sich die zahlenmäßig wichtigsten Indikationen der SZT seither kaum verändert, sodass die akute myeloische Leukämie (AML) und die akute lymphatische Leukämie (ALL) auch heute die Hälfte aller allogenen SZT bedingen.^{11,12} Jedoch sind zahlreiche weitere Indikationen hinzugekommen, bei denen sich die allogene SZT als kurative Therapieoption etabliert hat. Neben myelodysplastischen Syndromen (MDS) und myeloproliferativen Neoplasien (MPN) sowie Lymphomen und dem Multiplen Myelom (MM) können auch nicht-maligne hämatologische Störungen wie die aplastische Anämie oder Thalassämien mit einer SZT therapiert werden. Auch bei erblichen Stoffwechselstörungen wie lysosomalen und peroxismalen Speicherkrankheiten findet die allogene SZT zunehmend Anwendung.¹³ Allerdings existieren hier deutliche altersabhängige Unterschiede in den Transplantationszahlen. So wird eine allogene SZT wesentlich häufiger bei jungen Patienten unter 20 Jahren durchgeführt. Dies ist damit zu erklären, dass viele dieser Stoffwechselkrankheiten wie die Mukopolysaccharidose Typ I lediglich im Kindes- und Jugendalter klinische Relevanz haben und eine therapeutische Intervention erforderlich machen.¹⁴

1. Einleitung

Daneben lassen sich heute auch einzelne solide Tumoren, darunter Weichteilsarkome und Mammakarzinome, mithilfe einer allogenen SZT behandeln. Diese in Erprobung befindlichen Ansätze könnten in Zukunft einen Umstieg von der Chemotherapie- auf die Immuntherapie-basierte Tumorbehandlung erlauben.¹⁵

Zugleich haben neue therapeutische Möglichkeiten auf medikamentöser Ebene die SZT bei einzelnen Krankheiten als relevante Behandlungsstrategie verdrängt. Die Einführung des Tyrosinkinase-Inhibitors Imatinib beispielsweise revolutionierte die Therapie der chronisch myeloischen Leukämie (CML), weshalb eine SZT vorrangig im akuten Blastenschub bzw. bei therapieresistenten Patienten zum Einsatz kommt.^{16,17}

Selbst bei den langjährigen Standardindikationen der allogenen SZT zeigt die Entwicklung der letzten Jahre eine vermehrt zurückhaltende Indikationsstellung in Abwägung der Risiken einer Transplantation. So wird diskutiert, ob Patienten in der ersten kompletten Remission einer AML tatsächlich von einer SZT profitieren, oder ob eine Transplantation erst nach einem Rezidiv und Verläufen mit Hochrisikokonstellationen sinnvoll ist.¹⁸ Beeinflusst werden derartige Entscheidungen zunehmend von neuen diagnostischen Instrumenten auf molekulargenetischer Ebene, welche individuelle prognostische Aussagen erlauben.¹⁹

Die wichtigsten Indikationen der allogenen hämatopoetischen SZT sind nachfolgend in Tabelle 1 aufgeführt.

1. Einleitung

Tabelle 1: Vereinfachte Übersicht über wichtige Indikationen der allogenen SZT
(modifiziert nach Passweg et al. ¹²)

maligne Erkrankungen	nicht-maligne Erkrankungen
akute myeloische Leukämie akute lymphatische Leukämie chronisch myeloische Leukämie myelodysplastische Syndrome myeloproliferative Syndrome lymphoproliferative Erkrankungen Non-Hodgkin-Lymphome Multiples Myelom Morbus Hodgkin chronisch lymphatische Leukämie	aplastische Anämie Thalassämia major Sichelzellanämie schwere kombinierte Immundefekte angeborene Stoffwechselkrankheiten Autoimmunkrankheiten
Solide Tumoren Weichteilsarkome Keimzelltumoren Brustkrebs Ewing-Sarkom Neuroblastom	

1.1.3 HLA-System

Der humane Haupthistokompatibilitätskomplex (MHC = major histocompatibility complex) stellt das antigenetische Repertoire dar, welches für die Abstoßung allogener Transplantate verantwortlich ist. Die Aufgabe dieser hochpolymorphen Zelloberflächenmarker besteht in der Präsentation von prozessierten Antigen-Peptiden, welche aus dem intrazellulären Abbau sowohl körpereigener als auch fremder Proteine stammen. Damit spielt der MHC eine entscheidende Rolle in der Regulation der Immunantwort. Die ursprüngliche Identifizierung der Antigene beim Menschen anhand von Alloantikörpern gegen Leukozyten erklärt die synonym verwendete Bezeichnung als HLA-System.^{20,21}

Die Expression der HLA-Moleküle erfolgt zunächst wie im Falle der Klasse I-Moleküle auf allen kernhaltigen Körperzellen. Zusätzlich exprimieren die sogenannten antigenpräsentierenden Zellen des Immunsystems wie B-Lymphozyten, Makrophagen und dendritische Zellen HLA-Moleküle der Klasse II. Die durch Klasse I-Moleküle präsentierten endogenen Antigene werden von T-Zell-Rezeptoren der CD8⁺ T-Lymphozyten erkannt, während der Komplex aus exogenen, im Proteasom prozessierten Peptiden und Klasse II-Molekülen die CD4⁺ T-Lymphozyten aktiviert.²²

Die Unterteilung in MHC-Klasse-I (HLA-A, HLA-B, HLA-C), MHC-Klasse-II (HLA-DR, HLA-DP, HLA-DQ) sowie MHC-Klasse-III (Komplementfaktoren C2, C4, Faktor B, Tumornekrosefaktor und andere Gene) -Moleküle erfolgt nach der Anordnung der entsprechenden Gene auf Chromosom 6.²⁰ Die in der weltweiten Bevölkerung vorkommenden Allele dieser Genloci weisen einen enormen Polymorphismus auf. Die hierdurch bedingte Diversität des HLA-Systems stellt eine große Herausforderung in der Suche nach einem HLA-kompatiblen Spender bei der hämatopoetischen SZT dar.²¹

1.1.4 Spenderauswahl

Die Vererbung der HLA-Haplotypen, d.h. der auf einem Chromosom kodierten Gene, folgt den Mendelschen Regeln. Daher erleichtert die Verfügbarkeit naher Angehöriger wie Eltern oder Geschwister die Spendersuche. Jedes Elternteil ist stets haploidentisch zu den Nachkommen, Geschwister teilen mit einer Wahrscheinlichkeit von 50% zumindest einen, zu 25% sogar beide von den Eltern vererbten Haplotypen.^{20,21}

In der klinischen Praxis hängt die Kompatibilität stark von der Untersuchungsmethode und der Anzahl der untersuchten Genloci des HLA-Systems ab. Ein durch Serotypisierung mittels spezifischer Antikörper als kompatibel getestetes Spender-Empfänger-Paar kann sich in der DNA-Typisierung auf Allelebene als inkompatibel erweisen. Das Ansprechen alloreaktiver T-Zellen selbst auf Allele, die sich lediglich in einer einzigen Aminosäure unterscheiden, macht eine hochauflösende Testung vor allogener SZT mit Fremdspender unbedingt erforderlich.²³

Die bei Familienspendern untersuchten Genloci beinhalten in der Regel HLA-A, HLA-B sowie HLA-DRB1, während bei Fremdspendern zusätzlich die Übereinstimmung in den Genloci HLA-C und HLA-DQB1 geprüft wird. Eine sogenannte 10/10-kompatible Situation ist mit dem größten Transplantationserfolg und längsten Gesamtüberleben assoziiert.²⁴ Aufgrund des bemerkenswerten Polymorphismus des HLA-Systems kann ein 10/10-kompatibler Spender jedoch nur für 50% der Patienten gefunden werden, ein 9/10-kompatibler Spender für weitere 20-30% aller Patienten.^{25,26}

Liegt lediglich eine Teilkompatibilität der HLA-Systeme von Spender und Empfänger vor, stellt dies einen Risikofaktor für Transplantatabstoßung, verkürztes Rezidiv-freies Überleben und die Entwicklung einer GvHD dar.²⁷ Die genauen Einflüsse der unterschiedlichen Genloci auf ungünstige Verläufe nach Transplantation sind Gegenstand zahlreicher Studien. So wird aktuell auch die Rolle von HLA-E, welches bisher in der Spendersuche unbeachtet blieb, und

1. Einleitung

dessen Interaktion mit natürlichen Killerzellen (NK-Zellen) auf das Entstehen einer akuten bzw. chronischen GvHD diskutiert.²⁸

1.1.5 Konditionierung

Die Konditionierungstherapie dient der Vorbereitung des Patienten auf die SZT und verfolgt im Wesentlichen drei Ziele: Die Elimination von malignen Zellen soll die Tumormasse vor Transplantation auf ein Minimum reduzieren. Des Weiteren muss bei allogener SZT das Immunsystem des Empfängers unterdrückt werden, um die Abstoßung der Spenderzellen zu verhindern.¹ Außerdem soll durch die Konditionierung genügend Platz im Knochenmark des Empfängers geschaffen werden, damit ein erfolgreiches Anwachsen der transplantierten Stammzellen gewährleistet werden kann.²⁹

Ein ebenfalls erwünschter Effekt ist eine Steigerung der gegen die Tumorzellen gerichteten Immunantwort. Dies geschieht durch eine regelrechte Überschwemmung antigenpräsentierender Zellen mit Tumorantigenen nach deren Freisetzung aus untergehenden Tumorzellen. Das wiederum hat eine Proliferation von T-Zellen zur Folge, welche verbliebene maligne Zellen angreifen.³⁰

Die verschiedenen Konditionierungstherapien differieren vorrangig in ihrer Intensität, welche durch die Dauer der pancytopenen Phase beschrieben werden kann.³¹ Man unterscheidet die myeloablative Konditionierung (MAC = myeloablative conditioning), die nicht-myeloablative Konditionierung (NMA), sowie die dosisreduzierte Konditionierung (RIC = reduced intensity conditioning) (Abbildung 1). Die Gabe von Chemotherapeutika wie Cyclophosphamid, Busulfan, Fludarabin oder Melphalan meist in Kombination mit Immunsuppressiva, z.B. Anti-Thymozyten-Globulin (ATG) oder Methotrexat (MTX), ist Grundbestandteil jeder Konditionierungstherapie. Je nach Grunderkrankung und angewandtem Regime kann zusätzlich eine Ganzkörperbestrahlung (TBI = total body irradiation) durchgeführt werden,

1. Einleitung

welche zugleich immunsuppressiv und myeloablativ wirkt und zudem für Chemotherapeutika unzugängliche Stellen erreicht.^{1,31}

Aufgrund ihrer abgeschwächten Intensität beruht die Wirkung dosisreduzierter Regime nicht auf einer radikalen Myeloablation und Zytoreduktion, sondern vielmehr auf der Transplantat-vermittelten Tumorbekämpfung und dem vormals erwähnten GvL-Effekt, verbunden mit einer ausreichenden Immunsuppression.³²

Die geringere Toxizität derartiger Konditionierungsbehandlungen hat die SZT auch älteren bzw. multimorbiden Patienten zugänglich gemacht, und bereits 2001 wurden 30% der Transplantationen mittels RIC durchgeführt.³³

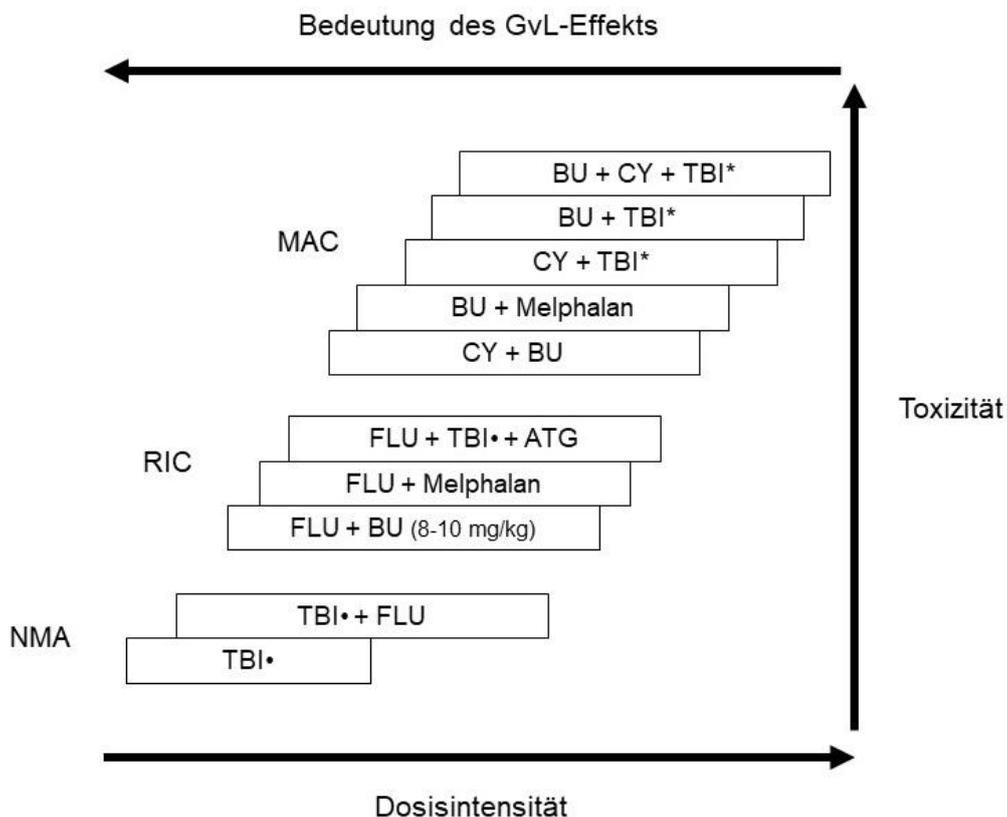


Abbildung 1: Übersicht der Konditionierungsregime (modifiziert nach Negrin et al. ³⁴)

Abkürzungen: ATG: Anti-Thymozyten-Globulin; BU: Busulfan; CY: Cyclophosphamid; FLU: Fludarabin; GvL: graft versus leukemia; MAC: myeloablative Konditionierung; NMA: nicht-myeloablative Konditionierung; RIC: reduced intensity conditioning; TBI: total body irradiation.

• "niedrigdosis" TBI (2 bis 4 Gray).

* "hochdosis" TBI (8 bis 13 Gray).

1.1.6 Engraftment und Immunregeneration

Das Anwachsen des Transplantats (Engraftment) ist Voraussetzung für die Wiederaufnahme der Hämatopoese und der Immunabwehr nach SZT. Definiert ist der Zeitpunkt des Engraftments als erster von zwei aufeinanderfolgenden Tagen, an dem die absolute Neutrophilenzahl im Blut $> 500/\mu\text{L}$ beträgt.³⁵

Wichtigster prädiktiver Faktor für die Dauer bis zum Engraftment ist die Anzahl transplanterter CD34^+ Zellen, welche sich je nach Stammzellquelle erheblich unterscheiden kann.³⁶ Während eine zu geringe Dosis CD34^+ Stammzellen in einem verzögerten oder sogar ausbleibendem Engraftment und schlimmstenfalls einer Abstoßung des Transplantats resultieren kann, ist eine hohe Dosis dieser Stammzellpopulation hingegen mit einer gesteigerten Inzidenz schwerer Fälle von chronischer GvHD assoziiert.^{37,38}

Ebenfalls abhängig von der Anzahl CD34^+ Zellen im Transplantat ist die Regeneration der Thrombozyten, welche im Allgemeinen zu einem späteren Zeitpunkt eintritt als der Anstieg der neutrophilen Granulozyten. Das Engraftment der Thrombozyten gilt bei einer gemessenen Zellzahl von $>20.000/\mu\text{L}$ Blut am ersten von drei Folgetagen als abgeschlossen.³⁹

Die Immunrekonstitution nach SZT kann in zwei Phasen unterteilt werden und betrifft insbesondere die T-Zellen der spezifischen Immunabwehr sowie die NK-Zellen als Teil der unspezifischen Immunantwort. Die erste sogenannte „Thymus-unabhängige“ Phase beinhaltet die Proliferation solcher T-Zellen, welche bereits auf spezifische Fremdantigene geprägt sind und sowohl von Spender als auch Empfänger stammen können. Folglich entsteht hier jedoch eine T-Zell-Population, deren Rezeptoren nur eine limitierte Auswahl von Antigenen erkennen können.⁴⁰ Daher kommt gerade in der frühen Erholungsphase den transplantierten NK-Zellen eine besondere Bedeutung zu. Deren rasche Vermehrung und die unspezifische Lysierung maligner oder virusinfizierter Zellen wie auch die Bekämpfung von Pilzinfektionen ohne vorherige Sensibilisierung gewährleistet einerseits einen effektiven GvL-Effekt, andererseits eine breite Infektabwehr.⁴¹

In der zweiten Phase setzt schließlich etwa 100 Tage nach SZT die Produktion neuer naiver T-Zellen im Thymus ein, deren Vorläufer die im Knochenmark neu angesiedelten Spenderzellen darstellen. Diese Thymus-abhängige Phase der Immunrekonstitution soll eine Expansion des T-Zell-Rezeptor-Repertoires bewirken. Die altersbedingte Thymusaplasie führt jedoch wegen des geringeren Rezeptor-Rearrangements bei älteren Patienten zu einem erhöhten Risiko für opportunistische Infektionen und Rezidive und wird durch eine gleichzeitige GvHD aggraviert.^{40,42}

Die Beschleunigung der immunologischen Regeneration konnte in einer Reihe von Studien mittels unterschiedlicher Methoden erzielt werden. Zu den vielversprechendsten Behandlungen zählen die Gabe von Zytokinen wie Interleukin-7 bzw. von spezifischen Wachstumsfaktoren sowie der Transfer genetisch oder anderweitig modifizierter NK-Zellen bzw. T-Zellen.^{42–45}

1.1.7 Komplikationen der allogenen Stammzelltransplantation

Die Toxizität der Konditionierungsbehandlung und die stark eingeschränkte immunologische Abwehrfähigkeit hat zur Folge, dass alle stammzelltransplantierten Patienten einem deutlich erhöhten Risiko für zahlreiche Komplikationen ausgesetzt sind. Zudem besteht die Gefahr eines Transplantatversagens oder eines im Verlauf auftretenden Rezidivs mit Fortschreiten der Grunderkrankung.

Die im Folgenden genannten toxischen, infektiösen und immunologischen Komplikationen lassen sich nach ihrem zeitlichen Auftreten in frühe und späte Komplikationen einteilen.

Die häufigsten toxisch bedingten Frühkomplikationen der allogenen SZT treten als Nebenwirkungen der Konditionierungstherapie auf und manifestieren sich zum Großteil im Gastrointestinaltrakt, an Leber, Lunge, Nieren, Herz, im peripheren Nervensystem sowie an Haut und Schleimhäuten. Sie beinhalten unter anderem Übelkeit und Erbrechen, Diarrhoe, Alopezie und Mukositis.⁴⁶

1. Einleitung

Ebenfalls zu den frühen Komplikationen toxischer Genese zählen Blutungs- bzw. thrombembolische Ereignisse oder entzündliche, zum Teil infektassoziierte Prozesse wie die hämorrhagische Zystitis, ein akutes Nierenversagen oder eine Kardiomyopathie, die hepatische Veno-okklusive Erkrankung und die thrombotische Mikroangiopathie, das Kapillarlecksyndrom, die diffuse alveoläre Hämorrhagie und das idiopathische Pneumonie-Syndrom.⁴⁶⁻⁵⁰

Mit der kontinuierlichen Verbesserung des Langzeit-Überlebens nach SZT steigt zugleich auch die Zahl der Patienten, deren langfristige Morbidität und Mortalität durch Spätkomplikationen erheblich beeinträchtigt ist. Diese treten in der Regel erst Monate nach Transplantation auf, können sich aber auch noch Jahrzehnte später in Form chronischer Organschädigung oder sekundärer Malignome manifestieren.⁵¹ Besonders der Einsatz einer TBI im Rahmen der Konditionierung geht mit einem erhöhten Risiko für Spätkomplikationen einher.⁵² Daneben zählt eine chronische GvHD und deren Behandlung aufgrund der resultierenden immunologischen Dysfunktion zu den bedeutendsten Risikofaktoren spät auftretender Komplikationen.⁵³

Nicht-maligne Spätkomplikationen können prinzipiell jedes Organ betreffen und verursachen in vielen Fällen endokrinologische Erkrankungen mit Beteiligung der Schilddrüse, pulmonale Komplikationen wie eine Bronchiolitis obliterans, neurologische Effekte wie eine Leukenzephalopathie und zerebelläre Ataxie oder die Entwicklung eines Katarakts.^{46,54}

Sekundärmalignome sind bei 5-10% der stammzelltransplantierten Patienten todesursächlich, weshalb dauerhafte Screeninguntersuchungen für dieses Kollektiv unbedingt empfehlenswert sind.⁵⁵

Eine weitere große Gefahr nach SZT stellen frühe und späte Infektionen dar, welche sich je nach Zeitpunkt und Abwehrlage des Patienten in ihrem Erregerspektrum unterscheiden. Während unmittelbar nach Transplantation bakterielle Infektionen überwiegen, kommt es nach abgeschlossenem Engraftment vermehrt zu Virusreaktivierungen (Cytomegalievirus (CMV),

Varizella-Zoster-Virus) und Pilzinfektionen (Aspergillus spp., Pneumocystis jirovecii) sowie Infektionen mit bekapselten Bakterien (Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae).^{40,52} Daher muss sowohl der prophylaktische wie auch therapeutische Ansatz entsprechend angepasst und kontinuierlich evaluiert werden.

1.1.8 Graft versus Host Disease

Mit der steigenden Anzahl HLA-inkompatibler bzw. fremder Spender nimmt auch die Inzidenz der GvHD bei stammzelltransplantierten Patienten zu und stellt heute eine der schwerwiegendsten Komplikationen sowohl in der Frühphase nach Transplantation als auch langfristig dar. 40-60% der Patienten entwickeln nach SZT eine GvHD, bei 15% der im Verlauf verstorbenen Patienten ist die GvHD die nachweisliche Todesursache.⁵⁶

Unterteilt wird die GvHD in eine akute und eine chronische Form, wobei sich die akute GvHD innerhalb der ersten 100 Tage nach Transplantation, die chronische GvHD erst später manifestiert.⁵⁷ Diese zeitliche Einteilung ist heutzutage jedoch größtenteils durch die klinische Bewertung des Befalls verschiedener Organe ersetzt.

Pathophysiologisch stellt die GvHD eine immunologische Reaktion der im Transplantat enthaltenen T-Zellen des Spenders auf die vom Empfänger exprimierten und als „fremd“ eingestuft HLA-Antigene dar. Die daraus resultierenden Entzündungsprozesse betreffen bei der akuten GvHD in erster Linie Haut, Leber und Gastrointestinaltrakt.⁵⁸ Die klinische Einteilung in die Schweregrade I-IV nach Glucksberg et al. erfolgt abhängig vom Grad der jeweiligen Beteiligung dieser Organsysteme.⁵⁹ Entscheidende Risikofaktoren für die Entwicklung einer akuten GvHD sind eine HLA-Inkompatibilität zwischen Spender und Empfänger, steigendes Patientenalter, die Intensität der Konditionierungstherapie und die Übertragung von Zellen eines weiblichen Spenders auf einen männlichen Empfänger.⁶⁰

1. Einleitung

Eine effektive GvHD-Prophylaxe ist gerade bei solchen Risikokonstellationen unabdingbar und besteht aus einer immunsuppressiven Therapie mit Kombination von Calcineurininhibitoren wie Ciclosporin oder Tacrolimus, Methotrexat, Mycophenolat und Prednisolon.⁶¹ Auch die Elimination von T-Zellen im Transplantat, beispielsweise durch die Gabe T-Zell-depletierender Antikörper wie ATG, ist heute eine oft eingesetzte Methode zur Vorbeugung einer akuten GvHD. Allerdings geht die T-Zell-Depletion einher mit einer erhöhten Inzidenz von Transplantatversagen oder -abstoßung, Rezidiven aufgrund des schwächeren GvL-Effekts und verzögerter Immunrekonstitution mit gesteigerter Infektanfälligkeit.⁶²

Die GvHD zählt zu den Hauptgründen für eine gesteigerte Morbidität und nicht-Rezidiv-assoziierte Mortalität (non-relapse mortality, NRM) nach SZT. Während die GvHD der Haut und der Leber nur selten ein operatives Management erfordern, können sich bei einer progressiv verlaufenden gastrointestinalen (GI) Form akute abdominale Symptome entwickeln, welche eine Notfalloperation erforderlich machen.⁶³

Zum klinischen Bild einer GI-GvHD gehören häufig Diarrhoe, krampfartige Bauchschmerzen und Blutungen, seltener Erbrechen oder ein paralytischer Ileus. Die Diagnose wird meist anhand einer endoskopisch gewonnenen Biopsie gestellt.⁶⁴ Gastrointestinale Infektionen (Cytomegalievirus, Adenovirus) sind oft schwer von einer akuten GI-GvHD zu unterscheiden und könnten sogar Auslöser für deren Entwicklung sein. Der Ausschluss einer infektiösen Genese sollte daher stets im Vorfeld operativer Überlegungen erfolgen.⁶³

Eine chirurgische Intervention sollte in Erwägung gezogen werden, wenn profuse Durchfälle mit >500 ml/Tag, Fieber, starke abdominale Schmerzen und anhaltende GI-Blutungen vorliegen. Bildgebende Methoden können zusätzlich helfen, potentiell operable Probleme zu identifizieren. Perforationen des Dün- und Dickdarms, Obstruktionen oder Blutungen sind typische intraoperative Befunde, wenngleich die Indikation zur Operation lediglich bei 2-8% der Patienten mit schwerer GI-GvHD tatsächlich gestellt wird.⁶³⁻⁶⁵

1. Einleitung

Der umstrittene Nutzen einer operativen Sanierung ist ein Grund dieser Zurückhaltung. So sprechen sich Jones et al. gegen eine chirurgische Resektion bei Patienten mit diffusen Blutungen des Dünndarms und gleichzeitig vorliegender Thrombozytopenie aus und empfehlen stattdessen ein endoskopisches Vorgehen.⁶⁶ Die begrenzte Studienlage erlaubt jedoch nach wie vor keine eindeutigen Empfehlungen, weshalb im Einzelfall eine gründliche Abwägung der Befunde von internistischer und chirurgischer Seite erfolgen muss.

1.2 Chirurgische Komplikationen

Die Durchführung einer allogenen SZT bedarf prinzipiell keines chirurgischen Eingriffs. Bei der am häufigsten angewandten Methode werden die zu transplantierenden CD34⁺ hämatopoetischen Stammzellen aus peripherem Blut gewonnen. Sowohl die Entnahme vom Spender als auch die Gabe beim Empfänger erfolgen über einen venösen Zugang. Um aber die Applikation der für die Konditionierung und die GvHD-Prophylaxe benötigten Medikamente sowie regelmäßige Blutentnahmen für den Patienten angenehmer zu gestalten, wird häufig im Vorfeld der Transplantation ein zentralvenöser Zugang in Form eines Hickman-Katheters oder zentralen Venenkatheters (ZVK) implantiert. Auch venöse Portsysteme kommen alltäglich zum Einsatz, ziehen aber im Falle einer Infektion einen zusätzlichen risikobehafteten Eingriff zur Entfernung nach sich.⁶⁷ Des Weiteren treten trotz Einhaltung strenger hygienischer Vorschriften im Umgang mit stammzelltransplantierten Patienten häufig Infektionen auf, welche zum Teil operativ behandelt werden müssen. Besonders in der frühen Phase der Panzytopenie nach SZT drohen lebensbedrohliche bakterielle, virale oder Pilzinfektionen. Neben der Neutropenie wird hierfür die Zerstörung von Schleimhautbarrieren verantwortlich gemacht.⁶⁸ Im Gegensatz dazu werden die meisten Infektionen, welche sich nach dem Engraftment manifestieren, durch die immunsuppressive Therapie, eine verzögerte Immunrekonstitution sowie durch

eine GvHD bedingt.⁶⁹ Beispielhaft sind hier als Krankheitsbilder invasive Aspergillosen, infektiöse Arthritiden oder eine Appendizitis zu nennen.

Hinzu kommt die Tatsache, dass Patienten, welche für eine allogene SZT in Frage kommen, mittlerweile einen deutlich höheren Altersdurchschnitt aufweisen als noch vor wenigen Jahrzehnten. Dies ist in erster Linie der Etablierung der oben besprochenen abgeschwächten Konditionierungsregime (RIC) zu verdanken, welche eine geringere Toxizität, ein schnelleres Engraftment und günstiges Gesamtüberleben ermöglichen.⁷⁰ Die mit steigendem Patientenalter einhergehenden Komorbiditäten erfordern jedoch unmittelbar um den Transplantationszeitpunkt chirurgische oder endoskopische Interventionen, welche gerade dann mit einem erhöhten Risiko für intra- und postoperative Komplikationen behaftet sind.

Es zeigt sich, dass chirurgische sowie endoskopisch-invasive Prozeduren auch bei solchen Patienten unumgänglich sind, die aufgrund ihrer hämatologischen Grunderkrankung und deren Therapie mittels allogener SZT ein beachtliches Risikoprofil aufweisen. Dieses ergibt sich zum einen aus der immunsuppressiven Therapie und einer oft mehrere Wochen andauernden Panzytopenie. Denn die Anzahl an neutrophilen Granulozyten und Thrombozyten korreliert nachweislich mit einer gesteigerten Infektanfälligkeit bzw. einem erhöhten Blutungsrisiko.^{71,72} Aber auch andere Faktoren wie eine akute GI-GvHD in Verbindung mit Organschädigungen, die Art der Konditionierung und das Krankheitsstadium des Patienten zum Zeitpunkt des Eingriffs beeinflussen das Risiko für Komplikationen.⁷³ Im Folgenden werden nun die zahlenmäßig bedeutendsten chirurgischen Komplikationen vorgestellt und anschließend gezielt auf ausgewählte chirurgische Krankheitsbilder bzw. operative Maßnahmen und damit verbundene Komplikationen eingegangen.

1.2.1 Überblick über interventionsbedingte Komplikationen

Zunächst können die wichtigsten Komplikationen, welche im Rahmen eines chirurgischen oder endoskopischen Eingriffs auftreten, unterteilt werden in Blutungskomplikationen und Infektionen.

1.2.1.1 Blutungskomplikationen

Interventions-assoziierte Blutungen beinhalten neben intraoperativ auftretenden Blutungsereignissen auch postoperative Nachblutungen oder Hämatome. Allerdings existieren keine standardisierten Methoden zur Erfassung und Bewertung von Blutungen. Die meisten klinischen Studien orientieren sich zwar am System der WHO, welches fünf Schweregrade von Blutungen vorgibt. Diese reichen von nicht vorhandener Blutung (Grad 0) über petechiale (Grad 1), geringe, aber klinisch signifikante Blutung (Grad 2) bis hin zu transfusionsbedürftigem (Grad 3) und vital gefährdendem Blutverlust (Grad 4).⁷⁴ Dennoch variiert die Einordnung in die jeweilige Kategorie aufgrund des großen Spielraums für subjektive Einflüsse und der unterschiedlichen Instruktion des bewertenden Personals enorm. Insbesondere die retrospektive Analyse stattgehabter Blutungsereignisse birgt ein großes Risiko für Verzerrungen, da Blutungen unter Umständen übersehen werden und nur schwerwiegendere Ereignisse dokumentiert sind.⁷⁵ Diese Schwierigkeit in der Einordnung und Klassifikation von Blutungen muss bei der vergleichenden Betrachtung von Studien zu Risikofaktoren und Behandlungsoptionen interventionsbedingter Blutungen stets bedacht werden.⁷⁶

Die kumulative Inzidenz von Blutungsereignissen im ersten Jahr nach SZT wird in unterschiedlichen Studien mit 15-20% angegeben.^{72,73} Dabei stellen Urogenital- und Gastrointestinaltrakt die häufigsten Lokalisationen für hämorrhagische Komplikationen dar, gefolgt von pulmonalen und zentralnervösen Blutungen. Die Einstufung von 15-52% der Ereignisse als

1. Einleitung

klinisch signifikant und damit therapiebedürftig verdeutlicht die Unterschiede in der Beurteilung von Blutungen. Es existieren bisher keine Daten zur Inzidenz von Blutungskomplikationen bei stammzelltransplantierten Patienten, welche direkt mit einer chirurgischen oder endoskopischen Intervention in Verbindung gebracht werden können.

Zu den Risikofaktoren, die mit dem Auftreten hämorrhagischer Komplikationen assoziiert sind, werden ein fortgeschrittenes Krankheitsstadium, myeloablative Konditionierungsregime, eine akute GvHD Grad III-IV, eine thrombotische Mikroangiopathie und eine Antikoagulationstherapie nach SZT gerechnet. Letztere ist, ebenso wie eine schwere Thrombozytopenie ($< 20.000/\mu\text{l}$) nach Tag 28, zudem ein Prädiktor für späte Blutungsereignisse mit mindestens einjährigem Abstand zur Transplantation. Außerdem nachgewiesen ist der negative Einfluss auf das Gesamtüberleben stammzelltransplantierte Patienten, welches beim Auftreten von Blutungskomplikationen auf 15 Monate verkürzt ist.⁷³

1.2.1.2 Infektionen

Für den stärksten Anstieg der Morbidität und NRM nach hämatopoetischer SZT sorgen Infektionen, welche durch unterschiedlichste Erreger hervorgerufen werden können. In der Phase zwischen Transplantation und Engraftment gelten Neutropenie und eine defekte Schleimhautbarriere als führende Risikofaktoren, während später intravaskulär liegende Katheter sowie die GvHD und deren immunsuppressive Therapie das Auftreten von Infektionen begünstigen.⁷⁷

Da die Patienten in den ersten drei Wochen nach Transplantation besonders vulnerabel gegenüber infektiösen Komplikationen sind, ist die Inzidenzdichte nosokomialer Infektionen bei stammzelltransplantierten Patienten mit 40 pro 1000 Tage in der neutropenen Phase vergleichsweise hoch.⁷¹ Dies liegt unter anderem an den diagnostischen Schwierigkeiten in der Erkennung der Infektionsursache und der Identifizierung der verantwortlichen Erreger. Die Tatsache, dass lediglich 30-40% der febrilen neutropenen Episoden

1. Einleitung

mikrobiologisch dokumentiert sind, spiegelt diese Hürden für eine rasche Diagnose und adäquate Therapie wider.⁷⁸ Die Verhinderung nosokomialer Infektionen sollte daher in der frühen Posttransplantationsphase an erster Stelle stehen.

Bakterielle Infektionen verursachen den Großteil aller infektiösen Geschehen und betreffen bis zu 70% der Patienten innerhalb des ersten Jahres nach SZT.⁶⁹ Aufgrund sich ausbreitender Antibiotikaresistenzen sind gramnegative Bakterien wie *Pseudomonas aeruginosa* und Enterokokken mittlerweile häufiger verantwortlich als grampositive Bakterien.⁷⁹ Die Inzidenz viraler Infektionen ist nahezu identisch mit der bakterieller Infektionen, folgt aber bezüglich des Erregerspektrums einem bestimmten chronologischen Muster.⁷⁷ Pilzinfektionen hingegen ereignen sich meist erst deutlich später und befallen mit 5-9% einen vergleichsweise kleinen Teil aller Patienten.^{69,71,80} Unter den invasiven Mykosen findet sich die invasive Aspergillose mit 81% am häufigsten, deutlich seltener sind eine invasive Candidiasis, Zygomycose oder Fusariose.⁸¹

Behandelt werden Infektionen zunächst konservativ mittels Antibiotika, Virustatika oder Fungiziden, müssen aber teilweise bei invasiven Geschehen mit Organbefall oder Manifestation an Haut oder Gelenken chirurgisch therapiert werden.^{77,82} Auch ein chirurgischer Eingriff birgt wiederum ein Infektionsrisiko, sowohl durch eine Kontamination und konsekutive Infektion der Operationswunde mit Haut- oder Umgebungskeimen als auch durch den Übertritt von Keime in die Blutbahn.

Obwohl gerade immunkompromittierte Patienten derartigen Risiken ausgesetzt sind, herrscht nach wie vor große Unsicherheit im perioperativen Management dieses Patientenkollektivs. Ein evidenzbasiertes Vorgehen ist hier aufgrund des Mangels an Beobachtungsstudien und kontrollierten Fallstudien nicht möglich.^{83,84} Nicht zuletzt wirken sich zahlreiche Einflussfaktoren, die durch den jeweiligen Patienten und den durchzuführenden Eingriff bestimmt werden, auf das Operationsrisiko aus. Die Anzahl an vorhandenen Komorbiditäten wie ein

Diabetes mellitus oder chronische pulmonale Erkrankungen und frühere Haut- oder Wundinfektionen einerseits sowie die Größe bzw. Lokalisation des Eingriffs und die Operationsdauer andererseits beeinflussen das perioperative Infektionsrisiko maßgeblich.^{84,85}

Es muss daher im Einzelfall entschieden werden, ob eine Antibiotikaprophylaxe sinnvoll und die Fortführung der immunsuppressiven Therapie verantwortbar ist.⁸⁶

1.2.2 Häufige chirurgische Interventionen bei stammzelltransplantierten Patienten

1.2.2.1 Portimplantation

Der Begriff Port bezeichnet in der Medizin ein subkutan implantiertes Kathetersystem, welches einen langfristigen Zugang, meist zum venösen System, ermöglicht. Das System besteht aus einer Portkammer, welche mit einer Silikonmembran verschlossen ist, sowie dem intravaskulär liegenden Katheter.⁸⁷

Die Implantation eines venösen Portsystems ist besonders für solche Patienten wertvoll, die über einen längeren Zeitraum einen sicheren Venenzugang benötigen. Gerade onkologische Patienten profitieren von einer Portanlage, da diese zum einen häufige periphere Venenpunktionen überflüssig macht, zum anderen eine hohe Lebensqualität durch erhaltene Bewegungsfreiheit und minimale Einschränkungen in den gewohnten Aktivitäten gewährleistet.⁸⁸

Zwar stellt die Chemotherapie die häufigste Indikation für eine Portanlage dar, dennoch existieren neben dem Einsatz in der Onkologie einige weitere Anwendungen wie die parenterale Ernährung, die Applikation einer Antibiose und anderer Medikamente, die Volumensubstitution oder die Blutentnahme zu diagnostischen Zwecken.⁸⁹

Der Eingriff, bei dem das Portsystem implantiert wird, kann ambulant oder stationär in Lokalanästhesie erfolgen. Neben der klassischen chirurgischen Methode, bei der das zu punktierende Gefäß freipräpariert wird, existieren die

1. Einleitung

Möglichkeiten der Direktpunktion anhand anatomischer Landmarken oder der ultraschallgestützten Punktion.⁹⁰

In jedem Fall sollten vor der Implantation stets die anatomischen Gegebenheiten mittels bildgebender Diagnostik überprüft werden, um Punktionskomplikationen, wie sie bei einer chirurgischen Blindpunktion auftreten können, zu vermeiden.⁹¹

Zu den Komplikationen, die beim Legen der Portanlage eintreten können, zählen arterielle Fehlpunktionen, Blutungen, Perforationen des Herzens oder großer Gefäße, Pneumothorax und Hämatothorax, Luftembolien oder kardiale Arrhythmien.⁸⁹ Die Häufigkeit derartiger Frühkomplikationen liegt in unterschiedlichen Studien zwischen 0,1 und 11,6%.^{87,92}

Obwohl Portsysteme im Vergleich zu peripheren Zugängen und zentralen Venenkathetern generell mit einem geringeren Langzeit-Risiko für Komplikationen verbunden sind, können auch hier katheterbedingte sowie vaskuläre Spätkomplikationen auftreten.

Den häufigsten Grund für eine vorzeitige Portexplantation stellen bei ca. 5% der Patienten katheterassoziierte Blutbahninfektionen dar.⁹³ Die höchsten Raten infektionsbedingter Explantationen zeigen sich bei hämatologischen Erkrankungen und beim Malabsorptions-Syndrom.⁹⁴ Es wird vermutet, dass dies bei den hämatologisch erkrankten Patienten einer bereits bestehenden Immunschwäche mit Neutropenie zuzuschreiben ist, welche durch die Chemotherapie aggraviert wird.⁹⁵ Die parenterale Ernährung beim Malabsorptions-Syndrom hingegen bietet einen optimalen Nährboden für Bakterien, weshalb auch hierin ein beachtlicher Risikofaktor für die Entwicklung einer Portkatheter-assoziierten systemischen Infektion liegt.⁹⁶

Es existiert eine Reihe weiterer Ursachen, die in einer Portkatheterdysfunktion resultieren, d.h. einer eingeschränkten oder gänzlich behinderten Portnutzung. Dazu gehören zum einen mechanische Schwierigkeiten wie die Kathetermigration und – diskonnektion oder der Katheterbruch. Letzterer kann

1. Einleitung

bei Leckage des Katheters schwere Nekrosen durch das ins umliegende Gewebe strömende Chemotherapeutikum auslösen.⁹⁷

Ebenfalls eine Dysfunktion des Portsystems nach sich ziehen thrombotische Ereignisse, die bei 14 % der Patienten eine Portexplantation notwendig machen.⁹⁴ Es wird zwischen bestehenden Thrombosen im Zugangsgefäß und katheterassoziierten Thrombosen an der Katheterspitze oder im Katheterlumen sowie Fibrinablagerungen am Katheter unterschieden.

Die Risikofaktoren für thrombotische Komplikationen sind vielfach untersucht und beinhalten neben vorbestehender Gefäßschädigung durch frühere Katheterimplantationen sowie Fehlplatzierung der Katheterspitze hauptsächlich maligne Tumorerkrankungen des zentralen Nervensystems, Pankreas, Uterus oder Ovars.⁹⁸ Außerdem steigt auch durch die Applikation von Chemotherapeutika die Thromboserate zusätzlich an.⁹⁹ Zu beachten ist schließlich noch die nachweislich starke Korrelation zwischen dem Auftreten katheterbedingter Thrombosen und Infektionen, die sich auf die Morbidität der Patienten negativ auswirkt.¹⁰⁰

Die häufigsten Komplikationen, die eine Portexplantation bedingen, sind in Abhängigkeit der jeweiligen Grunderkrankung in Tabelle 2 angeführt.

1. Einleitung

Tabelle 2: Gründe für komplikationsbedingte Portexplantation nach Grunderkrankung (modifiziert nach Teichgräber et al. ⁹⁴)

Grunderkrankung	Indikation für Portexplantation [in % aller Portexplantationen je Grunderkrankung]			
	katheterassoziierte systemische Infektion	katheterassoziierte Thrombose	Infektion der Porttasche	andere
hämatologische Erkrankungen	81,3	9,4	0,0	9,4
Malabsorption	81,8	18,2	0,0	0,0
Lungenkrebs	70,6	5,9	17,6	5,9
gastrointestinale Tumoren	67,5	16,9	3,9	11,7
Sarkome	65,2	17,4	0,0	17,3
Hirntumoren	50,0	20,0	10,0	20,0
gynäkologische Tumoren	46,7	20,0	13,3	20,0
Gesamt	69,4	14,5	4,7	11,4

1.2.2.2 Gastroskopie

Sehr häufig entwickeln Patienten in Folge der SZT aufgrund der damit verbundenen toxischen wie myelosupprimierenden Effekte gastrointestinale Symptome, welche einer weiteren diagnostischen Abklärung und eventuell therapeutischen Intervention bedürfen. Zu diesen Symptomen zählen beispielsweise gastrointestinale Blutungen, Dysphagie oder Odynophagie, Übelkeit, Erbrechen und Bauchschmerzen. Die Gastroskopie gilt hier als Mittel der Wahl in der Ursachensuche. Ebenfalls eine endoskopische Evaluierung erfordern außerdem der klinische Verdacht einer GvHD, einer Virusinfektion oder einer invasiven Pilzinfektion.¹⁰¹

1. Einleitung

Wie jeder invasive Eingriff ist auch die Endoskopie des oberen Magen-Darm-Traktes mit diversen Risiken verbunden. Neben kardiopulmonalen Nebenwirkungen infolge der Sedierung und Analgesie können Infektionen, Perforationen und Blutungen auftreten.¹⁰² Jedoch ist die Wahrscheinlichkeit, dass ein unerwünschtes Ereignis als Komplikation einer Gastroskopie eintritt, mit 0,001 - 0,5% sehr gering.^{103,104}

Anders verhält es sich jedoch, sobald gewisse patientenabhängige Risikofaktoren hinzukommen, welche ein gesteigertes endoskopisches Risiko vermuten lassen. An erster Stelle stehen hier Thrombozytopenie und Neutropenie, welche das Kollektiv stammzelltransplantierte Patienten kennzeichnen. Die mangelnde Studienlage verdeutlicht die Zurückhaltung in der Durchführung endoskopischer Prozeduren bei diesen Patienten.¹⁰⁵

Zur Einschätzung des Blutungsrisikos teilt die American Society for Gastrointestinal Endoscopy (ASGE) die verschiedenen Interventionen in wenig riskante und hoch riskante Eingriffe ein. Diagnostische Endoskopien gehen auch in Kombination mit Biopsieentnahmen mit einem geringen Risiko für Blutungen einher, während Polypektomien oder auch die Anlage einer perkutanen endoskopischen Gastrostomie-Sonde (PEG-Sonde) mit einem hohen Risiko behaftet sind.¹⁰⁶ Des Weiteren legt die ASGE eine Thrombozytenzahl von 20.000/ μ l als untere Schwelle für rein diagnostische Endoskopien des oberen GI-Traktes fest, Biopsien sollten dagegen nicht bei Thrombozytenzahlen unter 50.000/ μ l entnommen werden.¹⁰² Der Zusammenhang zwischen einer Thrombozytopenie $< 20.000/\mu$ l und dem vermehrten Auftreten von Blutungen und Hämatomen konnte in Untersuchungen nachgewiesen werden.^{107,108}

Patienten mit normalem Blutbild erleiden in 0,03 – 0,38% der Endoskopien eine Blutungskomplikation.^{109,110} Die Inzidenz von Blutungsereignissen bei endoskopischen Prozeduren an thrombozytopenen Patienten ist im Vergleich dazu mit 1,5% zwar leicht erhöht. Doch sind die auftretenden Blutungen meist

1. Einleitung

schwach und treten während der Untersuchung auf, sodass unmittelbar Maßnahmen zur Blutstillung ergriffen werden können.¹⁰⁵

Der Nutzen vorsorglicher Thrombozytentransfusionen ist nicht belegt, die Transfusion von Erythrozytenkonzentraten vor einer endoskopischen Intervention ist sogar mit einem höheren Risiko für Blutungsgeschehen assoziiert.¹⁰⁵

Infektiöse Komplikationen nach Gastroskopien weisen mit bis zu 19% der Eingriffe eine höhere Inzidenz als Blutungskomplikationen auf, zeigen aber nur sehr selten schwere Verläufe wie eine infektiöse Endokarditis.^{111,112} Es existieren keine einheitlichen Empfehlungen zur Gabe einer Antibiotikaprophylaxe. Diese erweist sich jedoch bei abwehrgeschwächten Patienten mit Neutrophilenzahlen < 500/µl als sinnvoll und sollte in Anbetracht des Erregerspektrums gramnegative Stäbchen sowie Anaerobier abdecken.¹⁰⁸

Folglich sollten weder die Thrombozytopenie noch die Neutropenie ein Hindernis für die Durchführung einer Gastroskopie darstellen. Die Endoskopie ermöglicht auch diesen Patienten wichtige diagnostische und therapeutische Maßnahmen, die ohne relevante Risikosteigerung erfolgen können.

1.2.2.3 Anlage einer PEG-Sonde

Die Notwendigkeit einer PEG-Sonde ergibt sich aus ähnlichen Problemen wie die im vorigen Kapitel besprochenen Gründe für eine Gastroskopie. Eine unzureichende Versorgung mit Kalorien und Nährstoffen verschlimmert gerade bei ohnehin geschwächten Patienten nach SZT die Abwehrlage und kann die neutropene Phase erheblich hinauszögern.¹¹³ Anders als früher vermutet geht man heute davon aus, dass eine enterale Ernährung in vielen Aspekten vorteilhaft gegenüber der totalen parenteralen Ernährung ist. So verspricht die enterale Ernährung nicht nur einen Erhalt der normalen Darmfunktion mit Resorption parenteral nicht verfügbarer Nährstoffe, sondern verringert auch das Infektionsrisiko durch die Aufrechterhaltung der immunologischen Funktionen

1. Einleitung

des Verdauungstrakts.¹¹⁴ Neben der supportiven Ernährungstherapie erlaubt eine PEG-Sonde zudem eine gastrale Dekompression bei Patienten mit fortgeschrittenen abdominalen Neoplasien und chronischer Obstruktion bzw. Ileus.¹¹⁵

Die sogenannte „Zug“-Technik nach Gauderer et al. ist eine sehr verbreitete Methode zur Anlage der PEG-Sonde. Dabei wird ein Faden über eine Nadel durch die Bauchwand in den Magen geführt und dort mit einer endoskopischen Biopsiezange gefasst. Nach retrograder Ausführung des Fadens durch Ösophagus und Mund des Patienten kann dann das externe Ende der Ernährungssonde am Faden fixiert werden und durch Ösophagus und Magen zurück durch die Bauchwand gezogen werden.^{116,117}

Obwohl die Platzierung einer PEG-Sonde als sicheres Verfahren gilt, können diverse Komplikationen auftreten, welche unterteilt werden in endoskopisch verursachte, PEG-Anlage-bedingte und späte Sonden- bzw. Wundpflege assoziierte Komplikationen. Im Hinblick auf das Patientenkollektiv nach SZT nennenswert sind hiervon insbesondere Blutungen und Infektionsgeschehen. Letztere reichen von lokalen Wundinfektionen mit Granulombildung bis hin zum absoluten Notfall einer nekrotisierenden Faszitis.^{115,117} Die Häufigkeit von Infektionen nach PEG-Platzierung ist mit nahezu 40% der Patienten enorm hoch, wobei ein Großteil dieser Fälle innerhalb von 15 Tagen nach PEG-Platzierung eine lokal oder systemisch mittels Antibiotika behandelbare Infektion entwickelt.^{118,119}

Kaur et al. konnten das Vorhandensein einer Neutropenie als eindeutigen Risikofaktor für infektiöse Komplikationen identifizieren und raten daher von der Anlage einer PEG-Sonde während der neutropenen Episode nach Transplantation ab.¹¹⁸ Als weitere mögliche Erklärung der hohen Infektionsraten kann das gesteigerte Risiko für nosokomiale und multiresistente bakterielle Infektionen gesehen werden, welches aus den langen stationären Behandlungszeiträumen stammzelltransplantiertter Patienten hervorgeht.¹¹⁸

Nichtsdestotrotz kann auch hier keine allgemeine Empfehlung ausgesprochen werden, sondern müssen Nutzen und Risiken der Intervention individuell für jeden Patienten gegeneinander abgewogen werden.

1.2.2.4 Appendektomie

Die Entzündung der Appendix vermiformis gilt als die häufigste Ursache eines akuten Abdomens. In Deutschland wird jährlich bei 135.000 Patienten die Indikation zur Appendektomie gestellt.¹²⁰

Zu den Risikofaktoren, die an der Entstehung einer akuten Appendizitis beteiligt sind, zählen neben Alter und ethnischer Zugehörigkeit auch das Geschlecht mit einer höheren Inzidenz bei männlichen Personen.¹²¹

Die Pathogenese der Appendizitis beruht in einer Vielzahl der Fälle auf einer Obstruktion des Appendixlumens. Hierbei können Kotsteine, Fremdkörper, Tumoren, lymphoide Hyperplasie oder Narbenstenosen ursächlich sein. Zudem begünstigen oftmals bakterielle oder virale Einflüsse das Inflammationsgeschehen.¹²²

Wegweisend in der Diagnosestellung ist in erster Linie eine gründliche Anamnese und körperliche Untersuchung mit richtiger Einordnung der Symptomatik und Beschwerden. Diese reichen von anfänglich unspezifischen Symptomen wie Appetitlosigkeit, Übelkeit oder Erbrechen, Fieber sowie kolikartigen epigastrischen oder periumbilikalen Schmerzen hin zu später in den rechten Unterbauch wandernden, kontinuierlichen Schmerzen.¹²³ Nicht selten jedoch kann diese klassische Symptomatik aus anatomischen oder auch altersbedingten Gründen erheblich abweichen. Besonders bei Kleinkindern und älteren Patienten ist häufig ein atypisches klinisches Bild anzutreffen.¹²⁴

Einen weiteren wichtigen Hinweis liefern die Laborparameter, wobei hier insbesondere das Vorliegen einer Leukozytose, ein erhöhtes C-reaktives Protein und andere Entzündungsparameter wegweisend sind.¹²⁵

Unentbehrlich zur Objektivierung der klinischen Befunde bei Verdacht auf eine Appendizitis sind heutzutage bildgebende Verfahren. Insbesondere die Anzahl

1. Einleitung

negativer Appendektomien wurde durch den Einsatz von Ultraschall und Computertomografie reduziert.¹²⁶ Andererseits konnte im Vergleich zur rein klinischen Befundung bisher kein Rückgang der Perforationsraten durch die Anwendung bildgebender Diagnostik verzeichnet werden.¹²⁷

Als Therapieoptionen steht grundsätzlich eine konservative antibiotische Behandlung oder die chirurgische Entfernung der Appendix zur Verfügung. Eine initial konservative Therapie erfordert bei 42% der Patienten im Verlauf operative Schritte, weshalb die beiden Maßnahmen meist kombiniert eingesetzt werden.¹²⁸ Die laparoskopische Appendektomie stellt mittlerweile die am häufigsten angewandte Operationstechnik dar.¹²⁹ Diese geht zwar mit einer erhöhten Inzidenz intraabdomineller Abszesse, längeren Operationszeiten und höheren Gesamtkosten einher, ist aber dank niedrigen Wundinfektionsraten, schneller Schmerzfreiheit und früher Wiederaufnahme normaler Aktivitäten der offenen Appendektomie in den meisten Fällen vorzuziehen.¹³⁰

Komplikationen im Rahmen einer Appendektomie treten mit einer Häufigkeit von rund 18% auf.¹³¹ Dabei stellen Wundinfektionen die häufigste Komplikation dar, gefolgt von persistierendem Ileus und postoperativer Pneumonie. Der prophylaktische Einsatz von Antibiotika kann das Auftreten von Wundinfektionen um den Faktor drei senken.¹³² Doch ein signifikanter Einfluss auf die Mortalität nach Appendektomie konnte für Wundinfektionen ohnehin nicht nachgewiesen werden. Anderes gilt für eine systemische Sepsis, Pneumonien, eine anhaltende Intubationspflichtigkeit oder Reintubation nach 48 Stunden, fortschreitende Niereninsuffizienz bzw. akutes Nierenversagen, cerebrovaskuläre Ereignisse, Myokardinfarkt oder Herzstillstand sowie eine Notwendigkeit zur Transfusion von mehr als vier Blutkonserven. Diese Komplikationen erhöhen die 30-Tage Mortalität nach chirurgischer Behandlung einer akuten Appendizitis teilweise auf über 30%.¹³³ Die Mortalität ist zudem von spezifischen präoperativ gegebenen, patientenabhängigen Risikofaktoren beeinflusst. Dazu zählen eine chronische Steroideinnahme, Gerinnungsstörungen bzw. erhöhter präoperativer Transfusionsbedarf, steigendes Patientenalter, eine aktive Pneumonie oder bekannte chronisch obstruktive Lungenerkrankung sowie ein insulinpflichtiger

Diabetes oder die Einordnung in die ASA-Klassen IV bzw. V (American Society of Anesthesiologists).¹³³

1.2.2.5 Pansinusoperation

Die Sinusitis ist ein Krankheitsbild, welches auch bei immunkompetenten Patienten regelmäßig beobachtet wird. Die Entzündung der Nasenhöhle und einer oder mehrerer Nasennebenhöhlen betrifft 5-15% der erwachsenen Bevölkerung.¹³⁴ Klinisch präsentiert sich eine Sinusitis durch nasale Obstruktion, Sekretfluss, Verlust des Geruchsinns oder faziale Schmerzen. Für die Diagnosestellung müssen zudem endoskopische oder radiologische Auffälligkeiten wie Nasenpolypen, Ödeme und Schleimhautveränderungen vorhanden sein.¹³⁵

Die Inzidenz einer Sinusitis bei Patienten nach allogener SZT liegt mit ca. 40% noch deutlich über derjenigen der Allgemeinbevölkerung. Dies kann wiederum durch die Immunsuppression im Rahmen der Transplantation und weitere typische Risikofaktoren dieses Kollektivs erklärt werden.¹³⁶ So konnte in mehreren Studien ein signifikanter Zusammenhang zwischen einer GvHD und rezidivierenden Sinusitiden festgestellt werden.^{136,137}

Aufgrund der Schwere der Komplikationen einer unbehandelten Sinusitis wie intraorbitaler und kranialer Infektionen sollte bei stammzelltransplantierten Patienten mit andauerndem Fieber immer an die Möglichkeit einer Sinusitis gedacht werden.¹³⁵ Da okkulte Verläufe nicht ausgeschlossen sind, sollten zudem weitere diagnostische Methoden herangezogen werden. Die endoskopische Untersuchung der Nasenhöhle erlaubt eine frühe ätiologische Differenzierung zwischen bakteriellen, viralen oder fungalen Sinusitiden, sodass rechtzeitig eine adäquate Therapie eingeleitet werden kann.¹³⁶ Der Einsatz der Computertomographie für die Diagnose der Sinusitis ist wegen der niedrigeren Sensitivität dieses Verfahrens umstritten, kann aber bereits vor Transplantation als Screeningmethode nützlich sowie prognostisch wertvoll sein.¹³⁸ Denn die

1. Einleitung

Behandlung radiologischer Auffälligkeiten der paranasalen Sinus vor SZT senkt das Risiko für die spätere Entwicklung einer Sinusitis. Sind Patienten schon vor Transplantation von einer manifesten Sinusitis betroffen, können durch medikamentöse oder chirurgische Interventionen erneut auftretende Sinusitiden nach SZT ebenfalls verhindert werden.¹³⁹

Die rasche Behandlung einer Sinusitis bei transplantierten Patienten ist essentiell und kann die längerfristige Gabe von Kortikosteroiden, Breitbandantibiotika und anderen Medikamenten beinhalten.^{134,140}

Bei Patienten, welche beispielsweise durch eine GvHD besonders gefährdet sind, sollte bei wiederholten Sinusitiden eine endoskopische Operation der Nasenhaupt- und Nebenhöhlen erwogen werden.¹³⁶ Ein chirurgischer Ansatz wird meist auch bei fungalen Sinusitiden bevorzugt, da diese mit einer hohen Mortalität assoziiert sind.¹⁴¹

Komplikationen der endoskopischen Pansinusoperation sind mit weniger als 1% zwar selten, doch benötigen 10-15% der Patienten aufgrund unvollständiger Resektion oder wiederaufflammender Entzündungsherde eine Revisionsoperation.^{140,142} Die engen anatomischen Verhältnisse bedingen bereits initial iatrogene Komplikationen wie Blutungen, orbitale Verletzungen, Liquorlecks oder Meningitiden.¹⁴³ Eine Veränderung der anatomischen Gegebenheiten und Vernarbungen im Operationsgebiet erklären des Weiteren das höhere Komplikationsrisiko einer zweiten Operation.¹⁴⁴

Die Ergebnisse mehrerer Analysen, die keinen Überlebensvorteil für stammzelltransplantierte Patienten durch ein chirurgisches Vorgehen feststellen konnten, stützen die Meinung vieler Autoren, dass eine alleinige medikamentöse Therapie bei diesen Patienten erstrebenswert sei.^{141,145} Liegen jedoch spezifische Indikationen vor wie eine GvHD oder invasive fungale Sinusitis, sollte die operative Sanierung in Betracht gezogen werden.¹³⁶

2. Patienten und Methoden

Das gesamte Studienkollektiv umfasste 764 Patienten, welche alle im Zeitraum vom 16.12.2004 bis zum 07.11.2014 in der Medizinischen Universitätsklinik Tübingen eine allogene Stammzelltransplantation erhalten hatten. Aus diesem Kollektiv wurden diejenigen Patienten selektiert, bei denen maximal 14 Tage vor bis beliebig lange nach der Stammzelltransplantation ein chirurgischer oder endoskopisch-invasiver Eingriff durchgeführt wurde. Somit konnten 380 Patienten (50%) identifiziert werden, die diesen Kriterien entsprachen. Hatte ein Patient im Beobachtungszeitraum mehrere allogene Stammzelltransplantationen erhalten, galt jeweils die zeitlich einer Intervention nächstgelegene Transplantation als relevant.

Die Daten wurden retrospektiv unter Durchsicht der internen Patientenakten des Universitätsklinikums Tübingen sowie externer ärztlicher Bericht erhoben.

2.1 Definitionen

2.1.1 Regeneration von Neutrophilen und Thrombozyten

Der erfolgreiche Verlauf einer Stammzelltransplantation zeigt sich in erster Linie im Blutbild in der Anzahl der neutrophilen Granulozyten sowie der Thrombozyten. Das Engraftment dieser beiden Zellreihen mit Erreichen eines bestimmten Wertes gibt Aufschluss über die Transplantatfunktion und das erfolgte Anwachsen im Knochenmark des Empfängers. Das Engraftment der neutrophilen Granulozyten wurde als abgeschlossen definiert, sobald die absolute Neutrophilen-Zahl mindestens 500/ μ l an zwei aufeinanderfolgenden Tagen betrug. Das Engraftment der Thrombozyten galt als beendet, wenn an drei Folgetagen ohne Transfusion ein Wert über 20.000/ μ l gemessen worden war. Als Datum des jeweiligen Engraftment wurde der erste dieser Tage festgelegt.

2.1.2 Einteilung der akuten GvHD

Als weiterer Parameter, der den Krankheitsverlauf nach allogener Stammzelltransplantation enorm beeinträchtigen kann, gilt das Auftreten einer akuten GvHD. In Anlehnung an die Glucksberg-Kriterien für die Einteilung der akuten GvHD in die Schweregrade I-IV wurde untersucht, in welcher Ausprägung eine akute GvHD bei einem Patienten aufgetreten war.⁵⁹ Aufgrund der Vielzahl von Überschneidungspunkten zwischen akuter und chronischer GvHD wurden daneben auch die Seattle Kriterien mit der Unterteilung in limitierten und schweren Krankheitsverlauf sowie die 2005 überarbeitete, auf die klinische Präsentation fokussierte Klassifikation der National Institutes of Health (NIH) herangezogen.^{146,147}

2.1.3 Blutungsrisiko und Blutungskomplikation

Die Beurteilung des Blutungsrisikos eines Patienten erfolgte durch Analyse der zum Interventionszeitpunkt aktuellen Laborwerte. Als erhöht wurde das Blutungsrisiko eingestuft, falls die Thrombozytenzahl $\leq 100.000/\mu\text{l}$ betrug.¹⁴⁸ Patienten mit Werten über $100.000/\mu\text{l}$ wurde kein erhöhtes Risiko für das Auftreten von Blutungen zugesprochen.

Als Blutungskomplikation wurden Ereignisse gewertet, welche explizit in Operations- bzw. Endoskopieberichten als solche dokumentiert waren. Dazu zählte die Beschreibung einer verstärkten Blutungsneigung mit intraoperativ auftretenden Sickerblutungen bis hin zu großen, interventionsbedürftigen Blutungen. Auch das postoperative Auftreten von Nachblutungen oder Hämatomen galt als Komplikation, sofern erneute Interventionen wie operative Blutstillung oder Hämatomausräumung nötig waren.

2.1.4 Infektrisiko und Infektkomplikation

Ebenfalls anhand klinikinterner Laborwerte wurde das Risiko für das Auftreten von Infektionen im Zuge eines Eingriffs eingeschätzt. Hier lag das Interesse hauptsächlich in der Zahl der Leukozyten sowie der neutrophilen Granulozyten als wichtiger Vertreter der weißen Blutzellen. Als infektgefährdet galten Patienten mit < 4000 Leukozyten/ μl bzw. < 1000 Neutrophilen/ μl Blut. Ergänzend wurde untersucht, ob die Patienten zum Zeitpunkt der Intervention eine medikamentöse Immunsuppression erhielten und daher eine erhöhte Infektanfälligkeit aufwiesen. In manchen Fällen wurde ein gesteigertes Infektionsrisiko (z.B. auch schon per se durch eine zeitgleich vorliegende Neutropenie) aufgrund einer bestehenden Infektion wie beispielsweise einer Pneumonie oder einer Urosepsis zum Zeitpunkt des Eingriffs konstatiert.

Die Definition infektiöser Komplikationen als Folge der Intervention beruhte auf der jeweiligen Verlaufs- und Pflegedokumentation. Trat eine Infektion innerhalb von 30 Tagen, oder nach Implantateinbringung innerhalb von einem Jahr nach dem Eingriff auf, und kam dieser klinisch als Ursache am ehesten in Frage, wurde das Ereignis als Infektkomplikation gewertet.¹⁴⁹ Therapeutische Konsequenzen wie das vorübergehende Absetzen der Immunsuppression oder eine antibiotische Behandlung waren keine Voraussetzungen für die Definition als infektiöse Komplikation.

Eine Abstufung wurde weder für das Blutungs- noch für das Infektionsrisiko vorgenommen. Somit wurden alle Patienten mit entsprechend erniedrigten Thrombozyten bzw. neutrophilen Granulozyten und weiteren möglichen Risikofaktoren in der statistischen Auswertung gleichbehandelt.

2.2 Statistische Auswertung

Für alle metrisch verteilten Eigenschaften (Alter, Dauer des Engraftment etc.) wurde als statistischer Lageparameter der Median verwendet. Für nominal bzw. ordinal skalierte Merkmale (Geschlecht, Diagnose, HLA-Kompatibilität etc.) wurden sowohl die absoluten als auch die relativen Häufigkeiten berechnet.

Die statistische Auswertung erfolgte mithilfe der SPSS Software Version 24 (2015, IBM, Armonk, New York, USA).

Das Gesamtüberleben (overall survival, OS) und das krankheitsfreie Überleben (disease-free survival, DFS) als Variablen der Überlebensanalyse wurden mittels der Kaplan-Meier Regressions-Analyse bestimmt. Definiert wurde das OS als Zeitspanne zwischen allogener SZT und Eintritt des Todes, ungeachtet der jeweiligen Todesursache, oder Datum des letzten Kontakts. Patienten, welche zum Zeitpunkt des letzten Kontakts nicht gestorben waren, wurden zensiert. Das DFS wurde berechnet als Zeitraum von Transplantation bis zum Wiederauftreten der Grunderkrankung, wobei hier ebenfalls diejenigen Patienten zensiert wurden, bei denen bis zum letzten Kontakt kein Rezidiv diagnostiziert worden war.

Mittels univariater Analysen wurden die statistischen Untersuchungen in Bezug auf einen Zusammenhang zwischen Überleben und prognostischem Faktor durchgeführt. Dazu wurden erneut mithilfe des Kaplan-Meier Schätzverfahrens die Überlebenszeitkurven der einzelnen Subgruppen mit den Wahrscheinlichkeitswerten zu den entsprechenden Zeitpunkten berechnet. Der Vergleich der Subgruppen hinsichtlich der Unterschiede in den jeweiligen Überlebenszeitkurven wurde mit dem Log-Rank-Test vorgenommen. Die Variablen, welche auf Signifikanz bezüglich OS und DFS geprüft wurden, waren Verwandtschaft zwischen Spender und Empfänger, Geschlechtsunterschied, Blutgruppenkompatibilität nach dem AB0-System, Haploidentität des Spenders, HLA-Kompatibilität, CMV-Kompatibilität, HLA-identischer verwandter Spender, Konditionierung mittels MAC gegenüber RIC, erhöhtes Blutungsrisiko, Blutungskomplikation, erhöhtes Infektionsrisiko, Infektkomplikation, das generelle Eintreten von Komplikationen bei einem Patienten im gesamten

2. Patienten und Methoden

Beobachtungszeitraum, Notfallindikation gegenüber elektiver Indikation eines Eingriffs sowie anschließende stationäre bzw. intensivstationäre Behandlung.

Diejenigen unabhängigen Variablen, die sich in der univariaten Analyse als signifikant erwiesen hatten ($p < 0,05$) oder von besonderem Interesse waren, wurden anschließend in einer multivariaten Analyse auf ihren Einfluss auf das Gesamtüberleben untersucht. Hierfür wurde das Cox-Regressions-Modell angewendet. In die multivariate Analyse einbezogen wurden Notfallindikation, Blutungsrisiko, Blutungskomplikation, Infektionsrisiko, Infektkomplikation, Gesamtkomplikationen und intensivstationäre Behandlung.

Auf eine multivariate Analyse der Variablen, die das DFS signifikant beeinflussen, wurde verzichtet, da die Auswirkungen einer chirurgischen oder endoskopischen Intervention auf den Remissionsstatus eines Patienten als gering erachtet wurden.

Alle p-Werte wurden beidseitig mit einem Signifikanzniveau von 0,05 angegeben und sind mit einem 95%-Konfidenzintervall berechnet.

2.3 Darstellungen

Die in dieser Arbeit vorhandenen Darstellungen wurden mithilfe der Programme Microsoft Excel und Microsoft Powerpoint (Microsoft Office Version 1809, 2018, Microsoft, Redmond, Washington, USA), GraphPad Prism (Version 8.0.1, 2018, GraphPad Software, San Diego, Kalifornien, USA) und SPSS (Version 24, 2015, IBM, Armonk, New York, USA). angefertigt.

Die graphische Codierung erfolgte in Grautönen. Darstellungen, welche mehr als fünf Kategorien beinhalten, wurden zur besseren Übersicht farbig gestaltet.

3. Theoretischer Hintergrund der Methoden

3.1 Median vs. Mittelwert

Die Verteilung der in dieser Studie untersuchten quantitativen Variablen wurde statistisch durch den Median ausgedrückt. Dieser bezeichnet den mittleren Wert, der eine Verteilung in zwei gleiche Hälften von kleineren und größeren Werten aufteilt. Im Gegensatz dazu bezeichnet der Mittelwert den Durchschnitt einer Verteilung und wird stark durch Werte, die von einer Normalverteilung abweichen, beeinflusst. Zur Beschreibung einer schiefen Verteilung wie im vorliegenden Datensatz ist der Median folglich besser geeignet, da trotz zahlreicher Ausreißer die zentrale Tendenz beibehalten wird.¹⁵⁰

3.2 Häufigkeiten

In der deskriptiven Statistik dienen Häufigkeiten als Maß für die Beschreibung bestimmter Ereignisse innerhalb eines Datensatzes. Man unterscheidet absolute, relative und kumulative Häufigkeiten. Die absolute Häufigkeit ergibt sich aus der Summe gleicher Merkmale oder Ereignisse in der Grundgesamtheit. Sie ist damit abhängig vom Umfang dieser Grundmenge und ist ungeeignet, um Teilmengen verschieden großer Grundmengen zu vergleichen. Hierfür verwendet man in der Statistik relative Häufigkeiten, die den Anteil der absoluten Häufigkeit eines Merkmals an der Gesamtzahl von Objekten eines Datensatzes beschreibt. Die kumulative Häufigkeit hingegen gibt die Summe aller absoluten oder relativen Häufigkeiten eines Merkmals von dessen kleinster Ausprägung bis zu einer bestimmten Grenze an.¹⁵¹ Sie kann daher nur für Merkmale berechnet werden, welche ordinal oder metrisch verteilt sind und ihrer Größe nach sortiert werden können.

3.3 Kaplan-Meier Regressionsanalyse

Das Kaplan-Meier Verfahren ist ein nicht-parametrisches Schätzverfahren der Überlebenswahrscheinlichkeit, bei dem das Versterben eines Patienten als Beobachtungsereignis gewertet wird. Es erlaubt also eine Aussage über die Wahrscheinlichkeit, dass ein Patient bis zum beobachteten Zeitpunkt überlebt hat. Ist ein Patient bis zum Beobachtungsende nicht verstorben oder muss ein Patient aufgrund fehlender Daten als lost-to-follow-up klassifiziert werden, wird dieser zum entsprechenden Beobachtungszeitpunkt zensiert.¹⁵²

Graphisch lässt sich die Überlebenszeit als Kaplan-Meier-Kurve darstellen. Dabei wird jeder Todeszeitpunkt als Sprung der Kurve nach unten gekennzeichnet. Zensierte Patienten sind durch einen senkrechten Strich markiert.

Eingeführt wurde die Methode 1958 von Edward L. Kaplan und Paul Meier.¹⁵³

3.4 Hazard und Hazard Ratio

Der Begriff Hazard bezeichnet kurzgefasst die momentane Sterberate einer Gruppe von Patienten. Die Hazard Ratio berechnet sich aus dem Quotienten der Hazards zweier Gruppen und zeigt, um wie viel sich die Sterberaten unterscheiden. Dabei ist eine Gruppe als Referenzgruppe anzusehen, deren Hazard 1 beträgt.¹⁵⁴

3.5 Cox-Regression

Die Cox-Regression ist ein semi-parametrisches Modell, mit deren Hilfe ein Schätzer beziffert werden kann, der den jeweiligen Einfluss mehrerer unabhängiger Variablen auf die Überlebenszeit beschreibt. Als Schätzer dient die Hazard Ratio. Bei der Cox-Regression wird angenommen, dass der Effekt der unabhängigen Variablen auf das Überleben zeitlich konstant ist. Diese Annahme

3. Theoretischer Hintergrund der Methoden

wird dann als erfüllt gesehen, wenn die Hazard Ratio der verschiedenen Gruppen über die Zeit proportional ist. Das heißt, dass das Ereignisrisiko bzw. das Hazard zu jedem Zeitpunkt unterschiedlich sein kann, über die Zeit der Beobachtung sind die Unterschiede in den Gruppen aber gleich.¹⁵⁴ Zwar werden bei dem Verfahren die exakten Zeitpunkte des Eintretens eines Ereignisses ignoriert, doch wirkt sich dies nur bei kleinen Stichproben auf die Effizienz der Schätzung aus.¹⁵⁵ Das Cox-Regressionsmodell erlaubt eine genauere Schätzung der Überlebenswahrscheinlichkeit als die Kaplan-Meier Regressionsanalyse.

3.6 Kumulative Inzidenz

Als kumulative Inzidenz wird die Häufigkeit von beobachteten Ereignissen wie Erkrankungen innerhalb einer Studienpopulation bezeichnet, bezogen auf einen definierten Zeitraum. Die initial gesunde Studienpopulation ist von Beginn an einem Risiko für eine spezifische Erkrankung ausgesetzt. Die kumulative Inzidenz kann demnach als epidemiologisches Maß für das Risiko eines Patienten angesehen werden, im Untersuchungszeitraum an der beobachteten Krankheit zu erkranken.¹⁵⁶

4. Zielsetzung der Arbeit

Mit zunehmender Bedeutung der allogenen hämatopoetischen SZT in der Therapie zahlreicher Erkrankungen steigt auch die Zahl der Patienten, welche aufgrund transplantationsbedingter Komplikationen oder anderer Komorbiditäten eine interventionelle endoskopische oder chirurgische Abklärung und Therapie benötigen.

Die Durchführung invasiver Eingriffe an einem Patientenkollektiv, welches infolge der Transplantation zum Teil schwerwiegende Risikofaktoren mit sich bringt, ist jedoch mit großer Unsicherheit und Zurückhaltung behaftet. Dies ist nicht zuletzt der mangelnden Studienlage auf diesem Gebiet geschuldet.

Ziel dieser Arbeit ist daher die Untersuchung der spezifischen Risikofaktoren stammzelltransplantierte Patienten im Rahmen endoskopischer und chirurgischer Eingriffe und deren Einfluss auf das Auftreten von Komplikationen sowie auf das Gesamtüberleben dieser Patienten.

Dabei soll ein besonderes Augenmerk auf Blutungs- und Infektionskomplikationen gelegt werden, da diese aufgrund der speziellen Risikokonstellation von Patienten nach SZT häufiger eintreten als in der Gesamtpopulation. Blutbild und Medikamente eines Patienten dienen hier einerseits als gute prädiktive Parameter, andererseits stehen verschiedene prophylaktische sowie therapeutische Optionen im Umgang mit derartigen Komplikationen zur Verfügung.

Durch die Darlegung der spezifischen, transplantationsbedingten Herausforderungen im Umgang mit solchen Patienten hinsichtlich chirurgischer und endoskopischer Interventionen soll nicht zuletzt auch die Abwägung einer invasiven gegenüber einer konservativen Behandlung erleichtert werden.

5. Ergebnisse

5.1 Patientencharakteristika

Von den untersuchten 380 Patienten waren 40% (n=151) weiblich und 60% (n=229) männlich. Das mediane Alter bei Erstdiagnose lag bei 50 Jahren, wobei der jüngste Patient 18 Jahre und der älteste Patient 76 Jahre alt waren. Zum Zeitpunkt der allogenen Stammzelltransplantation betrug das mediane Alter 52 Jahre.

12% (n=47) der Patienten hatten im Vorfeld der für diese Untersuchung relevanten Transplantation bereits eine, 3% (n=12) bereits zwei Stammzelltransplantationen erhalten. Bei 85% (n=321) der Patienten war die untersuchte allogene Stammzelltransplantation die erste durchgeführte Stammzelltransplantation.

Eine akute myeloische Leukämie war bei 47% (n=178) der Patienten vorzufinden und damit die häufigste zugrundeliegende hämatologische Erkrankung des untersuchten Kollektivs. Die mit 13% (n=51) zweitgrößte Gruppe von Patienten litt an einer akuten lymphatischen Leukämie. Des Weiteren waren Non-Hodgkin-Lymphome (n=39), myelodysplastische Syndrome (n=40), myeloproliferative Syndrome (n=25), Plasmozytome (n=18), chronisch myeloische (n=14) sowie chronisch lymphatische Leukämien (n=9), Hodgkin-Lymphome (n=4), Histiozytäre Sarkome (n=1) und Sklerodermie (n=1) als Grunderkrankungen vertreten, welche mittels einer allogenen Stammzelltransplantation therapiert werden sollten.

Eine Übersicht der genannten Charakteristika des untersuchten Patientenkollektivs bietet Tabelle 3.

5. Ergebnisse

Tabelle 3: Patientencharakteristika

Patienten	n = 380	100 %
weiblich	n = 151	40 %
männlich	n = 229	60 %
medianes Alter bei Erstdiagnose [Jahre]	50	18-76
medianes Alter bei SZT [Jahre]	52	18-76
aktuelle SZT als		
erste SZT	n = 321	85 %
zweite SZT	n = 47	12 %
dritte SZT	n = 12	3 %
Diagnosen		
ALL	n = 51	13 %
AML	n = 178	47 %
CML	n = 14	4 %
CLL	n = 9	2 %
MH	n = 4	1 %
MDS	n = 40	11 %
MPS	n = 25	7 %
NHL	n = 39	10 %
Plasmozytom	n = 18	5 %
Histiozytäres Sarkom	n = 1	0,3 %
Sklerodermie	n = 1	0,3 %

Abkürzungen: ALL: akute lymphatische Leukämie; AML: akute myeloische Leukämie; CLL: chronisch lymphatische Leukämie; CML: chronisch myeloische Leukämie; MDS: myelodysplastisches Syndrom; MH: Morbus Hodgkin; MPS: myeloproliferatives Syndrom; NHL: Non-Hodgkin Lymphom.

Prozentangaben bezogen auf gesamtes Studienkollektiv (n=380).

5.2 Transplantationscharakteristika

Hinsichtlich der Transplantationscharakteristika wurden zum einen die Daten der Transplantatspender erfasst und auf Übereinstimmung mit dem jeweiligen Transplantatempfänger in diversen Merkmalen wie Geschlecht, Blutgruppe, HLA-Kompatibilität und CMV-Status überprüft. Hier ergaben sich übereinstimmende Merkmale in mehr als 50 % der Transplantationen bei Geschlecht (n=222, 58%), HLA-Typ (n=273, 72%) sowie CMV-Status (n=252, 66%). Im Gegensatz dazu entsprach die Blutgruppe nach dem ABO-System nur bei 44% (n=168) der Patienten der Blutgruppe des Spenders.

Von den untersuchten 380 allogenen Stammzelltransplantationen erfolgte in 31% (n=117) der Fälle die Transplantation zwischen einem verwandten Spender und Empfänger. Von diesen wiesen außerdem 7% (n=28) der Gesamtkohorte haploidentische HLA-Merkmale zu ihrem verwandten Spender auf.

Zum anderen wurde bei der Analyse der Transplantationscharakteristika zwischen der Herkunft der transplantierten Stammzellen aus peripherem Blut oder Knochenmark unterschieden, wobei mit 357 Transplantaten 94% aus peripherem Blut gewonnen worden waren. Die Berechnung des Medians der jeweils transplantierten CD34⁺ Zellen ergab für die aus peripherem Blut stammenden Transplantate einen Wert von 7×10^6 CD34⁺ Zellen je Kilogramm Körpergewicht des Empfängers. Der Median der aus Knochenmark gewonnenen Transplantate entsprach einer Zellzahl von 2×10^6 CD34⁺ Zellen je Kilogramm Körpergewicht des Empfängers.

Die Betrachtung der Konditionierungsregime zeigte, dass 58 % (n=221) der Patienten mittels RIC behandelt wurden, die restlichen 42% (n=159) erhielten dagegen eine MAC. Zudem wurde die chemotherapeutische Konditionierungsbehandlung bei 44% (n=168) der Patienten durch eine TBI ergänzt.

Das gängigste Therapieregime der dosisreduzierten, nicht-myeloablativen Konditionierung bestand aus der Gabe von Fludarabin in Kombination mit einer

5. Ergebnisse

niedrig dosierten Ganzkörperbestrahlung (n=53, 14%). Das therapeutische Vorgehen der myeloablativen Regime war dagegen weniger einheitlich mit häufigem Einsatz von Cyclophosphamid und anschließender Bestrahlung (n=74, 19%) oder einer Kombination aus Cyclophosphamid und Busulfan (n=47, 12%).

Die medikamentöse Immunsuppression wurde ebenfalls in die Untersuchung miteinbezogen. Relevant war hier insbesondere die Verwendung der Medikamente ATG und MTX. Mit einer Gesamtzahl von 223 Patienten erhielten 59% des Studienkollektivs eine Immunsuppression unter ATG. 42% der 380 Patienten und dementsprechend 158 Transplantatempfänger wurden mittels MTX immunsupprimiert. Auch hier kam eine gleichzeitige Anwendung von ATG und MTX bei einem Patienten in einigen Fällen vor (n=112, 29%).

Die untersuchten Transplantationscharakteristika sind im Folgenden in Tabelle 4 anschaulich dargestellt.

Tabelle 4: Transplantationscharakteristika

Blutgruppe		
A	n = 161	42%
B	n = 54	14%
AB	n = 14	4%
0	n = 151	40%
AB0 – Übereinstimmung	n = 168	44%
AB0 – keine Übereinstimmung	n = 212	56%
Verwandschaft		
verwandt	n = 117	31%
nicht verwandt	n = 263	69%
Geschlecht		
Übereinstimmung	n = 222	58%
keine Übereinstimmung	n = 158	42%
CMV		
Übereinstimmung	n = 252	66%
keine Übereinstimmung	n = 128	34%

5. Ergebnisse

Tabelle 4 (fortgesetzt): Transplantationscharakteristika

HLA-Status		
HLA identisch	n = 273	72%
haploidentisch	n = 28	7%
IVS	n = 115	30%
NIVS	n = 2	1%
IFS	n = 158	41%
NIFS	n = 105	28%
Konditionierung		
MAC	n = 159	42%
RIC	n = 221	58%
TBI	n = 168	44%
Busulfan	n = 120	32%
Cyclophosphamid	n = 134	35%
Fludarabin	n = 218	57%
Fludarabin + TBI	n = 53	14%
Cyclophosphamid + TBI	n = 74	19%
Cyclophosphamid + Busulfan	n = 47	12%
GvHD-Prophylaxe		
ATG	n = 223	59%
MTX	n = 158	42%
ATG + MTX	n = 112	29%

Abkürzungen: ATG: Anti-Thymozyten-Globulin; CMV: Cytomegalievirus; GvHD: graft versus host disease; HLA: humanes Leukozytenantigen; IFS: HLA-identischer fremder Spender; IVS: HLA-identischer verwandter Spender; MAC: myeloablative Konditionierung; MTX: Methotrexat; NIFS: nicht-HLA-identischer fremder Spender; NIVS: nicht-HLA-identischer verwandter Spender; RIC: reduced intensity conditioning = dosisreduzierte Konditionierung; TBI: total body irradiation = Ganzkörperbestrahlung.

Prozentangaben bezogen auf gesamtes Studienkollektiv (n=380).

5.3 Verlauf nach allogener Stammzelltransplantation

Eine Zusammenstellung der jeweils im weiteren Verlauf nach SZT eines Patienten erfassten Parameter findet sich in Tabelle 5 auf Seite 47.

Die mediane Zeit bis zum Engraftment der neutrophilen Granulozyten betrug 18 Tage. Das Engraftment der Thrombozyten war im Median nach 17 Tagen erreicht. Allerdings schwankte die Dauer der Regeneration beider Zellreihen im Vergleich der einzelnen Patienten untereinander zwischen 0 und 76 Tagen bei den Neutrophilen bzw. 0 und 486 Tagen bei den Thrombozyten.

Die Analyse der Inzidenz einer akuten GvHD ergab bei 23% (n=88) der insgesamt 380 Patienten eine akute GvHD Grad I. Eine akute GvHD des Schweregrades II trat bei 11% (n=41) der Patienten auf, die Schweregrade III und IV wurden lediglich bei 3% (n=11) bzw. 1% (n=5) der Patienten nachgewiesen. Mit 62% (n= 235) überwog jedoch der Anteil der Patienten, die keine akute GvHD entwickelten.

Auch der langfristige Verlauf nach allogener SZT wurde beurteilt. Der mediane Beobachtungszeitraum zwischen Transplantationsdatum und Datum des letzten Kontakts umfasste 41 Monate, wobei auch hier in der Einzelbetrachtung der Patienten Schwankungen zwischen minimal 2 Tagen und maximal 143 Monaten vorhanden waren. Im Anschluss daran wurde der Status der Patienten bei ihrem letzten klinischen Kontakt bestimmt und zwischen kompletter Remission (n=199, 52%), partieller Remission (n=7, 2%), Progress der Grunderkrankung (n=19, 5%) und Tod (n=155, 41%) differenziert.

Weiter konnten 126 Patienten (33%) identifiziert werden, bei denen in der Zeit zwischen SZT und letztem Kontakt ein Rezidiv der hämatologischen Erkrankung aufgetreten war. Die mediane Zeit bis zum Auftreten des Rezidivs ließ sich auf 262 Tage bestimmen. Die Dauer des Rezidiv-freien Überlebens schwankte zwischen 23 und 1838 Tagen.

5. Ergebnisse

Unter den Patienten, die beim letzten Kontakt verstorben waren, konnte als Todesursache in 15% (n=24) der Fälle eine GvHD festgestellt werden, 30% (n=46) der Patienten verstarben an einer Infektion, bei 48% (n=74) war ein Rezidiv ihrer Grunderkrankung todesursächlich und bei weiteren 7% (n=11) führten verschiedene andere Ursachen zum Tod. War zum Zeitpunkt des Todes ein Rezidiv der hämatologischen Erkrankung nachgewiesen, galt dieses auch dann als Todesursache, wenn ein Patient an einem akuten Ereignis wie einer Infektion verstarb.

Abbildung 2 zeigt die kumulative Inzidenz der Todesfälle des gesamten Studienkollektivs innerhalb der ersten 60 Monate nach der jeweils letzten SZT eines Patienten.

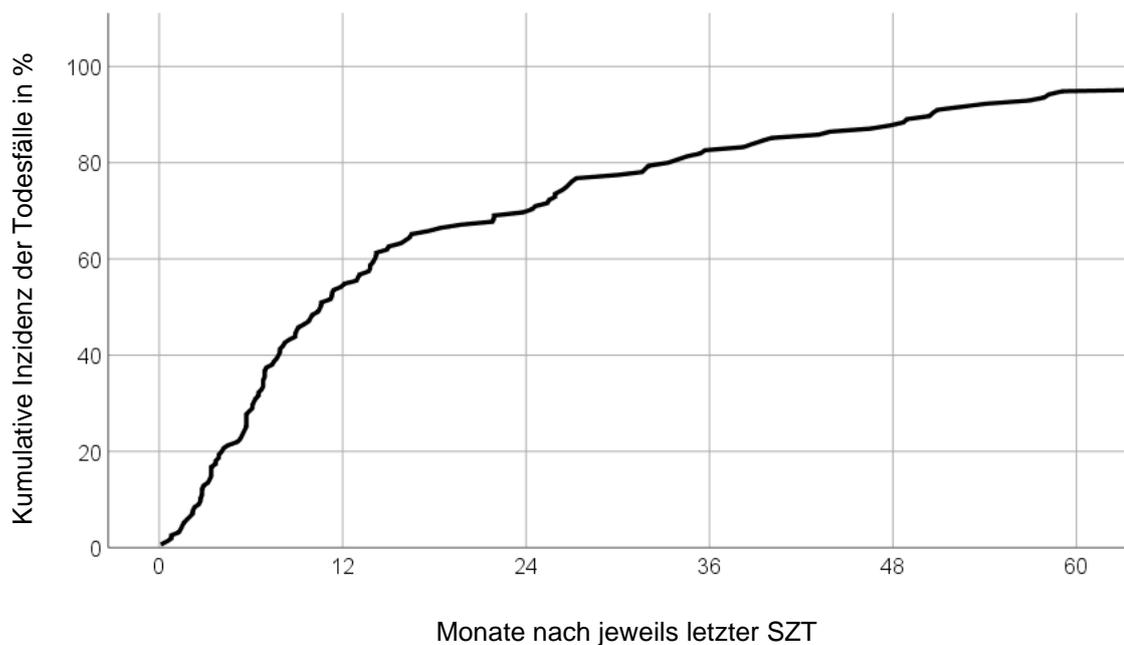


Abbildung 2: Kumulative Inzidenz der Todesfälle der Gesamtkohorte innerhalb von 60 Monaten nach jeweils letzter SZT eines Patienten

Prozentangaben bezogen auf alle Todesfälle der gesamten Studienpopulation (n=155).

5. Ergebnisse

Tabelle 5: Verlauf nach SZT

Mediane Regeneration		
Neutrophile > 500/ μ l [Tage]	18	0 – 76
Thrombozyten > 20000/ μ l [Tage]	17	0 – 486
Akuter GvHD – Grad		
keine akute GvHD	n = 235	62%
I	n = 88	23%
II	n = 41	11%
III	n = 11	3%
IV	n = 5	1%
Follow-up		
mediane Follow-up Zeit [Tage]	1237	2 – 4278
mediane Follow-up Zeit [Monate]	41	0,1 – 142,6
Status bei letztem Follow-up		
komplette Remission	n = 199	52%
partielle Remission	n = 7	2%
Progress	n = 19	5%
Tod	n = 155	41%
Rezidiv der Grunderkrankung		
Rezidivdiagnose	n = 126	33%
mediane Zeit bis zum Rezidiv (Tage)	262	23 – 1838
mediane Zeit zum Rezidiv (Monate)	8,7	0,8 – 61,3
Todesursache		
GvHD	n = 24	15% *
Infektion	n = 46	30% *
Rezidiv	n = 74	48% *
andere Ursache	n = 11	7% *

Abkürzungen: GvHD: graft versus host disease.

Prozentangaben bezogen auf gesamtes Studienkollektiv (n=380).

* Prozentangaben bezogen auf verstorbene Patienten (n=155).

5.4 Interventionen

Von den 380 in die Untersuchung einbezogenen Patienten wurden bei 355 Patienten im Zeitraum von vierzehn Tagen vor Stammzelltransplantation bis zum Datum des letzten Kontakts eine oder mehrere chirurgische Prozeduren durchgeführt. In der Summe erfolgten bei diesen Patienten 710 chirurgische Interventionen, wobei 53% (n=376) dem Fachbereich der Allgemeinchirurgie zugeordnet werden konnte. Darunter fielen unter anderem 244 Hickman-Katheter- Im- oder Explantationen (entsprechend 34% aller chirurgischen Interventionen) sowie 62 Portanlagen oder -entfernungen (9%). Neben allgemein chirurgischen Eingriffen waren hauptsächlich urologische (n=78, 11%), Hals-Nasen-Ohren-heilkundliche (n=62, 9%), orthopädische (n=59, 8%) und gefäßchirurgische Maßnahmen (n=48, 7%) vertreten. Außerdem wurden weitere chirurgische Eingriffe in den Fachbereichen Dermatologie (n=35, 5%), Gynäkologie (n=24, 3%), Neurochirurgie (n=22, 3%), Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie (n=5, 1%) sowie in der Augenheilkunde (n=1, 0,1%) durchgeführt. Tabelle 6 gibt einen Überblick über die Verteilung der untersuchten Operationen auf die verschiedenen Fachbereiche. Eine detaillierte Übersicht über die einzelnen Operationen findet sich in Tabelle 18 im Anhang.

Zusätzlich dazu erfolgten bei 76 Patienten insgesamt 105 endoskopisch-invasive Eingriffe, zu denen die Anlage oder Entfernung von Ernährungssonden (n=39, 37%), blutstillende Maßnahmen bei Blutungen des oberen bzw. unteren Gastrointestinaltraktes (n=12, 11% bzw. n=2, 2%), Polypektomien (n=26, 25%), Bronchoskopien mit Gewebeentnahmen (n=12, 11%), endoskopisch retrograde Cholangiopankreatikographien (ERCP) (n=6, 6%), Thoraxdrainagen (n=3, 3%) und andere Untersuchungen (n=5, 5%) zählten. Dies ist zusammenfassend in Tabelle 7 dargestellt. Zudem sind auch die einzelnen endoskopischen Eingriffe detailliert in Tabelle 17 im Anhang gelistet.

Die Gesamtheit aller chirurgischen als auch endoskopischen Interventionen belief sich somit auf 815 Eingriffe.

5. Ergebnisse

Tabelle 6: Chirurgische Interventionen

Patienten mit chirurgischen Eingriffen	n = 355	93%
Summe der chirurgischen Eingriffe	n = 710	100% *
chirurgische Fachgebiete		
Augenheilkunde	n = 1	0,10% *
Allgemeinchirurgie	n = 376	53% *
Hickmankatheter	n = 244	34% *
Port	n = 62	9% *
Dermatologie	n = 35	5% *
Gynäkologie	n = 24	3% *
HNO	n = 62	9% *
MKG	n = 5	1% *
Neurochirurgie	n = 22	3% *
Orthopädie	n = 59	8% *
THG	n = 48	7% *
Urologie	n = 78	11% *

Abkürzungen: HNO: Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde; MKG: Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie; THG: Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie.

Prozentangaben bezogen auf gesamtes Studienkollektiv (n=380).

* Prozentangaben bezogen auf chirurgische Eingriffe (n=710).

Tabelle 7: Endoskopische Interventionen

Patienten mit endoskopischen Eingriffen	n = 76	20%
Summe der endoskopischen Eingriffe	n = 105	100% *
Art / Indikation des endoskopischen Eingriffs		
Bronchoskopie	n = 12	11% *
ERCP	n = 6	6% *
Ernährungs sonden-Anlage/-Entfernung	n = 39	37% *
obere gastrointestinale Blutung	n = 12	11% *
Polypektomie	n = 26	25% *
Thoraxdrainage	n = 3	3% *
untere gastrointestinale Blutung	n = 2	2% *
andere	n = 5	5% *

Abkürzungen: ERCP: endoskopisch retrograde Cholangiopankreatikographie.

Prozentangaben bezogen auf gesamtes Studienkollektiv (n=380).

* Prozentangaben bezogen auf endoskopische Eingriffe (n=105).

5. Ergebnisse

84 % (n=681) aller erwähnten Prozeduren waren im Voraus geplant und wurden als elektive Maßnahmen durchgeführt, während 16% (n=134) der Interventionen notfallmäßig erfolgten.

Die Bestimmung des Status der hämatologischen Grunderkrankung zum Zeitpunkt des jeweiligen Eingriffs ergab bei 79% (n=640) der Patienten eine komplette Remission. Bei 8% (n=68) war die Grunderkrankung in partieller Remission und 13% (n=107) der Patienten litten zur Zeit der Intervention unter einem Rezidiv ihrer hämatologischen Erkrankung.

Außerdem erfasst wurde der zeitliche Abstand zwischen Eingriff und allogener Stammzelltransplantation, dessen Median 232 Tage nach Transplantation betrug.

Weiterhin entscheidend für die Einschätzung des Komplikationsrisikos war die Beurteilung des individuellen Blutungsrisikos und der Infektanfälligkeit. Eine erhöhte Blutungsneigung konnte zum Zeitpunkt der Intervention bei 44% (n=358) der Patienten nachgewiesen werden, wobei als Ursache in 96% (n=343) der Fälle eine Thrombozytopenie identifiziert wurde. Bei 3% (n=12) der Patienten mit verstärkter Blutungsneigung lag eine medikamentöse bedingte Hämophilie zugrunde.

Eine gesteigerte Infektanfälligkeit war bei 53% (n=430) der Patienten zu verzeichnen, wofür hauptsächlich die therapeutisch induzierte Immunsuppression mit Leukozytopenie und Neutropenie verantwortlich gemacht werden konnte.

In der Summe kam es bei den 815 durchgeführten chirurgischen und endoskopischen Interventionen bei 72 dieser Eingriffe zu insgesamt 77 Komplikationsereignissen. Von diesen stellten intra- bzw. postoperative Blutungen mit 61% (n=47) bzw. 10% (n=8) den Großteil dar.

29% (n=22) der Komplikationen waren infektiöser Art, darunter Wundinfektionen (n=7, 10%) und septische Verläufe (n=2, 3%) sowie jeweils ein Fall (1%) eines mykotischen Aortenaneurysmas, einer nekrotisierend perforierten Appendizitis

5. Ergebnisse

und einer Mukormykose. Die Anteile der jeweiligen Komplikationsart an den Gesamtkomplikationen sind graphisch in Abbildung 3 dargestellt.

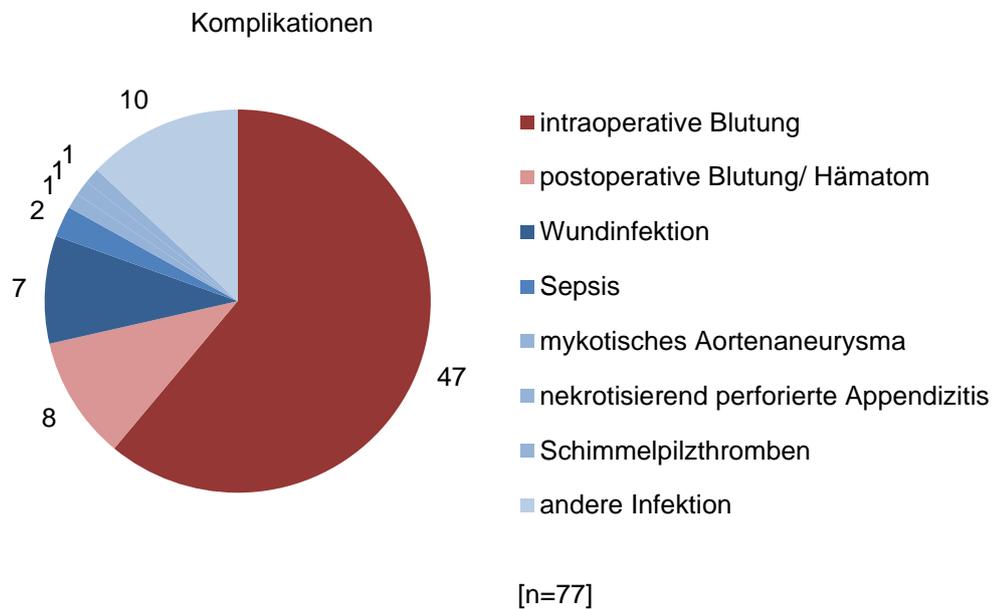


Abbildung 3: Anzahl der verschiedenen Komplikationen aller untersuchten Interventionen

Zeitlich trat eine Komplikation meist unmittelbar am Interventionstag auf, manifestierte sich aber in einzelnen Fällen erst mit einer Verzögerung von bis zu 54 Tagen.

Tabelle 8 zeigt nachfolgend die eben beschriebenen Interventionscharakteristika.

5. Ergebnisse

Tabelle 8: Interventionscharakteristika – Risikofaktoren und Komplikationen

Dringlichkeit des Eingriffs		
elektiv	n = 681	84%
Notfall	n = 134	16%
Status der hämatologischen Grunderkrankung bei Eingriff		
komplette Remission	n = 640	79%
partielle Remission	n = 68	8%
Progress	n = 107	13%
Risikofaktoren		
erhöhte Blutungsneigung	n = 358	44%
Thrombozytopenie	n = 343	42%
medikamentös induziert	n = 12	1%
andere Ursache	n = 3	0,5%
erhöhte Infektanfälligkeit	n = 430	53%
Immunsuppression	n = 203	25%
Leukozytopenie	n = 120	15%
Immunsuppression u. Leukozytopenie	n = 73	9%
Neutropenie	n = 21	3%
Panzytopenie	n = 9	1%
andere Ursache	n = 4	0,5%
Komplikationen gesamt	n = 77	100% *
Eingriffe mit Komplikationen	n = 72	9%
Blutungskomplikationen	n = 55	71% *
intraoperative Blutung	n = 47	61% *
postoperative Blutung / Hämatom	n = 8	10% *
Infektionen	n = 22	29% *
mykotisches Aortenaneurysma	n = 1	1% *
nekrotisierend perforierte Appendizitis	n = 1	1% *
Mukormykose	n = 1	1% *
Sepsis	n = 2	3% *
Wundinfektion	n = 7	10% *
andere	n = 10	13% *

Prozentangaben bezogen auf Gesamtinterventionen (n=815).

* Prozentangaben bezogen auf Gesamtkomplikationen (n=77).

5. Ergebnisse

Im Rahmen eines stationären Aufenthaltes wurden 72% (n=589) aller Eingriffe durchgeführt, 26% (n=213) der Patienten benötigten sogar eine intensivmedizinische Betreuung. Die mediane Dauer des stationären Aufenthalts betrug 12 Tage, mit Schwankungen zwischen minimal einem und maximal 229 Tagen, die Patienten im Krankenhaus verbrachten.

Patienten, welche im Rahmen des Eingriffs auf einer Intensivstation behandelt werden mussten und im Beobachtungszeitraum verstorben waren, zeigten ein medianes Überleben von 4 Monaten nach Interventionsdatum. Dagegen lebten diejenigen Patienten ohne postoperative intensivmedizinische Behandlung, welche ebenfalls im weiteren Verlauf verstorben waren, im Median noch für 8 Monate nach Intervention. Den Vergleich der kumulativen Inzidenz der Todesfälle von Patienten mit bzw. ohne Behandlung auf Intensivstation demonstriert Abbildung 4.

5. Ergebnisse

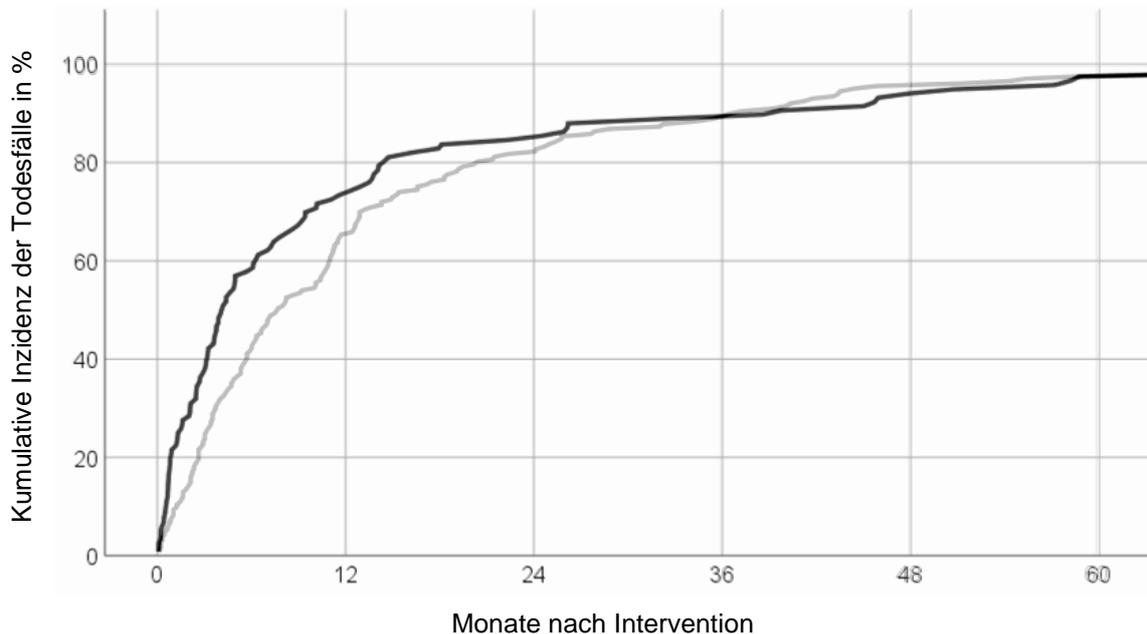


Abbildung 4: Kumulative Inzidenz der Todesfälle von Patienten ohne bzw. mit Intensivbehandlung nach Intervention

Die schwarze Kurve zeigt die kumulative Inzidenz der Todesfälle von Patienten, die im Rahmen der Intervention auf einer Intensivstation behandelt wurden.

Die graue Kurve zeigt die kumulative Inzidenz der Todesfälle von Patienten, die keine intensivmedizinische Behandlung im Rahmen der Intervention erhielten.

Prozentangaben bezogen auf alle Todesfälle innerhalb einer Gruppe.

Die durchgeführten Interventionen brachten zu 40% (n=330) eine Verbesserung und zu 43% (n=349) zumindest eine Stabilisierung des Zustands des Patienten, bei 14% (n=110) der Eingriffe konnte das zu behandelnde Problem vollständig behoben werden. 3% (n=25) der Prozeduren mündeten in einen verschlechterten Zustand des Patienten, ein einziger Patient verstarb an den direkten Eingriffsfolgen.

Schließlich wurde untersucht, ob die chirurgische oder endoskopische Intervention Folgen für die weitere Therapie des Patienten mit besonderem Fokus auf die hämatologische Behandlung nach sich zog. Direkte Konsequenzen konnten für 28% (n=232) der Interventionen ausgemacht werden. Wegen der

5. Ergebnisse

hohen Anzahl an Hickman-Katheter-Implantationen und Portanlagen stellte die Durchführung der allogenen Stammzelltransplantation in 57% (n=133) dieser Fälle den folgenden Therapieschritt dar. Daneben resultierten aus den Eingriffen mit abnehmenden Häufigkeiten die Diagnose eines Rezidivs der Grunderkrankung (n=18, 8%), eine medikamentöse Therapieumstellung der hämatologischen Behandlung (n=17, 7%), eine antiinfektive Therapie (n=14, 6%), die Durchführung einer extrakorporalen Photopherese (n=13, 6%), das Ansetzen bzw. die Intensivierung einer immunsuppressiven Therapie (n=12, 5%) oder transfusionsmedizinische Maßnahmen (n=5,2%).

Die Eingriffsfolgen sind ebenso wie die zeitliche Dauer maßgeblicher Behandlungsintervalle übersichtlich in Tabelle 9 zusammengefasst.

5. Ergebnisse

Tabelle 9: Interventionscharakteristika – zeitliche und therapeutische Rahmenbedingungen bzw. Konsequenzen des Eingriffs

stationäre Behandlung		
stationärer Aufenthalt i.R. des Eingriffs	n = 589	72%
Normalstation	n = 376	46%
Intensivstation	n = 213	26%
mediane Dauer des stationären Aufenthaltes [Tage]	12	1 – 229
mediane Zeit zwischen SZT u. Eingriff [Tage]	232	-15 – 3927
mediane Zeit zw. SZT u. Eingriff [Monate]	7,7	-0,5 – 130,9
mediane Zeit zwischen Symptomen und Eingriff [Tage]	0	0 – 1834
mediane Zeit zwischen Symptomen und Eingriff [Monate]	0	0 – 61,1
mediane Zeit zwischen Eingriff und Komplikation [Tage]	0	0 – 54
mediane Zeit zwischen Eingriff und letztem Follow-up [Tage]	589	0 – 4083
mediane Zeit zwischen Eingriff und letztem Follow-up [Monate]	19,6	0 – 136,1
Zustand des Patienten nach Eingriff		
geheilt	n = 110	14%
verbessert	n = 330	40%
stabil	n = 349	43%
verschlechtert	n = 25	3%
Tod	n = 1	0,1%
therapeutische Konsequenzen des Eingriffs		
antiinfektive Therapie	n = 14	2%
Durchführung der SZT	n = 133	16%
extrakorporale Photopherese	n = 13	2%
Immunsuppression	n = 12	1%
Rezidivdiagnose	n = 18	2%
Umstellung der hämatol. Therapie	n = 17	2%
Transfusionen	n = 5	1%
andere	n = 20	2%

Prozentangaben bezogen auf Gesamtinterventionen (n=815).

5.5 Zeitpunkt der Intervention

Abhängig vom zeitlichen Abstand einer chirurgischen oder endoskopischen Intervention zur SZT des jeweiligen Patienten wurde untersucht, ob sich Häufigkeit und Art der Komplikationen sowie das Gesamtüberleben unterscheiden. 645 Eingriffe und somit 79% fanden mehr als einen Monat nach SZT statt, 17% (n=136) gingen der Transplantation voraus und 4% (n=34) der Interventionen wurden innerhalb eines Monats nach SZT durchgeführt (siehe Abbildung 5).

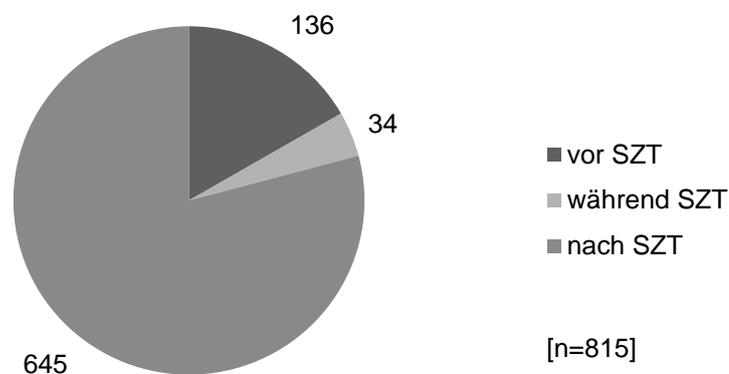


Abbildung 5: Anzahl der Interventionen nach Interventionszeitpunkt vor/ während/ nach SZT

Unter denjenigen Eingriffen, welche bereits vor der allogenen SZT erfolgten, kam es lediglich in 1% der Fälle (n=2) zu einem Blutungsgeschehen, infektiöse Komplikationen ereigneten sich bei keiner der frühen Interventionen. Mit 15% (n=5) bzw. 9% (n=3) lagen die Komplikationsraten für Blutungen bzw. Infektionen bei solchen Operationen, welche im ersten Monat nach Transplantation stattfanden, deutlich höher, sanken aber bei den später durchgeführten Interventionen wieder auf 7% (n=48) bzw. 3% (n=19) für genannte Komplikationen ab. Abbildung 6 zeigt den relativen Anteil der eingetretenen Komplikationen an der Summe der Eingriffe im entsprechenden Untersuchungszeitraum.

5. Ergebnisse

Mittels Chi-Quadrat-Test konnte ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen Zeitpunkt einer Intervention und auftretenden Komplikationen nachgewiesen werden ($p=0,0002$). Die Ergebnisse der Signifikanztestung auf differierende Komplikationsraten nach Interventionszeitpunkt mittels Chi-Quadrat-Test können Tabelle 10 entnommen werden.

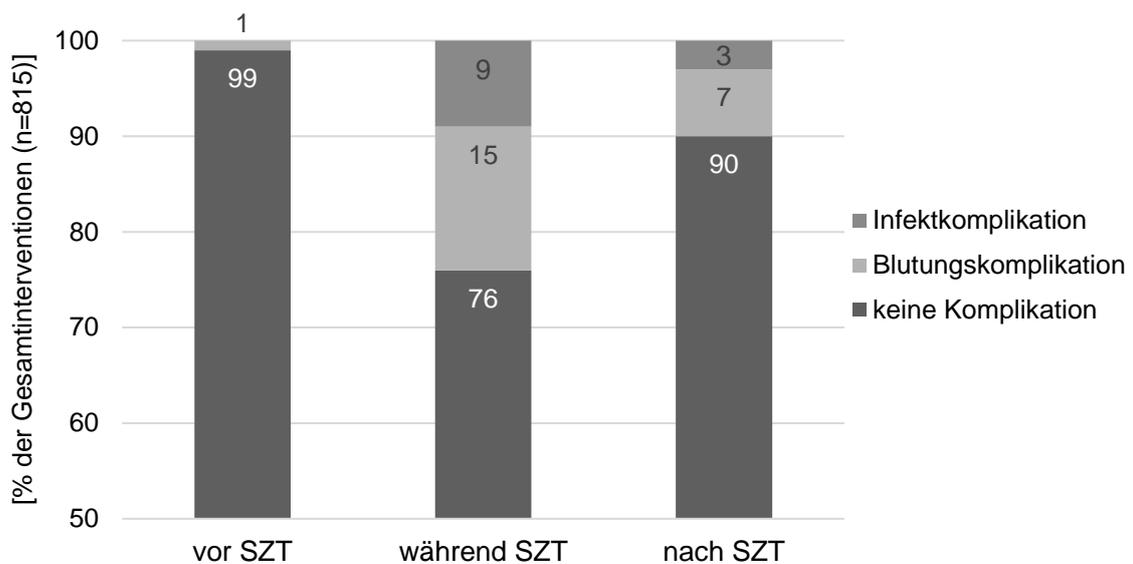


Abbildung 6: Relative Häufigkeit und Art der Komplikationen nach Interventionszeitpunkt vor/ während/ nach SZT

Tabelle 10: Ergebnisse der Chi-Quadrat-Testung auf einen Zusammenhang von Interventionszeitpunkt und Komplikationsrate

Komplikationen	vor / während SZT	vor / nach SZT	während / nach SZT
Blutungen	$p = 0,001 *$	$p = 0,027 *$	$p = 0,048 *$
Infektionen	$p = 0,001 *$	$p = 0,072$	$p = 0,051$
Gesamtkomplikationen	$p = 0,001 *$	$p = 0,005*$	$p = 0,008 *$

Statistisch signifikante Werte sind mit einem Asterisk (*) gekennzeichnet.

5. Ergebnisse

In Anbetracht der genannten Risikofaktoren, welche stammzelltransplantierte Patienten gerade in den ersten Wochen der Aplasie nach Transplantation für Komplikationen wie Blutungen oder Infektionen anfällig machen, wurde zudem eine genaue Analyse derjenigen Eingriffe vorgenommen, die im ersten Monat nach SZT zu Komplikationen geführt hatten (Tabelle 11).

Es zeigte sich jeweils ein eindeutiger Zusammenhang zwischen der Thrombozytenzahl und einer verstärkten Blutungsneigung bzw. zwischen der Leukozytenzahl in Kombination mit der therapiebedingten Immunsuppression und einer erhöhten Infektanfälligkeit. Zwar lässt sich das Risiko für Komplikationen durch die prophylaktische Transfusion von Thrombozyten bzw. Gabe von Filgrastim oder ähnlichen Präparaten nur bedingt reduzieren, doch in jedem Fall hilft die konsequente prä- als auch postoperative Überwachung der Laborwerte, gefährdete Patienten rechtzeitig zu identifizieren und komplizierte Verläufe frühzeitig zu erkennen. Dies gewährleistet die bestmögliche Vorbereitung des Operationsteams sowie des Pflegeteams auf Station und ermöglicht eine individuelle, risikoadaptierte Vorgehensweise.

5. Ergebnisse

Tabelle 11: Interventionsbedingte Komplikationen im ersten Monat nach SZT

Intervention	Zeitpunkt der Komplikation [Tage nach SZT]	Risikofaktoren	Notfallindikation	Komplikation	Follow-up Zeit [Monate nach SZT]
Bronchoskopie mit Biopsieentnahme	9	TZP (32.000 TZ/ μ l)	nein	Blutung	0,5 (v)
Bronchoskopie mit Biopsieentnahme	27	TZP (46.000 TZ/ μ l)	nein	Blutung	1,8 (v)
Dilatationstracheotomie	30	TZP (47.000 TZ/ μ l)	ja	Blutung	1,5 (v)
Septumplastik, Siebbein- und Kieferhöhlenoperation	7	TZP (40.000 TZ/ μ l)	ja	Blutung	14 (v)
Nasen-Detamponade	10	TZP (50.000 TZ/ μ l)	nein	Blutung	14 (v)
Hickman-Katheter Implantation	20	ISP, LZP (300 LZ/ μ l)	nein	Infektion (Sepsis)	2,2 (v)
Hickman-Katheter Explantation	20	ISP, LZP(1370 LZ/ μ l)	ja	Infektion (Abszess, Bakteriämie)	4,9 (l)
CT-gesteuerte Punktion bei V.a.Appendizitis	26	ISP, LZP(2970 LZ/ μ l)	nein	Infektion (nekrotisierende Typhlitis mit gedeckter Perforation und begleitender Peritonitis)	40,4 (l)

Abkürzungen: CT: Computertomographie; ISP: Immunsuppression; l: lebt; LZ: Leukozyten; LZP: Leukozytopenie; TZ: Thrombozyten; TZP: Thrombozytopenie; v: verstorben.

Auch hinsichtlich des Gesamtüberlebens konnten Unterschiede in den einzelnen Gruppen festgestellt werden. Wie in Abbildung 7 dargestellt waren bis zum Ende des Beobachtungszeitraums 65% (n=22) der Patienten verstorben, welche im ersten Monat nach Transplantation operiert worden waren, während in den beiden anderen Gruppen mit 58% (n=79) bzw. 64% (n=411) mehr als die Hälfte der Patienten am Leben waren. Auch hier wurde die statistische Signifikanz des Zusammenhangs von Interventionszeitpunkt und Überleben mittels Chi-Quadrat-Test bestätigt (p=0,003).

5. Ergebnisse

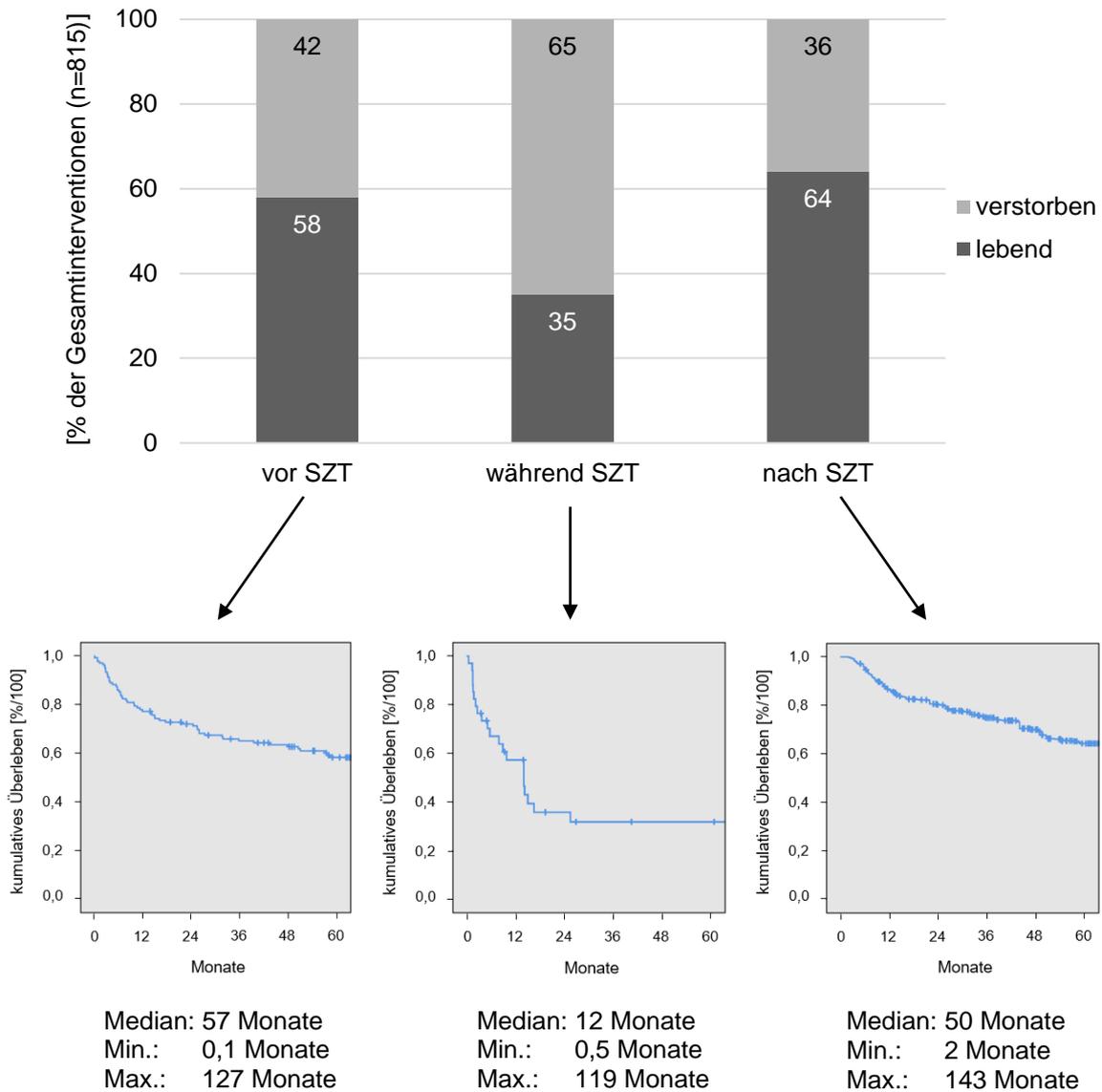


Abbildung 7: Überleben nach Interventionszeitpunkt vor/ während/ nach SZT

5.6 Remissionsstatus bei Intervention

Ebenfalls statistisch geprüft wurde der Einfluss des Krankheitsstadiums eines Patienten zum Zeitpunkt einer Intervention auf das Auftreten von Blutungs- und Infektkomplikationen. Entsprechend Abbildung 8 erfolgten von den 815 durchgeführten Interventionen 79% (n=640) bei Patienten, deren hämatologische Grunderkrankung sich im Stadium der kompletten Remission befand.

5. Ergebnisse

8% (n=68) der Eingriffe wurden bei Patienten in partieller Remission durchgeführt und 13% (n=107) fanden an Patienten mit fortschreitender Grunderkrankung statt.

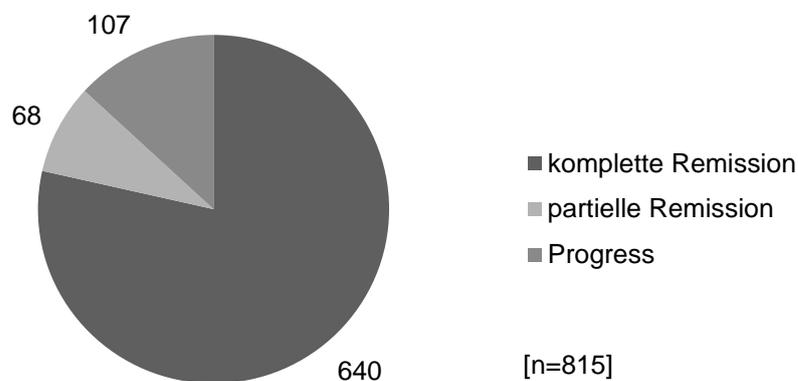


Abbildung 8: Häufigkeitsverteilung der Interventionen nach Remissionsstatus des Patienten

Die Unterteilung der nach Interventionszeitpunkt gruppierten Eingriffe anhand des Remissionsstatus zeigte außerdem, dass sich von denjenigen Patienten, deren Intervention bereits vor SZT stattgefunden hatte, 57% (n=78) in kompletter Remission und 19% (n=26) in partieller Remission befanden. Bei den verbleibenden 24% (n=32) schritt die Erkrankung zum Zeitpunkt des Eingriffs fort. Ähnliche Relationen lagen bei den nach Transplantation operierten Patienten vor, von denen 80% (n=518) am Interventionstag in kompletter Remission und 6% (n=38) in partieller Remission waren sowie 14% (n=89) der Patienten ein Rezidiv hatten. Eine graphische Übersicht hierzu bietet nachfolgend Abbildung 9.

5. Ergebnisse

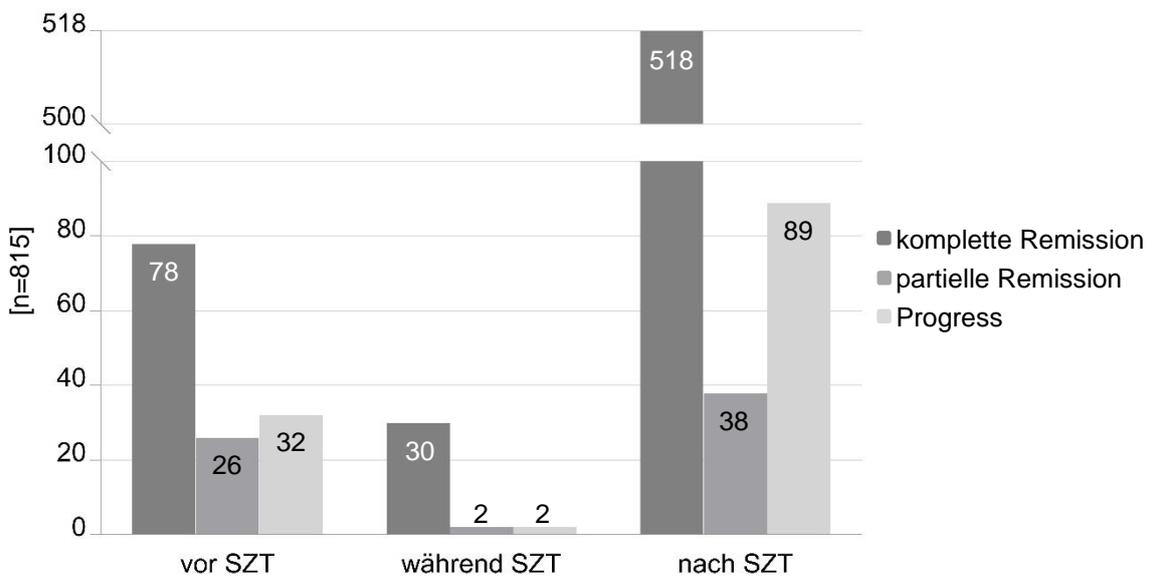


Abbildung 9: Remissionsstatus nach Interventionszeitpunkt vor/ während/ nach SZT

Die Angaben zum Remissionsstatus während SZT wurden aus Gründen der Vollständigkeit beigefügt, sind jedoch nicht aussagekräftig.

Insgesamt zeigte sich zwar eine höhere Zahl an Blutungskomplikationen bei Patienten, welche zur Zeit des Eingriffs unter einem Progress ihrer Grunderkrankung litten (11%, n=12). Ein signifikanter Zusammenhang zwischen Remissionsstatus und Komplikationsrisiko konnte jedoch weder für Blutungen noch für Infektionen festgestellt werden ($p=0,38$). Im Folgenden sind die absoluten und relativen Häufigkeiten der erfassten Komplikationen in Abhängigkeit vom Remissionsstatus zur besseren Übersicht in Tabelle 12 sowie Abbildung 10 gelistet. Tabelle 13 zeigt außerdem die mittels Chi-Quadrat-Test erhobenen p-Werte, die ebenfalls keinen signifikanten Einfluss des zum Interventionszeitpunkt vorliegenden Remissionsstatus auf die Komplikationsrate nachweisen.

5. Ergebnisse

Tabelle 12: Häufigkeit und Art der Komplikationen nach Remissionsstatus bei Intervention

Komplikation	Remissionsstatus bei Intervention		
	Komplette Remission (n=640)	Partielle Remission (n=68)	Progress (n=107)
Blutung	38 (6%)	5 (7%)	12 (11%)
Infektion	18 (3%)	2 (3%)	2 (2%)

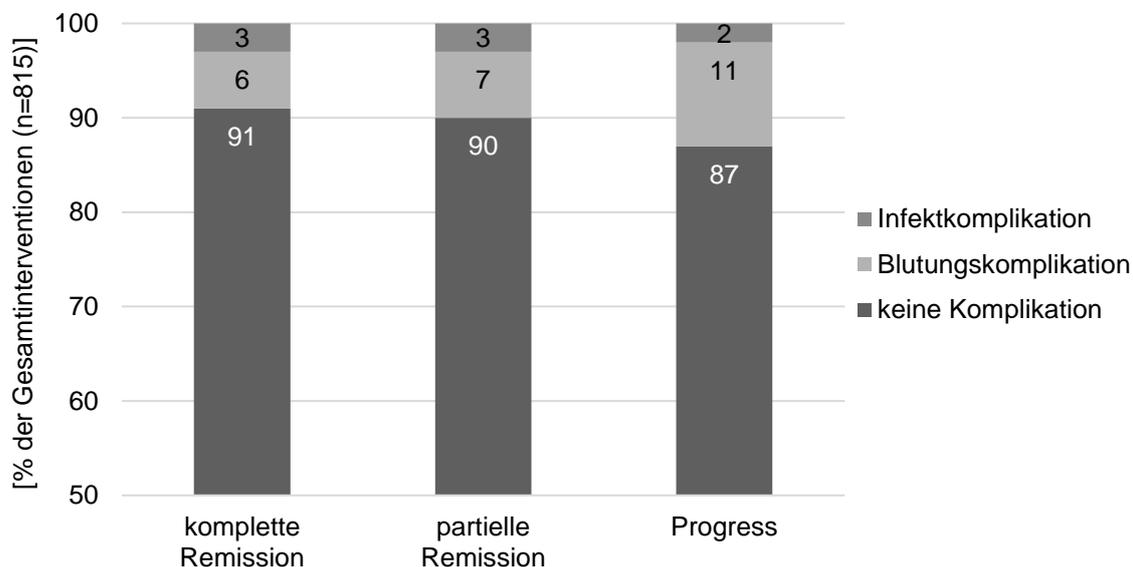


Abbildung 10: Relative Häufigkeit und Art der Komplikationen nach Remissionsstatus bei Intervention

Tabelle 13: Chi-Quadrat-Test für Blutungen, Infektionen und Gesamtkomplikationen nach Remissionsstatus bei Intervention

Komplikationen	CR / PR	CR / Progress	PR / Progress
Blutungen	p = 0,775	p = 0,212	p = 0,334
Infektionen	p = 0,688	p = 0,696	p = 0,686
Gesamtkomplikationen	p = 0,810	p = 0,367	p = 0,506

Abkürzungen: CR: komplette Remission; PR: partielle Remission.

5. Ergebnisse

Im Gegensatz dazu ergab die vergleichende Betrachtung des Gesamtüberlebens, dass das Krankheitsstadium zum Zeitpunkt eines Eingriffs die Überlebensprognose eines Patienten signifikant beeinflusst ($p=0,001$). Während von den 260 Patienten, welche in kompletter Remission operiert worden waren, noch 67% ($n=173$) am Leben waren, hatten von den 43 in partieller Remission operierten Patienten 51% ($n=22$) bis zum Ende des Beobachtungszeitraums überlebt. Von den 77 Patienten, deren Grunderkrankung während der Intervention fortschritt, überlebten nur 38% ($n=29$). Der beschriebene Sachverhalt sowie die Ergebnisse der Signifikanztestung anhand des Chi-Quadrat-Tests können in Abbildung 11 bzw. Tabelle 14 nachvollzogen werden.

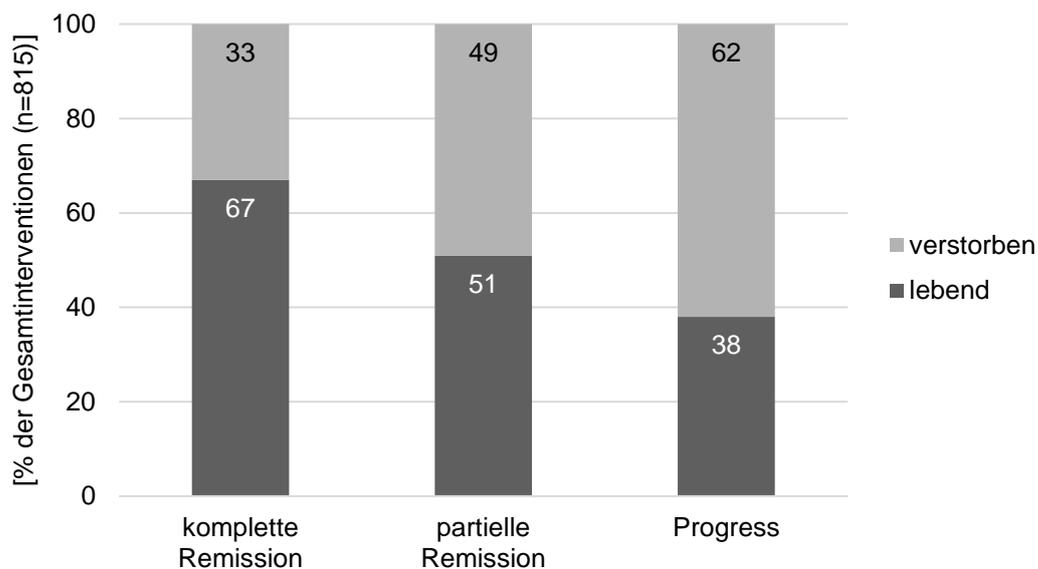


Abbildung 11: Überleben nach Remissionsstatus bei Intervention

Tabelle 14: Chi-Quadrat-Test für Gesamtüberleben nach Remissionsstatus bei Intervention

Überleben	CR / PR	CR / Progress	PR / Progress
lebend	$p = 0,0214 *$	$p = 0,00004 *$	$p = 0,0644$

Abkürzungen: CR: komplette Remission; PR: partielle Remission.
Statistisch signifikante Werte sind mit einem Asterisk (*) gekennzeichnet.

5. Ergebnisse

Die Todesursachen der Patienten, die in kompletter bzw. partieller Remission operiert worden waren, unterschieden sich nicht wesentlich voneinander und umfassten mit absteigender Häufigkeit Rezidive der Grunderkrankung (30%, n=26 bzw. 48%, n=10), infektiöse Geschehen (41%, n=36 bzw. 24%, n=5), GvDH (19%, n=16 bzw. 28%, n=6) und andere Ursachen. Dagegen verstarben 81% (n=39) der Patienten, bei denen bereits zum Interventionszeitpunkt ein Progress der hämatologischen Erkrankung bestand, letztendlich an den Rezidivfolgen (siehe Tabelle 15).

Tabelle 15: Todesursachen nach Remissionsstatus bei Intervention

Todesursache	Remissionsstatus bei Intervention		
	Komplette Remission (n=87)	Partielle Remission (n=21)	Progress (n=48)
GvHD	16 (19%)	6 (28%)	2 (4%)
Infektion	36 (41%)	5 (24%)	5 (11%)
Rezidiv	26 (30%)	10 (48%)	39 (81%)
Transplantversagen	0 (0%)	0 (0%)	1 (2%)
andere	9 (10%)	0 (0%)	1 (2%)

5.7 Blutungskomplikationen

Bei einem Großteil der Patienten, welche im Rahmen des Eingriffs eine Blutung erlitten, lag eine Thrombozytopenie als Ursache der erhöhten Blutungsneigung zugrunde. Die mediane Thrombozytenzahl dieser Patienten am Interventionstag betrug 37.500 Thrombozyten/ μ l. Durch die genaue Analyse der Blutungsereignisse im zeitlichen Bezug zur allogenen SZT der Patienten ließ sich jedoch tendenziell ein Anstieg der Werte beobachten, je länger der Zeitraum zwischen Transplantation und Eingriff war. Entsprechend nahm auch die Häufigkeit stattgehabter Blutungskomplikationen in Relation zur Anzahl durchgeführter Interventionen ab. Abbildung 12 gibt einen Überblick über die

5. Ergebnisse

Zusammenhänge zwischen dem Auftreten von Blutungskomplikationen, Thrombozytenzahl bzw. Quickwert und zeitlichen Abstand einer Intervention zur jeweils letzten SZT eines Patienten.

In drei der Fälle, in denen Patienten trotz normwertiger Thrombozyten eine Blutungskomplikation entwickelten, könnte die fortgeführte Thrombozytenaggregationshemmung mittels ASS (Acetylsalicylsäure) begünstigend gewesen sein. Möglicherweise bestanden daneben aber noch weitere die Blutgerinnung beeinträchtigende Risikofaktoren. Diese konnten aus den vorliegenden Daten jedoch nicht ermittelt werden.

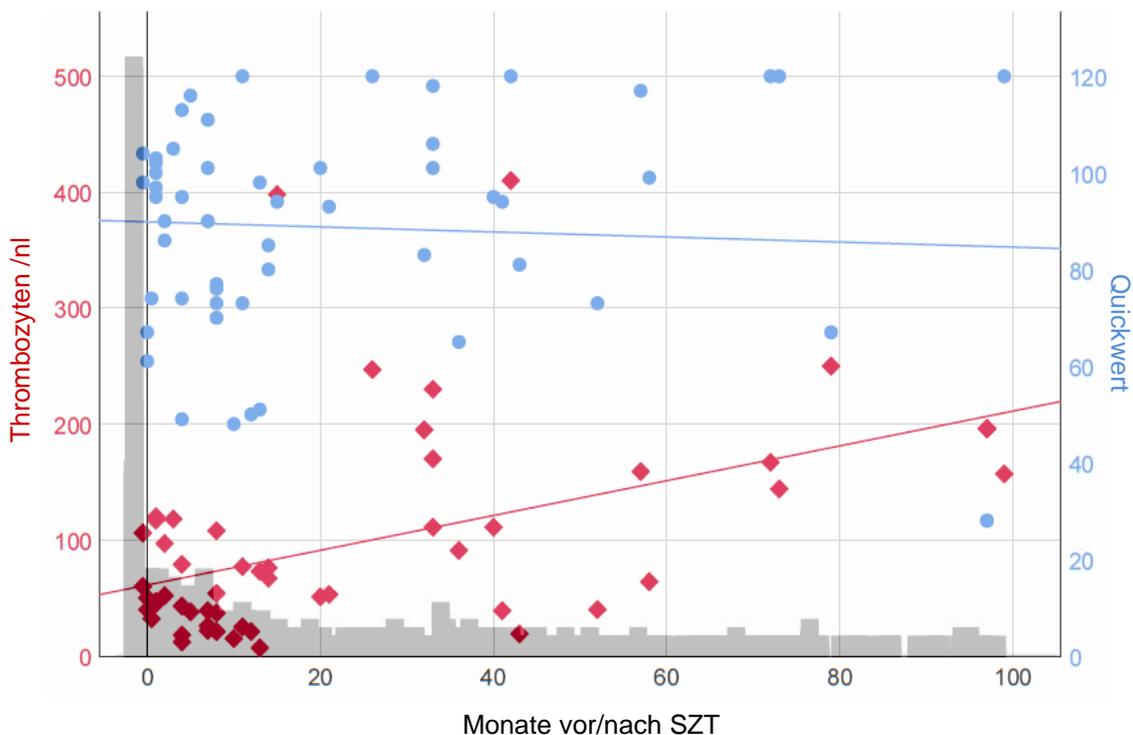


Abbildung 12: Thrombozyten und Quickwert am Interventionstag bei Patienten mit Blutungskomplikation

Der Zeitpunkt der Intervention bezieht sich auf die jeweils letzte SZT eines Patienten. Im Hintergrund schematisch dargestellt ist die Anzahl der Gesamtinterventionen zum entsprechenden Zeitpunkt (Maximum 0,4 Monate vor SZT: 70 Interventionen).

5.8 Infektkomplikationen

Mit 3.765 Zellen/ μ l lag der Median der Leukozyten bei Patienten mit Infektkomplikation knapp unterhalb des Normbereichs von 4.000 – 9.500 Leukozyten/ μ l. Dagegen nahm der Median der neutrophilen Granulozyten mit 2.865 Zellen/ μ l und damit 76% der Leukozyten einen regelhaften Anteil an der Gesamtheit der weißen Blutkörperchen ein.

Bei Patienten, welche im ersten Jahr nach SZT operiert worden waren, ließ sich in 10 von 11 Fällen zum Interventionszeitpunkt sowohl eine Leukopenie als auch eine Neutropenie, gemessen an den absoluten Zellzahlen, nachweisen. Manche dieser Patienten erhielten zwar präoperativ Filgrastim oder andere Granulozyten-Kolonie-stimulierende Faktoren, blieben aber dennoch im neutropenen Bereich. Das erhöhte Infektionsrisiko ist folglich bei diesen Patienten am ehesten mit dem leukopenen sowie neutropenen Blutbild zu erklären. Der beschriebene Einfluss der Anzahl weißer Blutkörperchen auf das Infektionsrisiko im ersten Jahr nach SZT geht zudem anschaulich aus Abbildung 13 hervor.

Weniger eindeutig zeigte sich die Situation bei Infektkomplikationen, welche sich nach Ablauf des ersten Jahres nach SZT ereigneten. Hier lagen die Werte beider Zellreihen überwiegend im Normbereich. Allerdings erhielten 7 der 11 Patienten, welche später als 12 Monate nach Transplantation eine Infektkomplikation erlitten, eine immunsuppressive Therapie im Rahmen der hämato-onkologischen Behandlung. Insbesondere Patienten mit chronischer GvHD sind durch diese Folgeerkrankung nach allogener SZT bzw. durch die notwendige Immunsuppression zur Unterdrückung jener einem hohen Risiko für Infektionen ausgesetzt.

Aufgrund der niedrigen Inzidenz von Infektionen als Komplikation einer endoskopischen oder chirurgischen Intervention erlaubt die vorliegende Untersuchung jedoch keine allgemeinen Aussagen über kausale Zusammenhänge zwischen dem Blutbild oder der Medikation eines Patienten und dem jeweiligen Infektionsrisiko. Zwar sind bei einem Großteil der betroffenen Patienten potentiell ursächliche Risikofaktoren identifizierbar, weshalb die präoperative Kontrolle der Laborwerte und die Beachtung von Komorbiditäten

5. Ergebnisse

sowie eingenommenen Medikamenten unabdingbar ist. Doch ebenso große Bedeutung in der Prävention interventionsbedingter Infekt komplikationen kommt stets der Einhaltung jeglicher hygienischen Maßnahmen im Umgang mit stammzelltransplantierten Patienten zu.

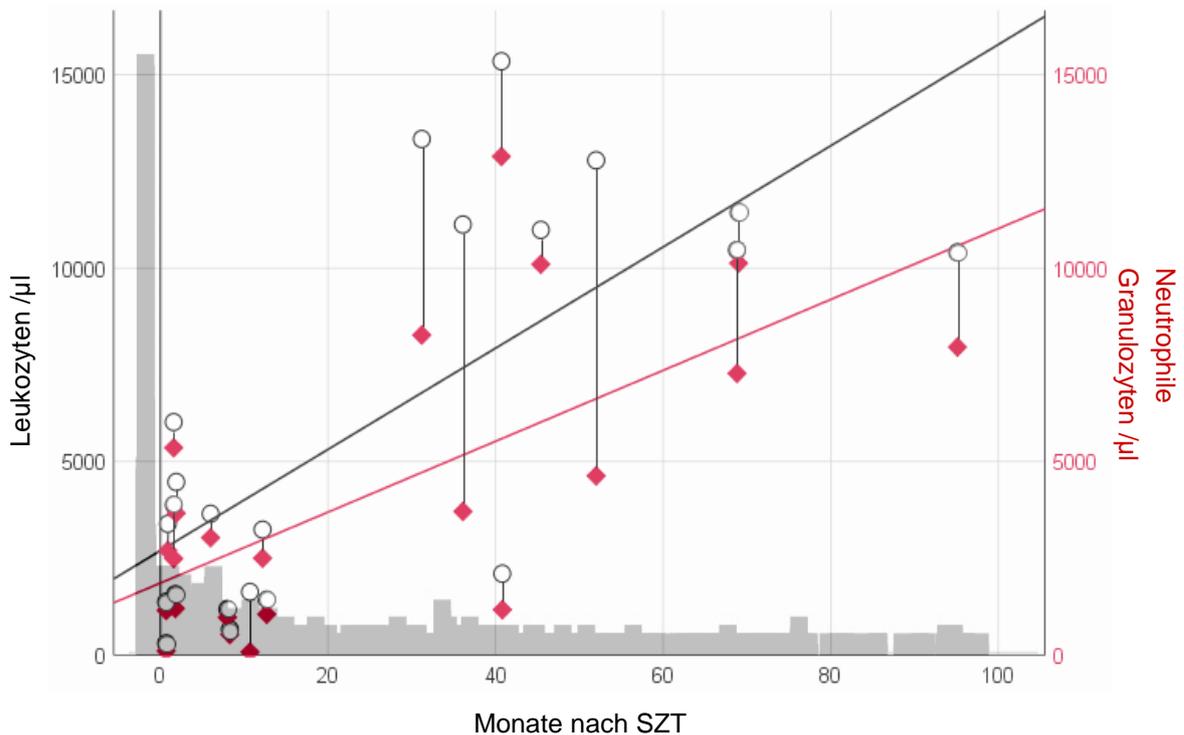


Abbildung 13: Leukozyten und neutrophile Granulozyten am Interventionstag bei Patienten mit Infekt komplikation

Die senkrechten Linien verbinden jeweils die Werte der Leukozyten und der neutrophilen Granulozyten eines Patienten, um den Anteil der Neutrophilen an der Gesamtheit der Leukozyten zu verdeutlichen.

Der Zeitpunkt der Intervention bezieht sich auf die jeweils letzte SZT eines Patienten.

Im Hintergrund schematisch dargestellt ist die Anzahl der Gesamtinterventionen zum entsprechenden Zeitpunkt (Maximum 0,4 Monate vor SZT: 70 Interventionen).

5.9 Kasuistiken

Im Folgenden sollen beispielhaft vier ausgewählte Fälle vorgestellt werden, um Indikationen, bisher erörterte Risiken bzw. Komplikationen und nicht zuletzt den Einfluss verschiedener Interventionen auf die Prognose stammzelltransplantiertes Patienten anschaulich gegenüberzustellen.

5.9.1 Fall 1

Bei einem damals 42-jährigen Patienten kam es fünf Jahre nach Erstdiagnose einer ALL und zweimaliger fremdallogener, HLA-identischer, peripherer SZT zu einem Rezidiv der Leukämie. Daraufhin wurde zunächst eine experimentelle Clofarabin-basierte Chemotherapie eingeleitet, in deren Verlauf es zu einem massiven Abfall aller drei Zellreihen mit 9.000 Thrombozyten/ μl , <50 Leukozyten/ μl sowie 2,7 Millionen Erythrozyten/ μl kam. Des Weiteren zeigte sich neun Tage nach Beginn der Chemotherapie ein Anstieg der Entzündungsparameter in Verbindung mit febrilen Temperaturen und Schmerzsymptomatik im rechten Unterbauch. Bei dem mittels computertomographischer Bildgebung bestätigten Verdacht auf eine Appendizitis und Typhlitis erfolgte am 10. Tag nach Einleitung der Chemotherapie in Aplasie eine offene Appendektomie. Sowohl prä- als auch intraoperativ hatte der Patient Thrombozytenkonzentrate erhalten, sodass die Thrombozyten auf 80.000/ μl substituiert waren. Die Operation konnte ohne Komplikationen durchgeführt werden. Allerdings war die Wundheilung im weiteren Verlauf aufgrund der Aplasie verzögert, sodass fünf Wochen postoperativ einmalig ein Flüssigkeitsverhalt abpunktiert werden musste, der am ehesten als Hämatom zu werten war. Nichtsdestotrotz konnte bereits 17 Tage nach der Operation die dritte SZT von einem verwandten haploidentischen Spender komplikationslos durchgeführt werden, die in einer guten hämatologischen Regeneration resultierte.

5.9.2 Fall 2

Ein weiterer Patient entwickelte acht Monate nach initial erfolgreicher SZT bei subkutanem, pannikulitischem T-Zell-Lymphom und im Verlauf aufgetretener GvHD Grad IV des Darms ein akutes Abdomen bei vorbestehender Panzytopenie aufgrund einer Knochenmarkinsuffizienz. Unter präoperativ begonnener und intraoperativ fortgeführter Optimierung der Gerinnungssituation mittels gefrorenem Frischplasma und Thrombozytenkonzentraten sowie der Einleitung einer Therapie mit G-CSF (Granulozyten-Kolonie-stimulierender Faktor) erfolgte zunächst eine notfallmäßige explorative Laparotomie bei Verdacht auf Kolonperforation. Die Leukozyten waren zum Operationszeitpunkt mit 820/µl deutlich erniedrigt, die Thrombozyten konnten durch oben genannte Maßnahmen auf 54.000/µl angehoben werden. Die intraoperativ gestellte Indikation zur Kolon- und Duodenalsegmentresektion mit Anlage eines Ileostomas und Fixierung einer PEG-Sonde konnte mit Ausnahme leichter diffuser Blutungen ohne behandlungsbedürftige Komplikationen durchgeführt werden. Bei bestehendem Verdacht auf einen akuten Schub der GvHD wurde die immunsuppressive Therapie mit Mycophenolat-Mofetil und Prednison zunächst fortgesetzt. Leider kam es bei dem Patienten infolge der wenig später pathologisch diagnostizierten intestinalen Mucor-Mykose zu schwerwiegenden, jedoch nicht interventionsbedingten Komplikationen. Auch eine erneute Operation mit partieller Exzision der Magenwand, Übernähung und Anlage eines abdominalen VAC-Systems (vacuum assisted closure = Vakuum-Versiegelungstherapie) bei Magenwandnekrose infolge Gefäßobliteration durch Schimmelpilzabsiedlungen verlief unter präoperativer Transfusion von Thrombozytenkonzentraten komplikationslos und führte zunächst zu einer Stabilisierung der Organfunktionen. Dennoch zeigte sich wenig später eine komplette Nekrose des gesamten Intestinaltrakts aufgrund einer systemischen Pilzsepsis mit Schimmelpilzthromben, sodass der Patient am sechsten postoperativen Tag verstarb.

5.9.3 Fall 3

Ebenfalls erwähnenswert ist der Fall einer zum Transplantationszeitpunkt 60-jährigen, an einer AML erkrankten Patientin, bei der es 35 Tage nach SZT mit zeitgerechtem Engraftment zu einer akuten Exazerbation einer beidseitigen chronischen Pansinusitis mit Erhöhung der Entzündungsparameter gekommen war. Diese wurde unter laufender Immunsuppression mit Ciclosporin und Mycophenolat-Mofetil operativ saniert. Die Leukozyten waren infektbedingt auf 17.500/ μ l erhöht, die Thrombozyten mit 375.000/ μ l normwertig. Dennoch trat postoperativ eine Sickerblutung auf, die allerdings mit einem nur geringfügigen Abfall der Thrombozyten verbunden war.

Ein Jahr später wurde bei derselben Patientin ein Rezidiv der AML diagnostiziert. Unter der in Planung einer weiteren SZT eingeleiteten Induktionstherapie entwickelte sie eine Panzytopenie und in der Folge eine Aspergillose der Nasennebenhöhlen. Daher wurde erneut eine notfallmäßige, einseitige endonasale Kieferhöhlen- und Siebbeinoperation bei stark erniedrigten Leukozyten (260/ μ l) und präoperativ auftransfundierten Thrombozyten (69.000/ μ l) durchgeführt. Sowohl intra- als auch postoperativer Verlauf waren komplikationslos, prophylaktisch erfolgte die erneute Gabe eines Thrombozytenkonzentrats vor Entfernung der eingelegten Fingerlingstamponde. Bedauerlicherweise verstarb auch diese Patientin wenige Tage später an einer vermutlich viral bedingten Pneumonie mit respiratorischer Insuffizienz im Rahmen des Rezidivs ihrer hämatologischen Grunderkrankung.

5.9.4 Fall 4

Als letztes Beispiel soll im Folgenden noch der Verlauf nach allogener SZT bei einer 42-jährigen Patientin mit einer AML dargestellt werden. 37 Tage nach Transplantation wurde bei ihr eine akute Cholezystitis diagnostiziert, welche sich in Verbindung mit klinischen Zeichen einer Peritonitis präsentierte. Es wurde daraufhin die Indikation zur notfallmäßigen laparoskopischen Cholezystektomie gestellt. Eine besondere Risikokonstellation bestand bei dieser Patientin aufgrund eines verzögerten Engraftment der Thrombozyten und Leukozyten mit persistierender Panzytopenie. Außerdem erfolgte weiterhin eine Immunsuppression mit Ciclosporin und Methotrexat. Bei präoperativ stark erniedrigten Thrombozyten von 20.000/ μ l Blut erhielt sie prophylaktisch ein Thrombozytenkonzentrat, worunter sich der Wert auf 45.000 Thrombozyten/ μ l Blut erhöhte. Dennoch kam es während der Operation zu diffusen Blutungen, welche nur mithilfe von Tamponaden und Kompression gestillt werden konnten, jedoch nicht lebensbedrohlich waren. Am zweiten postoperativen Tag waren die Thrombozytenzahlen folglich wieder gesunken und lagen bei lediglich 18.000 Thrombozyten/ μ l Blut. Erschwerend kam hinzu, dass bei der Patientin nach multiplen Thrombozytentransfusionen eine Sensibilisierung vorlag, weshalb auf zellseparierte Thrombozytenkonzentrate zurückgegriffen werden musste.

Auch die Leukozyten waren mit 1.740 Zellen/ μ l deutlich erniedrigt, es kam aber im weiteren Verlauf weder zu Wundheilungsstörungen noch zu anderen infektbedingten Komplikationen.

Nach einer erneuten Gabe CD34⁺-Stammzellen drei Monate nach der ersten SZT konnte schließlich eine stabile Hämatopoese erreicht werden. Bei der Patientin ist bisher kein Rezidiv der AML aufgetreten.

5.10 Überlebensanalyse

5.10.1 Univariate Analysen des Überlebens

Das mediane Überleben der untersuchten Patienten betrug 41 Monate nach allogener SZT. 41% (n=155) der Patienten waren bis zum Ende des Beobachtungszeitraums verstorben.

Die mittels univariater Analysen durchgeführten Vergleiche des OS anhand verschiedener Risikofaktoren sind in den folgenden Abbildungen graphisch in Form von Kaplan-Meier-Kurven dargestellt. Es ergaben sich signifikante Unterschiede des OS bei Patienten mit haploidischem Spender, erhöhtem Blutungsrisiko, notfallmäßiger Intervention, partieller Remission bzw. Progress zum Interventionszeitpunkt und stationärer oder intensivmedizinischer Behandlung.

Auch für die das DFS signifikant beeinflussenden Risikofaktoren wurden Kaplan-Meier-Kurven erstellt. Diese können im Kapitel 13 (Anhänge) betrachtet werden.

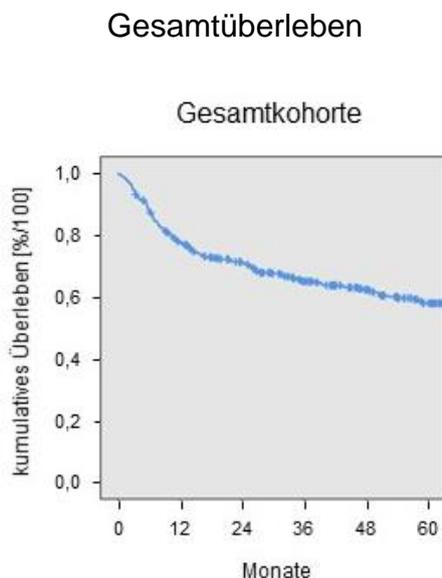
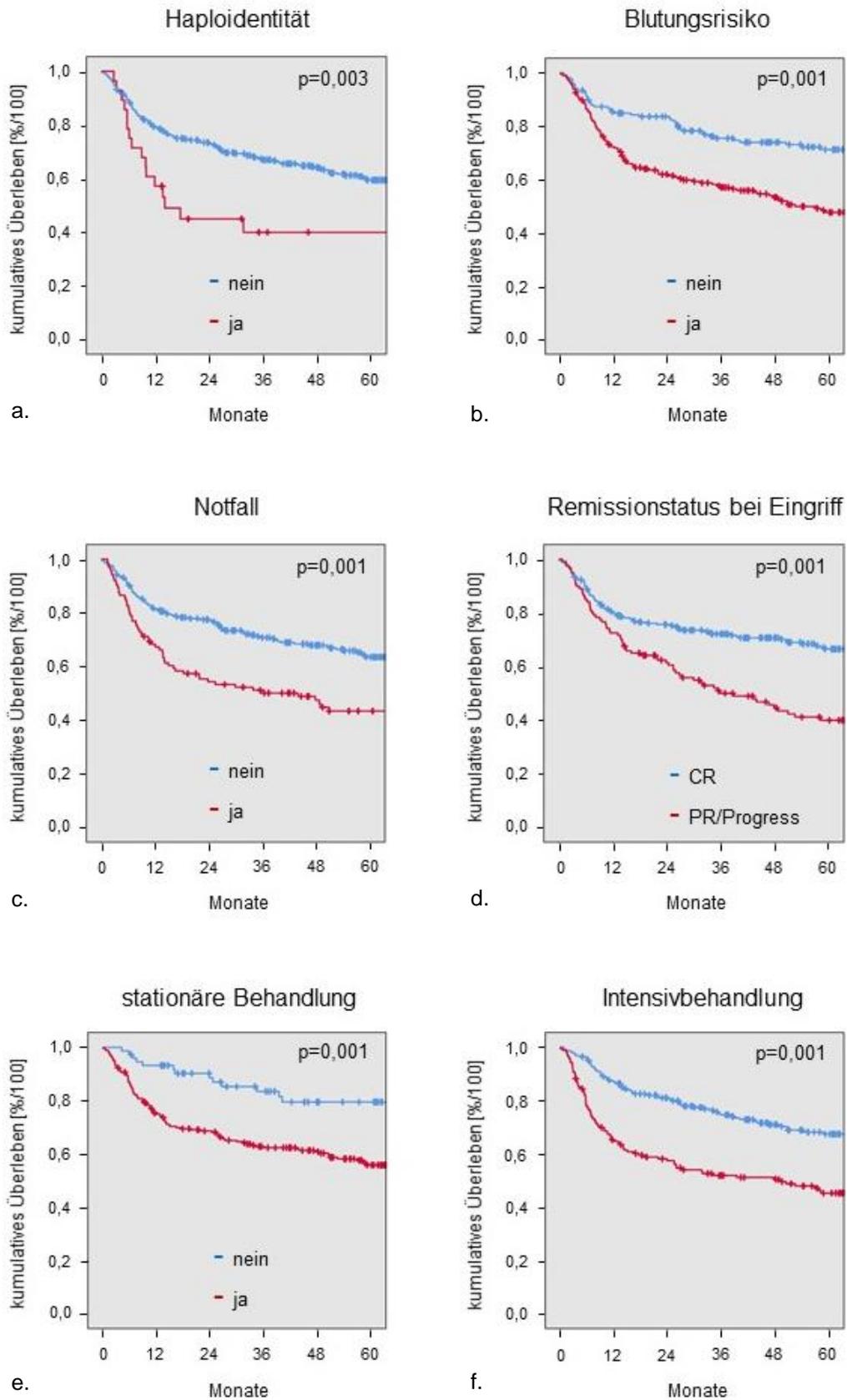


Abbildung 14: OS der Gesamtkohorte

Gesamtüberleben



5. Ergebnisse

Abbildung 15: OS nach signifikanten Risikofaktoren der univariaten Analyse

- a. OS nach Haploididentität zwischen Spender und Empfänger
- b. OS nach erhöhtem Blutungsrisiko
- c. OS nach Notfallindikation
- d. OS nach Remissionsstatus zum Interventionszeitpunkt
- e. OS nach stationärer Behandlung im Rahmen der Intervention
- f. OS nach intensivmedizinischer Behandlung im Rahmen der Intervention

Abkürzungen: CR: komplette Remission; PR: partielle Remission.

Tabelle 16: Signifikante Risikofaktoren des OS in der univariaten Analyse

Risikofaktoren	Patienten	Median	Streuung	LogRank	Hazard Ratio	95% Konfidenzintervall
Haploididentität	n=28	14,1	2,8-115,3	p = 0,003 *	2,1	1,3-3,5
andere	n=352	--	0,1-142,6			
Blutungsrisiko erhöht	n=214	52,2	0,1-133,9	p = 0,001 *	2,1	1,5-3,0
Blutungsrisiko normal	n=166	--	0,8-142,6			
Notfall	n=104	43,9	1,4-142,6	p = 0,001 *	2,0	1,5-2,8
elektiv	n=276	--	0,1-133,9			
PR/Progress	n=120	35,7	0,8-132,4	p = 0,001 *	2,0	1,4-2,7
CR	n=260	--	0,1-142,6			
stationär	n=321	94,6	0,1-142,6	p = 0,001 *	3,0	1,6-5,7
ambulant	n=59	--	4,2-133,9			
Intensivbehandlung	n=160	48,9	0,1-127,4	p = 0,001 *	2,1	1,6-2,9
andere	n=220	--	0,8-142,6			

Abkürzungen: CR: komplette Remission; PR: partielle Remission.

-- : nicht erreicht.

Mit Ausnahme der Haploididentität beziehen sich die untersuchten Risikofaktoren zeitlich bzw. inhaltlich auf die jeweilige Intervention.

Die Haploididentität bezieht sich auf die HLA-Kompatibilität zwischen Spender und Empfänger der jeweils letzten allogenen SZT.

Statistisch signifikante Werte sind mit einem Asterisk (*) gekennzeichnet.

5.10.2 Subgruppenanalyse – Notfallindikation

Für alle Patienten, deren chirurgische oder endoskopische Intervention eine hohe Dringlichkeit hatte und daher als Notfall klassifiziert wurde, wurden zudem gesonderte Überlebensanalysen durchgeführt. Hier konnte jedoch von den herangezogenen Parametern nur die intensivmedizinische Behandlung als statistisch signifikanter Risikofaktor für das Gesamtüberleben identifiziert werden. Dies liegt vermutlich an einer simultanen Häufung mehrerer anderer Risikofaktoren bei intensivpflichtigen Patienten, welche in der Summe die Prognose des Patienten negativ beeinträchtigen. Die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven sowie wichtige statistische Kennzahlen zeigen nachfolgend Abbildung 16 und Tabelle 17.

Typische Risikofaktoren wie ein erhöhtes Blutungsrisiko oder der aktuelle Remissionsstatus scheinen als einzelne Parameter bei Notfalloperationen keine relevante Bedeutung für das Gesamtüberleben eines Patienten zu haben. Zwar werden diese Eingriffe oft trotz bestehender Risikofaktoren durchgeführt. Ein Aufschub aufgrund einer Thrombozytopenie oder das Absetzen einer immunsuppressiven Therapie, wie es bei geplanten Eingriffen üblich ist, erlaubt eine Notfallsituation meist nicht. Doch durch eine zurückhaltende, dem individuellen Patientenrisiko angepasste Vorgehensweise des Operateurs und eine enge postoperative Überwachung können kritische Verläufe meist vermieden werden.

5. Ergebnisse

Gesamtüberleben (Kohorte Notfall)

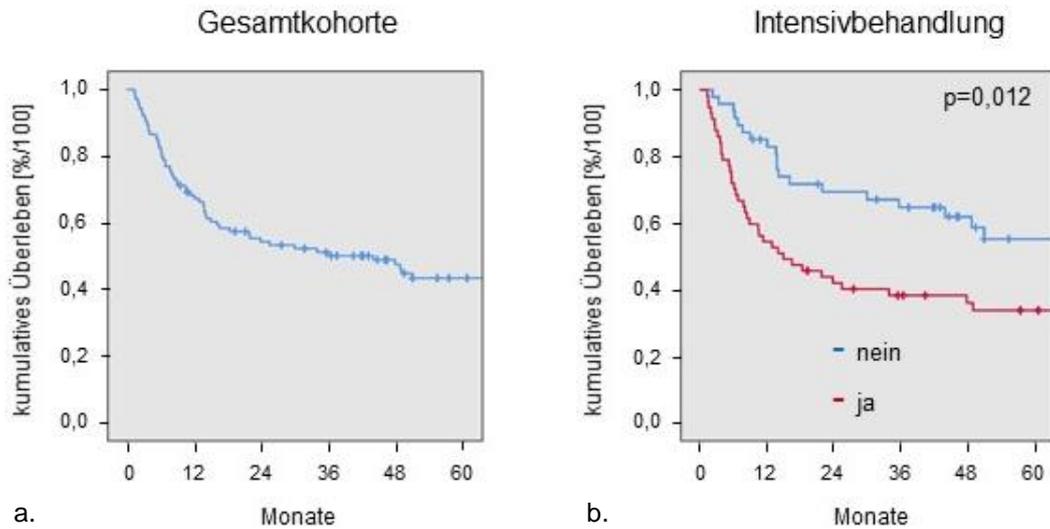


Abbildung 16: OS der Patienten mit notfallmäßiger Intervention

a. Überleben der gesamten Notfall-Kohorte (n=104)

b. Überleben nach intensivmedizinischer Behandlung im Rahmen der Notfallintervention

Tabelle 17: Intensivmedizinische Behandlung als signifikanter Risikofaktor in der Subgruppenanalyse der Notfallinterventionen

Risikofaktor	Patienten	Median	Streuung	LogRank	Hazard Ratio	95% Konfidenzintervall
Intensivbehandlung	n=57	15,0	1,4-127,4	p = 0,012 *	1,9	1,1-3,3
andere	n=47	76,8	2,3-142,6			

Statistisch signifikante Werte sind mit einem Asterisk (*) gekennzeichnet.

5.10.3 Multivariate Analyse

In die multivariate Analyse einbezogen wurden die Parameter Blutungsrisiko, Notfallindikation und Intensivbehandlung, welche sich bereits in den univariaten Analysen als signifikant erwiesen hatten. Deren statistische Signifikanz in Bezug auf das Gesamtüberleben der untersuchten Patienten konnte in der multivariaten Analyse bestätigt werden.

Aufgrund ihrer Bedeutung im Rahmen chirurgischer und endoskopischer Interventionen bei dem besonderen Risikokollektiv stammzelltransplantierte Patienten wurden außerdem die Faktoren Blutungskomplikation, Infektionsrisiko sowie Infektkomplikation getestet. Hier ließ sich jedoch kein signifikanter Einfluss auf das Gesamtüberleben nachweisen.

Tabelle 18: Statistische Signifikanz der in der multivariaten Analyse geprüften Risikofaktoren

analysierte Risikofaktoren	Signifikanz in multivariater Analyse
Blutungsrisiko	$p = 0,003$ *
Blutungskomplikation	$p = 0,437$
Infektionsrisiko	$p = 0,497$
Infektkomplikation	$p = 0,530$
Komplikationen gesamt	$p = 0,508$
Notfallindikation	$p = 0,008$ *
Intensivbehandlung	$p = 0,004$ *

Statistisch signifikante Werte sind mit einem Asterisk (*) gekennzeichnet.

6. Diskussion

Die Bedeutung der allogenen hämatopoetischen Stammzelltransplantation in der Behandlung einer Vielzahl von hämatologischen Systemerkrankungen, soliden Tumoren und Stoffwechselerkrankungen wächst stetig. So sind auch die unmittelbaren Vor- und Nachteile dieses Verfahrens wie die Entwicklung einer GvHD als eine der schwerwiegendsten Nebenwirkungen in zahlreichen Studien untersucht und evaluiert worden.

Dennoch existieren nur wenige Untersuchungen, welche sich mit den Auswirkungen einer SZT auf die Operabilität eines Patienten und den spezifischen Risikofaktoren eines Patientenkollektivs, das der chirurgischen Intervention bedarf, im Hinblick auf mögliche Komplikationen einer chirurgischen oder endoskopischen Behandlung und Diagnostik befassen.

Aufgrund der großen Notwendigkeit derartiger Eingriffe bei stammzelltransplantierten Patienten zu diagnostischen wie auch therapeutischen Zwecken ist es unverzichtbar, derartige Risikofaktoren in wissenschaftlichen Studien zu identifizieren. Dies dient nicht nur der Vermeidung von Komplikationen durch risikoadaptiertes Handeln, sondern erleichtert im Einzelfall auch die Entscheidung für oder gegen eine Operation, da Nutzen und Risiken dank vorliegender Daten leichter gegeneinander abgewogen werden können.

Auch diese Arbeit verdeutlicht zunächst die Häufigkeit chirurgischer und endoskopischer Interventionen bei Patienten mit SZT und zeigt, dass Komplikationen trotz adäquater Therapie unvermeidbar und signifikant häufig sind (77 Komplikationen bei 815 Interventionen an 380 untersuchten Patienten). Blutungen und Infektionen als die zwei häufigsten Komplikationen bei stammzelltransplantierten Patienten treten insbesondere in der frühen Phase nach Transplantation verstärkt auf. Die mit Thrombozytopenie und Leukozytopenie einhergehende Aplasie als Folge der Konditionierungstherapie liefert eine naheliegende Erklärung für die in dieser Untersuchung berechnete Komplikationsrate von 24% bei Eingriffen innerhalb des ersten Monats nach Transplantation. Bei der Planung und Durchführung solcher Interventionen muss

eine entsprechende Risikokonstellation bei den betroffenen Patienten daher unbedingt berücksichtigt werden.^{157,158}

Zwar finden sich keine direkten Vergleichsstudien zur Häufigkeit von Komplikationen bei interventionellen Prozeduren nach SZT, doch die Raten an Infektionen und Blutungen, welche generell bei stammzelltransplantierten Patienten auftreten, spiegeln die ermittelten Zahlen sehr gut wider. So berichten Balletto et al. von Bakteriämien bei 20-30% der Patienten nach allogener SZT, insbesondere während der neutropenen Phase.¹⁵⁹ Die kumulative Inzidenz von Blutungsereignissen nach allogener SZT wird von Labrador et al. mit 30,2% beziffert, wobei auch hier eine kumulative Inzidenz von 21,3% bereits im ersten Jahr nach Transplantation erreicht war.⁷³

Von Bedeutung sind diese Zahlen vor allem aus dem Grund, da sie deutlich machen, dass Interventionen chirurgischer als auch endoskopischer Art bei Patienten nach SZT die Rate an Infekt- oder Blutungskomplikationen nicht erhöhen.

6.1 Risikofaktoren für das Gesamtüberleben

Anders als bei Patienten mit gesteigertem Infektionsrisiko erwies sich in dieser Studie ein erhöhtes Blutungsrisiko sowohl in der univariaten als auch in der multivariaten Analyse als signifikanter Einflussfaktor auf das Gesamtüberleben mit einer Hazard Ratio von 2,1. Demnach besteht für diese Patienten ein mehr als doppelt so hohes relatives Risiko, im Beobachtungszeitraum zu versterben, als für Patienten ohne erhöhte Blutungswahrscheinlichkeit. Blutungskomplikationen jedoch wirkten sich nicht signifikant auf das Überleben aus, ebenso kam es nicht zu blutungsbedingten Todesfällen. Zu ergänzen ist hier, dass unter den 55 aufgetretenen Blutungsereignissen lediglich zwei als schwere Blutungen dokumentiert waren und bei der Auswertung der Daten keine Unterscheidung zwischen leichten und schweren Blutungsereignissen vorgenommen wurde.

Es ist folglich anzunehmen, dass ein erhöhtes Blutungsrisiko, meist aufgrund einer Thrombozytopenie, generell bei solchen Patienten von Bedeutung ist, die durch ein verzögertes Engraftment mehrere lebensbedrohliche Faktoren aufweisen, deren Zusammenspiel schließlich eine erhöhte Mortalität zur Folge hat. Eine verspätete Erholung der Thrombozytenzahlen konnte bereits in mehreren Studien als ein signifikanter Prädiktor für ein verkürztes Überleben identifiziert werden.^{160,161} Neben dem Auftreten einer thrombotischen Mikroangiopathie bzw. einer akuten GvHD Grad III/IV ist eine schwere Thrombozytopenie nach dem 28. Tag nach SZT laut Labrador et al. schon *per se* mit lebensbedrohlichen Blutungsereignissen assoziiert, welche wiederum das Gesamtüberleben im vierten Jahr nach allogener SZT von 67% auf 17% reduzieren.¹⁶² Größere Studien sind nötig, um den Einfluss von Blutungskomplikationen unter Berücksichtigung deren Ursachen und Schwere auf das Überleben nach SZT zu untersuchen.

Weder ein gesteigertes Infektionsrisiko noch das Auftreten von Infektionskomplikationen infolge einer Intervention waren in dieser Untersuchung signifikante Risikofaktoren für das Gesamtüberleben. Zwar lag bei 30% der im Verlauf verstorbenen Patienten als Todesursache eine Infektion zu Grunde, diese stellte jedoch in keinem der Fälle eine Komplikation eines vorangegangenen Eingriffs dar. Ähnliche Zahlen infektionsbedingter Todesfälle nach allogener SZT finden sich in früheren Studien.^{163,164} Erstaunlich ist die Tatsache, dass bei 53% (n=430) der Eingriffe eine erhöhte Infektanfälligkeit bei dem zu operierenden Patienten bestand, es aber dennoch bei lediglich 3% (n=22) der Eingriffe zu einer Infektion kam. Dies zeigt, dass im Umgang mit stammzelltransplantierten Patienten, welche durch die Konditionierungstherapie und die Immunsuppression einem besonders hohen Infektionsrisiko ausgesetzt sind, bereits heute effektive Präventionsmaßnahmen ergriffen werden, um derartige Komplikationen zu verhindern. Voraussetzung hierfür ist wiederum die frühzeitige Identifikation entsprechend gefährdeter Patienten, um die Behandlung an die jeweilige Risikokonstellation eines Patienten anpassen zu können.¹⁵⁸

Obwohl hier kein signifikanter Zusammenhang zwischen interventionsassoziierten Infektionen und dem Gesamtüberleben stammzelltransplantierte Patienten ermittelt werden konnte, sollten die Auswirkungen derartiger Komplikationen auf die Prognose betroffener Patienten in weiteren Studien erforscht werden.

Vor dem Hintergrund zahlreicher Studien der letzten Jahrzehnte zu erwarten war hingegen der negative prognostische Einfluss einer notfallmäßig durchgeführten Intervention bzw. einer intensivmedizinischen Behandlung auf das Gesamtüberleben eines Patienten. Ähnlich früheren Untersuchungen, in denen die Krankenhausmortalität von Patienten mit hämatologischen Grunderkrankungen, welche nach allogener SZT auf einer Intensivstation behandelt werden mussten, mit ca. 50% beziffert wurde^{165,166}, waren in dieser Studie am Ende des Beobachtungszeitraums 54% der zwischenzeitlich intensivpflichtigen Patienten verstorben. Die meisten Todesfälle ereigneten sich jedoch mehr als einen Monat nach der Intervention, welche der Intensivbehandlung vorangegangen war. Bei lediglich 19% (16 von 85) der nach intensivmedizinischer Behandlung im Beobachtungszeitraum verstorbenen Patienten trat der Tod bereits im ersten Monat nach Intervention ein (siehe dazu auch Abbildung 4 auf Seite 54). Dies verdeutlicht, dass eine zugrundeliegende maligne Erkrankung keinesfalls zwingend mit dem schlechten Ausgang einer Intensivbehandlung einhergeht und daher intensivmedizinische bzw. interventionelle Maßnahmen auch bei diesen Patienten bei gegebener Indikation erfolgen sollten.¹⁶⁵

Weitere, von anderen Autoren identifizierte Risikofaktoren für ein schlechteres Überleben während oder nach Aufenthalt auf einer Intensivstation stellen neben hämatologischen Grunderkrankungen eine Sepsis, mechanische Beatmung, Vasopressoren-Gabe, Nierenersatzverfahren sowie Neutropenie und chirurgische Eingriffe dar.^{165,167,168}

Eng verknüpft mit der Notwendigkeit zur intensivmedizinischen Behandlung stellt auch eine Notfalloperation einen Risikofaktor für das Überleben dar und erwies sich sowohl in der univariaten als auch in der multivariaten Analyse als statistisch

signifikanter Parameter. Zwar existieren wesentlich weniger Vergleichsstudien, welche die Sterblichkeit von Patienten mit hämatologischer Grunderkrankung nach Notoperationen untersuchen, doch unterstreichen die früheren Erkenntnisse die hier präsentierten Zahlen. Soares et al. berechneten die Krankenhaussterblichkeit von Patienten nach Notoperation mit 37%, während Patienten nach einem geplanten Eingriff eine Sterblichkeit von 11% aufwiesen.¹⁶⁶ Einschränkend ist hier jedoch zu erwähnen, dass nur 7% der Patienten in dem von Soares und Kollegen untersuchten Kollektiv eine hämatologische Grunderkrankung aufwiesen. Insbesondere die allogene hämatopoetische SZT stellt nach wie vor den größten Risikofaktor für das Überleben kritisch kranker Patienten im Zusammenhang mit invasiven Eingriffen dar.¹⁶⁹ Daneben spielen das Ausmaß eines möglicherweise vorhandenen Organversagens, eine aktive Grunderkrankung und wiederum der Bedarf einer mechanischen Beatmung eine entscheidende Rolle im kurzfristigen Überleben von Krebspatienten nach Notfallintervention.^{165,167,168,170} Die in anderen Studien genannten Raten der Krankenhaussterblichkeit (zwischen 44-63%¹⁷¹⁻¹⁷³) decken sich gut mit den hier ermittelten 59% der nach Notoperation im Beobachtungszeitraum verstorbenen Patienten. Allerdings stehen auch von diesen Todesfällen ähnlich den oben genannten Zahlen im Rahmen einer intensivmedizinischen Behandlung nur 23% (14 von 61) in unmittelbarem zeitlichem Zusammenhang zu dem betreffenden Eingriff.

Um in Zukunft jedoch eine bessere, evidenzbasierte Abwägung von Nutzen und Risiko invasiver Eingriffe in Notfallsituationen bei stammzelltransplantierten Patienten zu gewährleisten, sollten zusätzlich vor allem prospektive Untersuchungen durchgeführt werden (siehe unten).

In der univariaten Analyse ebenfalls signifikant waren zwei weitere Faktoren, nämlich die Haploidität des Stammzellspenders sowie das Vorliegen von partieller Remission bzw. Progress zum Interventionszeitpunkt. Diese wurden jedoch nicht in die multivariate Analyse einbezogen, da in beiden Fällen in Anbetracht der Ergebnisse früherer Studien bereits ein ungünstiger Einfluss auf

das Gesamtüberleben angenommen werden muss, welcher durch chirurgische oder endoskopische Interventionen nicht wesentlich beeinflusst wird.

Der Einsatz haploidentischer Stammzellen in der allogenen SZT war anfangs mit hohen Raten an Transplantatabstoßung, GvHD und NRM assoziiert, gewinnt aber dank optimierter Konditionierungsregime, Innovationen wie der T-Zell-Depletion und vor allem aufgrund der leichten Verfügbarkeit eines möglichen Spenders immer mehr an Bedeutung.^{174–177} Das Gesamtüberleben der Patienten im ersten Jahr nach Transplantation mit haploidentischem Spender ist mittlerweile vergleichbar mit Patienten, für die ein HLA-identischer, fremder Spender gefunden werden konnte, und liegt in Studien zwischen 63 und 88%.^{175–177}

Der Remissionsstatus eines Patienten hat ohne Zweifel einen entscheidenden Einfluss auf das Überleben nach allogener SZT, ganz unabhängig von etwaigen, im Verlauf durchgeführten interventionellen Eingriffen. Beim Auftreten eines Rezidivs müssen oft, abhängig vom hämatologischen Grundleiden und der Schwere des Progresses, potentiell kurative Therapiekonzepte gegen palliative Behandlungsansätze abgewogen werden, da die Prognose ab diesem Zeitpunkt grundsätzlich deutlich verschlechtert ist.^{70,178}

Tatsächlich verstarben auch in dieser Untersuchung vermehrt solche Patienten innerhalb weniger Tage nach einer Intervention, bei denen es vorher zu einem Rezidiv ihrer Grunderkrankung gekommen war. Zwar war die Intervention bei keinem dieser Patienten todesursächlich, doch die meist vorliegende Thrombozytopenie und Leukozytopenie im Rahmen des Progresses führte häufig zu Blutungen oder Infektionen, welche die Prognose zusätzlich limitierten.

Andererseits konnte die überwiegende Zahl der hier untersuchten Interventionen trotz häufig vorliegender Risikofaktoren wie Zytopenien oder Immunsuppression ohne bzw. mit gut beherrschbaren, milden Komplikationen durchgeführt werden. In Kapitel 5.9 sind Indikationen, Risiken, Komplikationen sowie resultierende prognostische Auswirkungen typischer Interventionen anhand ausgewählter Fallbeispiele der vorliegenden Untersuchung anschaulich gegenübergestellt.

Schlussendlich sprechen die vorliegenden Daten dafür, dass chirurgische und endoskopische Eingriffe, auch solche mit größerer Invasivität, bei gegebener Indikation und erwartetem Nutzen für den Patienten durchgeführt werden können und sollten, sofern individuelle Risikofaktoren im Vorfeld evaluiert werden und durch entsprechende prophylaktische Maßnahmen bzw. die ständige Bereitschaft zur therapeutischen Intervention Komplikationen vorgebeugt wird bzw. diese schnell und adäquat behandelt werden.

6.2 Therapeutische Optionen

Unweigerlich folgt daraus nun die Überlegung, welche therapeutischen Schritte notwendig sind, um Patienten mit bekannter Risikokonstellation die optimale supportive Behandlung im Rahmen invasiver Eingriffe zukommen zu lassen. Beispielsweise sollte die Transfusion von Thrombozyten bei thrombozytopenen Patienten bereits prophylaktisch erfolgen und nicht erst nach stattgehabter bzw. anhaltender Blutung aus therapeutischer Indikation. Nach Crighton et al. werden 69% der Thrombozytentransfusionen bei Patienten mit hämatologischer Grunderkrankung als prophylaktische Maßnahme durchgeführt, was im Vergleich zur therapeutischen Transfusion ein geringeres Risiko für klinisch signifikante Blutungen sowie ein längeres blutungsfreies Intervall nach SZT zur Folge hat.⁷⁵ Allerdings gehen sowohl prophylaktische als auch therapeutische Transfusionen von Thrombozyten mit zum Teil schweren transfusionsbedingten Nebenwirkungen einher, weshalb eine strenge Indikationsstellung angebracht ist.^{179,180} Nicht zuletzt können wiederholte Transfusionen zu einem immer schlechteren Ansprechen der Patienten mit progredient abnehmenden post-transfusionellen Thrombozytenzahlen führen.¹⁸¹

Ähnliches trifft auch auf die Transfusion neutrophiler Granulozyten als eine Therapieoption für neutropene Patienten zu. Von den 11 Patienten, welche im ersten Jahr nach Transplantation in der vorliegenden Untersuchung eine Infektkomplikation erlitten hatten, wiesen 10 Patienten zwar präoperativ bekannte

Risikofaktoren wie Leukozytopenie und Neutropenie auf, der Einsatz von G-CSF brachte in diesen Fällen aber keinen klinisch relevanten Anstieg der Zellzahlen und somit keine signifikante Verringerung des Infektionsrisikos. Andere Studien mit höheren Fallzahlen konnten hingegen zeigen, dass tägliche prophylaktisch durchgeführte Transfusionen kompatibler Spender-Granulozyten das Risiko bakterieller wie auch fungaler Infektionen bei neutropenen Patienten senken konnten.¹⁸² Des Weiteren sprachen Patienten mit bakteriellen Infektionen in vorangehenden Studien besser auf Granulozytentransfusionen an als Patienten, welche an Pilzinfektionen litten.¹⁸³ In Bezug auf das Gesamtüberleben fanden Cherif et al. sogar heraus, dass Patienten mit gutem Ansprechen auf Granulozytentransfusionen keine infektionsbedingte Sterblichkeit vorwiesen.¹⁸⁴ Somit liegen mit der Gabe von Wachstumsfaktoren und der Transfusion von Granulozyten prinzipiell zwei häufig genutzte Behandlungsmethoden bei Patienten in Neutropenie vor. Beide jedoch sind wiederum mit einer Reihe von Nebenwirkungen behaftet, welche vor deren Einsatz erwogen werden müssen. Dazu gehören ein möglicherweise erhöhtes Leukämierisiko bei der Behandlung pädiatrischer Patienten mit G-CSF bzw. schwere pulmonale Reaktionen wie der Abfall der arteriellen Sauerstoffsättigung bei der Gabe von Granulozytentransfusionen.^{185,186} Auf die Inzidenz der GvHD bei stammzelltransplantierten Patienten wurde von Zhou et al. in einer aktuellen Studie erfreulicherweise kein negativer Effekt nachgewiesen.¹⁸⁷ Der Einsatz der beiden Verfahren im Hinblick auf die Vermeidung und Behandlung von Infektkomplikationen nach endoskopischen oder chirurgischen Interventionen bei stammzelltransplantierten Patienten muss in randomisierten Studien weiter erforscht werden.

6.3 Transplantassoziierte Faktoren in der Entstehung interventionsbedürftiger Probleme

Noch ist die Studienlage zu spezifischen Risikofaktoren stammzelltransplantierten Patienten hinsichtlich potentieller Komplikationen infolge interventioneller Eingriffe recht begrenzt.

An ersten präventiven Schritten empfiehlt sich daher zunächst die Differenzierung zwischen bestehenden Vorerkrankungen, die gerade in der heiklen Zeit während oder kurz nach SZT aggravieren und eine invasive Maßnahme nach sich ziehen können, und solchen Krankheitsbildern, die sich meist akut infolge der Konditionierung und Transplantation manifestieren. Erstgenannte lassen sich durch eine lückenlose Anamnese und körperliche Untersuchung in Vorbereitung auf die Transplantation bereits weitestgehend eruieren und schließen in abnehmender Häufigkeit gastrointestinale Leiden wie chronisch infektiöse Darmerkrankungen oder Gallenblasenproblematiken, chronische Sinusitiden oder Otitiden sowie Analfissuren und Hämorrhoiden ein. Dagegen erfordert die rechtzeitige Identifizierung akuter Erkrankungen, zu denen neben der neutropenen Kolitis bzw. Typhlitis, der gastrointestinalen Venenverschlusskrankheit, der intestinalen oder hepatischen GvHD, Gastroenteritiden und der CMV Kolitis mit relevanten Fallzahlen auch Katheterinfektionen, hämorrhagische Zystitiden und Weichteilabszesse zählen, insbesondere in der vulnerablen Phase nach Transplantation enge klinische sowie laborchemische Kontrollen.¹⁸⁸

Darüber hinaus liefern vorhandene Untersuchungen zu verwandten Themen bereits wichtige prognostische Hinweise auf mögliche transplantbedingte Aspekte, die mit dem Auftreten interventionsbedürftiger Krankheitsverläufe assoziiert zu sein scheinen.

In dem von Anabtawi et al. untersuchten Patientenkollektiv entwickelten Patienten nach Ganzkörperbestrahlung deutlich häufiger gastrointestinale Beschwerden, welche einer chirurgischen Intervention bedurften, als Patienten, deren Konditionierungstherapie keine Ganzkörperbestrahlung einschloss.¹⁸⁹

Auch in früheren Studien konnte bereits ein signifikanter Zusammenhang zwischen einer Ganzkörperbestrahlung und bestimmten gastrointestinalen Erkrankungen wie der Venenverschlusskrankheit nachgewiesen werden.¹⁹⁰

Eine ähnliche Korrelation wiesen Anabtawi et al. in derselben Untersuchung für die Transplantation peripherer Blutstammzellen und die Inzidenz gastrointestinaler Beschwerden nach. Ein vermehrtes Auftreten der chronischen GvHD nach Gabe mobilisierter Stammzellen dient hier als mögliche Erklärung für die höhere Zahl erforderlicher chirurgischer Maßnahmen am Gastrointestinaltrakt.^{60,189}

Trotz der letzten Endes recht selten gestellten Indikation zur operativen Intervention (20% der chirurgischen Konsultationen) unterstreicht auch die von Anabtawi et al. ermittelte Mortalitätsrate von unter 2% im Rahmen eines invasiven Eingriffs die Sicherheit solcher Prozeduren bei stammzelltransplantierten Patienten.¹⁸⁸

Diese Erkenntnis wird gestützt durch die in Kapitel 5 vorgestellten Ergebnisse und kann zukünftig zusammen mit weiteren prospektiv ausgerichteten Studien zu einer breiteren, evidenzbasierten und risikoarmen chirurgischen Versorgung stammzelltransplantierten Patienten beitragen.

6.4 Limitationen dieser Arbeit

Der retrospektive Charakter der vorliegenden Arbeit schränkt die Aussagekraft der gewonnenen Erkenntnisse insofern ein, dass die verwendeten Daten nicht gezielt zur Beantwortung der Fragestellung erhoben wurden (retrospektive Analyse).

Dementsprechend ist nicht auszuschließen, dass untersuchte Ereignisse wie Blutungs- oder Infektkomplikationen unvollständig dokumentiert und erfasst wurden, sei es aufgrund der geringen Schwere und vernachlässigbaren Behandlungsnotwendigkeit oder bei auswärtig stattgehabten Ereignissen ohne verfügbare Befunde.

Die retrospektive Einschätzung der jeweiligen Risikofaktoren eines Patienten zum Interventionszeitpunkt beruht hauptsächlich auf der Analyse der Blutwerte sowie der Medikation zum entsprechenden Zeitpunkt und unterlag dabei keiner Risikostratifikation. Eine Unterscheidung zwischen hohem und niedrigem Komplikationsrisiko wurde folglich nicht vorgenommen und bei der Auswertung nicht berücksichtigt.

Wie bei den meisten retrospektiven Untersuchungen besteht zudem eine weitere Problematik im fehlenden Follow-up mancher Patienten, sodass es auch hier unter Umständen zu nicht erfassten Interventions- bzw. Komplikationsereignissen gekommen ist.

Aus den genannten Gründen sind zur weiteren zielgerichteten Erforschung der behandelten Thematik prospektive klinische Studien erforderlich. Denkbar wäre hier beispielsweise ein explizit auf Blutungskomplikationen im Rahmen chirurgischer Interventionen nach allogener hämatopoetischer SZT fokussiertes Studiendesign. Für eine möglichst lückenlose Erfassung potentieller Risikofaktoren sollten neben der umfangreichen Abklärung aller die Blutgerinnung beeinflussenden Vorerkrankungen und Medikamente bei vorliegender Operationsindikation prä-, intra- sowie postoperative Kontrollen der Thrombozytenzahlen und laborchemischen Gerinnungsparameter erfolgen. Die klare Definition einer Transfusionsgrenze, entweder für prophylaktisch durchgeführte oder aber therapeutische Thrombozytentransfusionen, ist ebenso

essentiell wie die Festlegung, ab wann ein intra- oder postoperativer Blutverlust als Komplikation des jeweiligen Eingriffs gewertet wird (z.B. erhöhte intraoperative Blutungsmenge, postoperative Nachblutung, ausgeprägte postoperative Hämatomneigung/-bildung).

6.5 Globale Relevanz

Das Kollektiv stammzelltransplantierte Patienten wächst stetig dank der Einführung neuer Medikamente und Behandlungsmethoden, welche eine geringere Toxizität und bessere Verträglichkeit aufweisen. Gleichzeitig nimmt auch die Zahl derjenigen Patienten zu, die im weiteren Krankheitsverlauf nach Transplantation einer interventionellen chirurgischen oder endoskopischen Maßnahme bedürfen. Aufgrund der mangelnden Studienlage zur Durchführung solcher Eingriffe bei stammzelltransplantierten Patienten ist die Indikationsstellung jedoch nach wie vor sehr zurückhaltend.

Die Ergebnisse dieser Arbeit und weiterer vorhandener Untersuchungen erlauben die Annahme, dass eben diese Patienten durchaus von chirurgischen und endoskopischen Eingriffen profitieren können und diese unter Ergreifung angemessener prophylaktischer Maßnahmen und risikoadaptiertem Vorgehen komplikationsarm durchgeführt werden können.

7. Zusammenfassung

Die allogene hämatopoetische Stammzelltransplantation ist heutzutage eine etablierte Behandlungsmethode in der Therapie zahlreicher Erkrankungen und steht dank der Entwicklung schonender Verfahren mittlerweile auch alten und multimorbiden Patienten zur Verfügung.

Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich mit der Frage nach den spezifischen Risikofaktoren des Kollektivs stammzelltransplantierter Patienten im Rahmen chirurgischer und endoskopischer Eingriffe. Infolge der Konditionierung im Vorfeld der Transplantation, aber auch aufgrund der immunsuppressiven Behandlung nach SZT zur Vermeidung von Transplantabstoßung und GvHD sind diese Patienten bei invasiven Eingriffen einem besonders hohen Risiko für Komplikationen wie Blutungen oder Infektionen ausgesetzt.

Zur Erforschung der Fragestellung wurden retrospektiv die Daten von 380 am Universitätsklinikum Tübingen stammzelltransplantierten Patienten ausgewertet. Die mithilfe der Kaplan-Meier Regressionsanalyse erstellten Überlebenszeitkurven der untersuchten Variablen zeigten in der univariaten Analyse signifikante Unterschiede im Gesamtüberleben für Patienten mit erhöhtem Blutungsrisiko, notfallmäßiger Intervention, partieller Remission bzw. Progress zum Interventionszeitpunkt, haploidentischem Spender sowie stationärer oder intensivmedizinischer Behandlung. In der anschließend mittels Cox-Regressionsmodell erhobenen multivariaten Analyse konnte der statistisch signifikante Einfluss der drei Variablen „erhöhtes Blutungsrisiko“, „Notfallindikation“ und „Intensivbehandlung“ auf das Gesamtüberleben bestätigt werden.

Des Weiteren ergab die Betrachtung des Zeitintervalls zwischen Eingriff und SZT eine prognostisch negative Auswirkung einer im ersten Monat nach Transplantation durchgeführten Intervention sowohl auf die Komplikationsrate als auch auf das Gesamtüberleben. Als wahrscheinlichste Erklärung hierfür wird die mit Thrombo- und Leukozytopenie einhergehende Phase der Aplasie in Verbindung mit der nach allogener SZT obligaten Immunsuppression angenommen.

Gestützt wird diese Annahme durch die in vorangehenden Studien festgestellte und in dieser Arbeit bestätigte Korrelation zwischen niedrigen Thrombozytenzahlen und einer erhöhten Blutungswahrscheinlichkeit. Ähnlich verhielt sich auch der Zusammenhang zwischen Leukozyten bzw. neutrophilen Granulozyten und Infektkomplikationen, welcher jedoch aufgrund der kleinen Zahl an Komplikationsereignissen in weiteren Studien validiert werden sollte.

Nichtsdestotrotz wird in Anbetracht der in dieser Arbeit ermittelten Komplikationsrate von 9% (72 von 815) bei allen untersuchten endoskopischen und chirurgischen Eingriffen deutlich, dass derartige Interventionen an stammzelltransplantierten Patienten unter Berücksichtigung oben genannter Risikofaktoren und Ergreifung entsprechender prophylaktischer Maßnahmen sicher durchgeführt werden können und bei gegebener Indikation einen klaren therapeutischen Nutzen für den Patienten darstellen. Gestützt wird diese Aussage außerdem durch die geringe Schwere und gute Beherrschbarkeit eines Großteils der in dieser Arbeit untersuchten Komplikationen.

Mit der Transfusion von Thrombozyten bzw. neutrophilen Granulozyten und der Gabe von G-CSF stehen darüber hinaus wirksame prophylaktische wie therapeutische Behandlungsstrategien zur Verfügung, welche in Abhängigkeit von der jeweiligen Risikokonstellation eines Patienten sowie der Invasivität des geplanten Eingriffs zum Einsatz kommen sollten.

Schlussendlich sprechen die in der vorliegenden Arbeit dargestellten Ergebnisse in Zusammenschau mit den Erkenntnissen verwandter Untersuchungen für eine großzügigere Indikationsstellung zur Durchführung chirurgischer und endoskopischer Interventionen an stammzelltransplantierten Patienten. Es ergab sich trotz oftmals vorhandener Risikofaktoren kein Hinweis auf einen Zusammenhang mit schwerwiegenden Komplikationen, sodass die bisher vorherrschende ubiquitäre Zurückhaltung auf diesem Gebiet ungerechtfertigt erscheint.

8. Ausblick

Die Durchführung invasiver Eingriffe bei Patienten nach allogener Stammzelltransplantation wird in Zukunft aufgrund steigender Transplantationszahlen, zunehmender Komorbiditäten, sowie eines verbesserten Gesamtüberlebens dieser Patienten immer häufiger notwendig werden.

In Anbetracht der besonderen Risikokonstellation, die Patienten nach SZT mit sich bringen, muss zunächst im Einzelfall erwogen werden, ob der zu erwartende Nutzen einer Intervention das Komplikationsrisiko überwiegt. Die in dieser Arbeit erhobenen Zahlen weisen diesbezüglich bereits auf ein sehr gutes Nutzen-Risiko-Verhältnis hin und sprechen somit für eine breite Indikationsstellung bei diesem Patientenkollektiv. Eine Bestätigung durch weitere prospektive Datenerhebungen ist dennoch unerlässlich, um die gewonnenen Ergebnisse zu validieren.

Gleichzeitig werden zeitnah Studien benötigt, welche die prädiktiven Parameter erforschen, die bei stammzelltransplantierten Patienten Hinweise auf komplikative Verläufe im Rahmen interventioneller Eingriffe liefern. Dabei bedarf es insbesondere einer Stratifikation der zugrundeliegenden Risikofaktoren, sodass ein individuell adaptiertes Vorgehen möglich ist und bei höherem Komplikationsrisiko bereits im Vorfeld prophylaktische Maßnahmen ergriffen werden können.

Die adäquate, evidenzbasierte Prophylaxe, Diagnose und Therapie von Komplikationen ist die wichtigste Voraussetzung für die sichere Durchführung chirurgischer und endoskopischer Eingriffe bei Patienten nach allogener Stammzelltransplantation.

9. Referenzen

1. Copelan, E. A. Hematopoietic Stem-Cell Transplantation. *N. Engl. J. Med.* **354**, 1813–1826 (2006).
2. Lorenz, E., Uphoff, D., Reid, T. R. & Shelton, E. Modification of irradiation injury in mice and guinea pigs by bone marrow injections. *J. Natl. Cancer Inst.* **12**, 197–201 (1951).
3. Thomas, E. D., Lochte, H. L., Lu, W. C. & Ferrebee, J. W. Intravenous infusion of bone marrow in patients receiving radiation and chemotherapy. *N. Engl. J. Med.* **257**, 491–496 (1957).
4. Appelbaum, F. R. Hematopoietic-Cell Transplantation at 50. *N. Engl. J. Med.* **357**, 1472–1475 (2007).
5. Singh, A. K. & McGuirk, J. P. Allogeneic stem cell transplantation: A historical and scientific overview. *Cancer Res.* **76**, 6445–6451 (2016).
6. Henig, I. & Zuckerman, T. Hematopoietic Stem Cell Transplantation—50 Years of Evolution and Future Perspectives. *Rambam Maimonides Med. J.* **5**, 1–15 (2014).
7. Thomas, E. D. *et al.* Marrow Transplantation for Acute Nonlymphoblastic Leukemia in First Remission. *N. Engl. J. Med.* **301**, 597–599 (1979).
8. Hansen, J. A. *et al.* Transplantation of Marrow from an Unrelated Donor to a Patient with Acute Leukemia. *N. Engl. J. Med.* **303**, 565–567 (1980).
9. DKMS. Factsheet. (2016). Available at: <https://www.dkms.de/de/content/factsheet-0>. (Accessed: 5th May 2018)
10. Passweg, J. R. *et al.* Hematopoietic stem cell transplantation in Europe 2014: More than 40 000 transplants annually. *Bone Marrow Transplant.* **51**, 786–792 (2016).
11. D'Souza, A. & Fretham, C. Current Uses and Outcomes of Hematopoietic Cell Transplantation (HCT): CIBMTR Summary Slides, 2017. Available at: <http://www.cibmtr.org>. (Accessed: 6th May 2018)
12. Passweg, J. R. *et al.* Hematopoietic SCT in Europe: Data and trends in 2012 with special consideration of pediatric transplantation. *Bone Marrow Transplant.* **49**, 744–750 (2014).
13. Prasad, V. K. & Kurtzberg, J. Emerging trends in transplantation of inherited metabolic diseases. *Bone Marrow Transplant.* **41**, 99–108 (2008).
14. Sirrs, S., Hannah-shmouni, F., Nantel, S., Neuberger, J. & Yoshida, E. M. Transplantation as disease modifying therapy in adults with inherited metabolic disorders. *J. Inherit. Metab. Dis.* (2018). doi:10.1007/s10545-018-0141-z
15. Carnevale-Schianca, F. *et al.* Allogeneic Hemopoietic Stem Cell Transplantation in Solid Tumors. *Transplant. Proc.* **37**, 2664–2666 (2005).

9. Referenzen

16. Heim, D. & Gratwohl, A. Role of allogeneic transplantation in chronic myeloid leukemia. *Expert Rev. Hematol.* **1**, 41–50 (2008).
17. Saussele, S. *et al.* Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo SCT) for chronic myeloid leukemia in the imatinib era : evaluation of its impact within a subgroup of the randomized German CML Study IV. *Blood* **115**, 1880–1886 (2009).
18. Lazarus, H. M. *et al.* Autotransplantation versus HLA-matched unrelated donor transplantation for acute myeloid leukaemia: A retrospective analysis from the Center for International Blood and Marrow Transplant Research. *Br. J. Haematol.* **132**, 755–769 (2006).
19. Cornelissen, J. J. & Blaise, D. Hematopoietic stem cell transplantation for patients with AML in first complete remission. *Blood* **127**, 62–71 (2016).
20. Choo, S. Y. The HLA system: Genetics, immunology, clinical testing, and clinical implications. *Yonsei Medical Journal* **48**, 11–23 (2007).
21. Tiercy, J. M. & Claas, F. Impact of HLA diversity on donor selection in organ and stem cell transplantation. *Hum. Hered.* **76**, 178–186 (2014).
22. Shankarkumar, U. The Human Leukocyte Antigen (HLA) System. *Int J Hum Gen* **4**, 91–103 (2004).
23. Nunes, E. *et al.* Definitions of histocompatibility typing terms. *Blood* **118**, e180–e183 (2011).
24. Fürst, D., Müller, C., Vucinic, V. & Bunjes, D. High-resolution HLA matching in hematopoietic stem cell transplantation: a retrospective collaborative analysis. *Blood* **122**, 3220–3229 (2013).
25. Tiercy, J. M. *et al.* The probability of identifying a 10/10 HLA allele-matched unrelated donor is highly predictable. *Bone Marrow Transplant.* **40**, 515–522 (2007).
26. Tiercy, J.-M. Unrelated Hematopoietic Stem Cell Donor Matching Probability and Search Algorithm. *Bone Marrow Res.* **2012**, 1–8 (2012).
27. Petersdorf, E. W. Genetics of Graft-versus-Host Disease: The Major Histocompatibility Complex. *Blood Rev* **27**, 1–12 (2013).
28. Kordelas, L., Steckel, N., Horn, P., Beelen, D. & Rebmann, V. The Activating NKG2C Receptor Is Significantly Reduced in NK Cells after Allogeneic Stem Cell Transplantation in Patients with Severe Graft-versus-Host Disease. *Int. J. Mol. Sci.* **17**, 1797–1806 (2016).
29. Gratwohl, A. & Carreras, E. Principles of Conditioning. In: Apperley J, Carreras E, Gluckman E, Gratwohl A, Masszi T. The EBMT Handbook, 6th Edition. Haemopoietic Stem Cell Transplantation. *ESH* 123–137 (2012).
30. Lake, R. A. & Robinson, B. W. S. Immunotherapy and chemotherapy-a practical partnership. *Nat. Rev. Cancer* **5**, 397–405 (2005).
31. Bacigalupo, A. *et al.* Defining the Intensity of Conditioning Regimens: Working Definitions. *Biol. Blood Marrow Transplant.* **15**, 1628–1633 (2009).

9. Referenzen

32. Giralto, S. *et al.* Engraftment of allogeneic hematopoietic progenitor cells with purine analog-containing chemotherapy: harnessing graft-versus-leukemia without myeloablative therapy. *Blood* **89**, 4531–4536 (1997).
33. Gratwohl, A. *et al.* Increasing use of reduced intensity conditioning transplants: Report of the 2001 EBMT activity survey. *Bone Marrow Transplant.* **30**, 813–831 (2002).
34. Negrin, R. S. & Chao, N. J. Preparative regimens for hematopoietic cell transplantation. *uptodate* (2018). Available at: <https://www.uptodate.com/contents/preparative-regimens-for-hematopoietic-cell-transplantation>. (Accessed: 22nd July 2018)
35. Ali, M. Y. *et al.* Reassessing the definition of myeloid engraftment after autotransplantation: It is not necessary to see $0.5 \times 10^9/l$ neutrophils on 3 consecutive days to define myeloid recovery. *Bone Marrow Transplant.* **30**, 749–752 (2002).
36. Champlin, R. E. *et al.* Blood stem cells compared with bone marrow as a source of hematopoietic cells for allogeneic transplantation. *Blood* **95**, 3702–3709 (2000).
37. Kamel, A. M. *et al.* Impact of CD34 subsets on engraftment kinetics in allogeneic peripheral blood stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant.* **35**, 129–136 (2005).
38. Zaucha, J. M. *et al.* CD34 cell dose in granulocyte colony-stimulating factor-mobilized peripheral blood mononuclear cell grafts affects engraftment kinetics and development of extensive chronic graft-versus-host disease after human leukocyte antigen-identical sibling transpla. *Blood* **98**, 3221–3227 (2001).
39. Millar, B. C. *et al.* The importance of CD34+/CD33– cells in platelet engraftment after intensive therapy for cancer patients given peripheral blood stem cell rescue. *Bone Marrow Transplant.* **22**, 469–475 (1998).
40. Danby, R. & Rocha, V. Improving engraftment and immune reconstitution in umbilical cord blood transplantation. *Front. Immunol.* **5**, 1–19 (2014).
41. Federmann, B. *et al.* Immune reconstitution after haploidentical hematopoietic cell transplantation: Impact of reduced intensity conditioning and CD3/CD19 depleted grafts. *Leukemia* **25**, 121–129 (2011).
42. Seggewiss, R. & Einsele, H. Immune reconstitution after allogeneic transplantation and expanding options for immunomodulation: an update. *Blood* **115**, 3861–3868 (2010).
43. Chang, Y.-J., Zhao, X.-Y. & Huang, X.-J. Immune Reconstitution after Haploidentical Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Biol. Blood Marrow Transplant.* **20**, 440–449 (2014).
44. Oevermann, L. *et al.* Immune reconstitution and strategies for rebuilding the immune system after haploidentical stem cell transplantation. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* **1266**, 161–170 (2012).
45. Perales, M. A. *et al.* Recombinant human interleukin-7 (CYT107) promotes T-cell

9. Referenzen

- recovery after allogeneic stem cell transplantation. *Blood* **120**, 4882–4891 (2012).
46. Tabbara, I. A., Zimmerman, K., Morgan, C. & Nahleh, Z. Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation: Complications and Results. *Am. Med. Assoc.* **162**, 1558–1566 (2002).
 47. Nadir, Y. & Brenner, B. Thrombotic complications associated with stem cell transplantation. *Blood Rev.* **26**, 183–187 (2012).
 48. Carreras, E. *et al.* The incidence of veno-occlusive disease following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation has diminished and the outcome improved over the last decade. *Biol. Blood Marrow Transplant.* **17**, 1713–1720 (2011).
 49. Yabe, H. *et al.* Rapid improvement of life-threatening capillary leak syndrome after stem cell transplantation. *Blood* **115**, 2723–2724 (2010).
 50. Panoskaltis-Mortari, A. *et al.* An official American Thoracic Society Research Statement: Noninfectious lung injury after hematopoietic stem cell transplantation: Idiopathic pneumonia syndrome. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* **183**, 1262–1279 (2011).
 51. Tichelli, A., Rovó, A., Passweg, J., Schwarze, C. P. & Lint, M. T. Van. Late complications after hematopoietic stem cell transplantation. *Expert Rev. Hematol.* **2**, 583–601 (2009).
 52. Majhail, N. S. Long-term complications after hematopoietic cell transplantation. *Hematol. Oncol. Stem Cell Ther.* **10**, 220–227 (2017).
 53. Carpenter, P. A. Late effects of chronic graft-versus-host disease. *Best Pract. Res. Clin. Haematol.* **21**, 309–331 (2008).
 54. Bacigalupo, A., Chien, J., Barisione, G. & Pavletic, S. Late Pulmonary Complications After Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation: Diagnosis, Monitoring, Prevention, and Treatment. *Semin. Hematol.* **49**, 15–24 (2012).
 55. Wingard, J. R. *et al.* Long-Term Survival and Late Deaths After Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation. *J. Clin. Oncol.* **29**, 2230–2239 (2011).
 56. Jagasia, M. *et al.* Risk factors for acute GVHD and survival after hematopoietic cell transplantation. *Blood* **119**, 296–308 (2012).
 57. Jacobsohn, D. A. & Vogelsang, G. B. Acute graft versus host disease. *Orphanet J. Rare Dis.* **2**, 1–9 (2007).
 58. Couriel, D., Caldera, H., Champlin, R. & Komanduri, K. Acute graft-versus-host disease: Pathophysiology, clinical manifestations, and management. *Cancer* **101**, 1936–1946 (2004).
 59. Glucksberg, H. *et al.* Clinical manifestations of graft-versus-host disease in human recipients of marrow from HLA-matched sibling donors. *Transplantation* **18**, 295–304 (1974).
 60. Flowers, M. E. D. *et al.* Comparative analysis of risk factors for acute graft-

9. Referenzen

- versus-host disease and for chronic graft-versus-host disease according to National Institutes of Health consensus criteria. *Blood* **117**, 3214–3219 (2011).
61. Garnett, C., Apperley, J. F. & Pavlu, J. Treatment and management of graft-versus-host disease: Improving response and survival. *Ther. Adv. Hematol.* **4**, 366–378 (2013).
 62. Hobbs, G. & Perales, M.-A. Effects of T-Cell Depletion on Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation Outcomes in AML Patients. *J. Clin. Med.* **4**, 488–503 (2015).
 63. Chirletti, P. *et al.* Gastrointestinal emergencies in patients with acute intestinal graft-versus-host disease. *Leuk. Lymphoma* **29**, 129–137 (1998).
 64. Irani, J. *et al.* Severe acute gastrointestinal graft-vs-host disease. *Arch. Surg.* **143**, 1041–1045 (2008).
 65. Palaniappa, N. C., Doyon, L. & Divino, C. M. Colonic perforation in graft versus host disease: a case report. *Int. Surg.* **97**, 14–16 (2012).
 66. Jones, A. D. *et al.* Surgical complications of bone marrow transplantation. *Am. J. Surg.* **185**, 481–484 (2003).
 67. Akahane, A. *et al.* Central venous port-related infection in patients with malignant tumors: An observational study. *Ups. J. Med. Sci.* **117**, 300–308 (2012).
 68. Rieger, C. T. *et al.* Infectious complications after allogeneic stem cell transplantation: Incidence in matched-related and matched-unrelated transplant settings. *Transpl. Infect. Dis.* **11**, 220–226 (2009).
 69. Miller, H. K. *et al.* Infectious Risk after Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation Complicated by Acute Graft-versus-Host Disease. *Biol. Blood Marrow Transplant.* **23**, 522–528 (2017).
 70. Haen, S. P. *et al.* Allogeneic hematopoietic cell transplantation in patients ≥ 70 years: which patients may benefit? *Blood Cancer J.* **654**, (2016).
 71. Mendes, E. T. *et al.* Healthcare-associated infection in hematopoietic stem cell transplantation patients: risk factors and impact on outcome. *Int. J. Infect. Dis.* **16**, 424–428 (2012).
 72. Gerber, D. E. *et al.* The incidence of and risk factors for venous thromboembolism (VTE) and bleeding among 1514 patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation: implications for VTE prevention. *Blood* **112**, 504–511 (2016).
 73. Labrador, J. *et al.* Analysis of incidence, risk factors and clinical outcome of thromboembolic and bleeding events in 431 allogeneic hematopoietic stem cell transplantation recipients. *Haematologica* **98**, 437–443 (2013).
 74. WHO. WHO Handbook for Reporting Results of Cancer Treatment. *World Heal. Organ.* **48**, (1979).
 75. Crichton, G. L. *et al.* A therapeutic-only versus prophylactic platelet transfusion strategy for preventing bleeding in patients with haematological disorders after

9. Referenzen

- myelosuppressive chemotherapy or stem cell transplantation. *Cochrane database Syst. Rev.* **9**, (2015).
76. Estcourt, L. J. *et al.* The challenges of measuring bleeding outcomes in clinical trials of platelet transfusions. *Transfusion* **53**, 1531–1543 (2013).
77. Sahin, U., Toprak, S. K., Atilla, P. A., Atilla, E. & Demirer, T. An overview of infectious complications after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *J. Infect. Chemother.* **22**, 505–514 (2016).
78. Freifeld, A. G. *et al.* Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin. Infect. Dis.* **52**, e56-93 (2011).
79. Gustinetti, G. & Mikulska, M. Bloodstream infections in neutropenic cancer patients: A practical update. *Virulence* **7**, 280–297 (2016).
80. Nucci, M. *et al.* Invasive fungal diseases in haematopoietic cell transplant recipients and in patients with acute myeloid leukaemia or myelodysplasia in Brazil. *Clin. Microbiol. Infect.* **19**, 745–751 (2013).
81. Girmenia, C. *et al.* Incidence and outcome of invasive fungal diseases after allogeneic stem cell transplantation: A prospective study of the gruppo italiano trapianto midollo osseo (GITMO). *Biol. Blood Marrow Transplant.* **20**, 872–880 (2014).
82. Blyth, C. C. *et al.* Consensus guidelines for the treatment of invasive mould infections in haematological malignancy and haemopoietic stem cell transplantation, 2014. *Intern. Med. J.* **44**, 1333–1349 (2014).
83. Littlewood, K. E. The immunocompromised adult patient and surgery. *Best Pract. Res. Clin. Anaesthesiol.* **22**, 585–609 (2008).
84. Krüger, K. Perioperatives Management bei Gelenkeingriffen unter immunsuppressiver Therapie. *Z. Rheumatol.* **76**, 767–775 (2017).
85. Nikolaus, O. B. *et al.* Factors Associated With 20-Year Cumulative Risk of Infection After Aseptic Index Revision Total Knee Arthroplasty. *J. Arthroplasty* **31**, 872–877 (2016).
86. Kotton, C. N. Skin and soft tissue infections in the transplant population. *Curr. Infect. Dis. Rep.* **10**, 387–393 (2008).
87. Walser, E. M. Venous Access Ports: Indications, Implantation Technique, Follow-Up, and Complications. *Cardiovasc Interv. Radiol* **35**, 751–764 (2012).
88. Lyon, R. D., Griggs, K. A., Johnson, A. M. & Olsen, J. R. Long-term Follow-up of Upper Extremity Implanted Venous Access Devices in Oncology patients. *J. Vasc. Interv. Radiol.* **10**, 463–471 (1999).
89. Teichgräber, U. K., Pfitzmann, R. & Hofmann, H. A. F. Central Venous Port Systems as an Integral Part of Chemotherapy. *Dtsch. Arztebl. Int.* **108**, 147–154 (2011).
90. Wagner, H. J., Teichgräber, U., Gebauer, B. & Kalinowski, M. Transjugular Implantation of Venous Port Catheter Systems. *Fortschr Röntgenstr* **175**, 1539–

9. Referenzen

- 1544 (2003).
91. Adamus, R., Beyer-Enke, S., Otte, P. & Loose, R. Ultrasound-Guided Puncture of the Subclavian Vein to Implant Central Venous Ports. *Fortschr Röntgenstr* **174**, 1450–1453 (2002).
 92. Ruchan, A., Deniz, A. & Ali, C. Port catheter complications and thrombosis issues : assessment of 114 patients with port catheter implantation by single surgeon. *Biomed Res Ther* **4**, 1898–1910 (2017).
 93. Narducci, F. *et al.* Totally implantable venous access port systems and risk factors for complications : A one-year prospective study in a cancer centre. *Eur. J. Surg. Oncol.* **37**, 913–918 (2011).
 94. Teichgräber, U. K. M., Kausche, S. & Nagel, S. N. Evaluation of radiologically implanted central venous port systems explanted due to complications. *J Vasc Access* **10**, 1–7 (2011).
 95. Samaras, P., Dold, S., Braun, J., Kestenholz, P. & Breitenstein, S. Infectious Port Complications Are More Frequent in Younger Patients with Hematologic Malignancies than in Solid Tumor Patients. *Zurich Open Repos. Arch.* **74**, 237–244 (2008).
 96. Attar, A. & Messing, B. Evidence-based prevention of catheter infection during parenteral nutrition. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* **4**, 211–218 (2001).
 97. Demircioglu, F., Ylmaz, S., Ören, H., Özguven, A. A. & Irken, G. Skin and soft tissue complications in pediatric leukemia patients with and without central venous catheters. *J. Pediatr. Hematol. Oncol.* **30**, 32–35 (2008).
 98. Wun, T. & White, R. H. Venous thromboembolism (VTE) in patients with cancer: Epidemiology and risk factors. *Cancer Invest.* **27**, 63–74 (2009).
 99. Haddad, T. C. & Greeno, E. W. Chemotherapy-induced thrombosis. *Thromb. Res.* **118**, 555–568 (2006).
 100. Raad, I., Luna, M. & Khalil, S. A. The relationship between the thrombotic and infectious complications of central venous catheters. *JAMA* **271**, 1014–1016 (1994).
 101. Tong, M. C. *et al.* Endoscopy in neutropenic and/or thrombocytopenic patients. *World J. Gastroenterol.* **21**, 13166–13176 (2015).
 102. Ben-Menachem, T. *et al.* Adverse events of upper GI endoscopy. *Gastrointest. Endosc.* **76**, 707–718 (2012).
 103. Silvis, S., Nebel, O., Rogers, G., Sugawa, C. & Mandelstam, P. Endoscopic complications. Results of the 1974 American Society for Gastrointestinal Endoscopy Survey. *JAMA* **235**, (1976).
 104. Sieg, A., Hachmoeller-Eisenbach, U. & Eisenbach, T. Prospective evaluation of complications in outpatient GI endoscopy: A survey among German gastroenterologists. *Gastrointest. Endosc.* **53**, 620–626 (2001).
 105. Krishna, S. G. *et al.* Safety of endoscopic interventions in patients with thrombocytopenia. *Gastrointest. Endosc.* **80**, 425–434 (2014).

9. Referenzen

106. Anderson, M. A. *et al.* Management of antithrombotic agents for endoscopic procedures. *Gastrointest. Endosc.* **70**, 1060–1070 (2009).
107. Kaur, S., Cooper, G., Fakult, S. & Lazarus, H. M. Incidence and outcome of overt gastrointestinal bleeding in patients undergoing bone marrow transplantation. *Dig. Dis. Sci.* **41**, 598–603 (1996).
108. Gorschlüter, M. *et al.* Endoscopy in patients with acute leukaemia after intensive chemotherapy. *Leuk. Res.* **32**, 1510–1517 (2008).
109. Yao, M. D., von Rosenvinge, E. C., Groden, C. & Mannon, P. J. Multiple endoscopic biopsies in research subjects: safety results from a National Institutes of Health series. *Gastrointest. Endosc.* **69**, 906–910 (2009).
110. Reed, W. P., Kilkenny, J. W., Dias, C. E. & Wexner, S. D. A prospective analysis of 3525 esophagogastroduodenoscopies performed by surgeons. *Surg. Endosc.* **18**, 11–21 (2004).
111. Bianco, J. *et al.* Prevalence of Clinically Relevant Bacteremia After Upper Gastrointestinal Endoscopy in Bone Marrow Transplant Recipients. *Am. J. Med.* **89**, 134–136 (1990).
112. Allison, M. C. *et al.* Antibiotic prophylaxis in gastrointestinal endoscopy. *Gut* **58**, 869–880 (2009).
113. Espinoza, M. *et al.* Nutritional assessment as predictor of complications after hematopoietic stem cell transplantation. *Brazilian J. Hematol. Hemotherapy* **38**, 7–14 (2016).
114. Seguy, D. *et al.* Enteral Feeding and Early Outcomes of Patients Undergoing Allogeneic Stem Cell Transplantation Following Myeloablative Conditioning. *Transplantation* **82**, 835–839 (2006).
115. Schrag, S. P. *et al.* Complications related to percutaneous endoscopic gastrostomy (PEG) tubes. A comprehensive clinical review. *J Gastrointestin Liver Dis* **16**, 407–418 (2007).
116. Gauderer, M. W. L., Ponsky, J. L. & Izant, R. J. Gastrostomy without laparotomy: A percutaneous endoscopic technique. *J. Pediatr. Surg.* **15**, 872–875 (1980).
117. Rahnemai-Azar, A. A., Rahnemaiazar, A. A., Naghshizadian, R., Kurtz, A. & Farkas, D. T. Percutaneous endoscopic gastrostomy: Indications, technique, complications and management. *World J. Gastroenterol.* **20**, 7739–7751 (2014).
118. Kaur, S., Ceballos, C., Bao, R., Pittman, N. & Benkov, K. Percutaneous endoscopic gastrostomy tubes in pediatric bone marrow transplant patients. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* **56**, 300–303 (2013).
119. Fortunato, J. E. *et al.* Outcome after percutaneous endoscopic gastrostomy in children and young adults. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* **50**, 390–393 (2010).
120. Sahm, M., Pross, M. & Lippert, H. Acute Appendicitis – Changes in Epidemiology, Diagnosis and Therapy. *Zentralbl Chir* **136**, 18–24 (2011).
121. Ohmann, C., Franke, C., M., K. & Yang, Q. Neues zur Epidemiologie der akuten Appendizitis. *Chirurg* **73**, 769–776 (2002).

9. Referenzen

122. Petroianu, A. & Barroso, T. Pathophysiology of Acute Appendicitis. *JSM Gastroenterol. Hepatol.* **4**, 1062–1066 (2016).
123. Alvarado, A. A Practical Score for the Early Diagnosis of Acute Appendicitis. *Ann. Emerg. Med.* **254**, 557–564 (1986).
124. Humes, D. J. & Simpson, J. Acute appendicitis. *BMJ* **333**, 530–534 (2006).
125. Shogilev, D. J., Duus, N., Odom, S. R. & Shapiro, N. I. Diagnosing Appendicitis: Evidence-Based Review of the Diagnostic Approach in 2014. *West. J. Emerg. Med.* **15**, 859–871 (2014).
126. Boonstra, P. A., Veen, R. N. & Stockmann, H. B. Less negative appendectomies due to imaging in patients with suspected appendicitis. *Surg. Endosc.* **29**, 2365–2370 (2015).
127. Florence, M. *et al.* Negative Appendectomy and Imaging Accuracy in the Washington State Surgical Care and Outcomes Assessment Program. *Ann. Surg.* **248**, 557–563 (2008).
128. Varadhan, K. K., Humes, D. J., Neal, K. R. & Lobo, D. N. Antibiotic Therapy Versus Appendectomy for Acute Appendicitis : A Meta-Analysis. *World J. Surg.* **34**, 199–209 (2010).
129. Bulian, D. R. *et al.* Appendectomy in Germany — an analysis of a nationwide survey 2011 / 2012. *Int. J. Colorectal Dis.* **28**, 127–138 (2013).
130. Sauerland, S., Jaschinski, T. & Neugebauer, E. A. Laparoscopic versus open surgery for suspected appendicitis. *Cochrane Database Syst. Rev.* CD001546 (2010).
131. Katkhouda, N., Mason, R. J., Towfigh, S., Gevorgyan, A. & Essani, R. Laparoscopic versus open appendectomy. *Ann. Surg.* **242**, 439–450 (2005).
132. Andersen, B. R., Kallehave, F. L. & Andersen, H. K. Antibiotics versus placebo for prevention of postoperative infection after appendicectomy. *Cochrane Database Syst. Rev.* CD001439 (2005).
133. Margenthaler, J. A. *et al.* Risk factors for adverse outcomes after the surgical treatment of appendicitis in adults. *Ann. Surg.* **238**, 59–66 (2003).
134. Fokkens, W., Lund, V., Mullol, J. & Bachert, C. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2012. *Rhinology* **23**, Supplement (2012).
135. Drozd-Sokolowska, J. E., Sokolowski, J., Wiktor-Jedrzejczak, W. & Niemczyk, K. Sinusitis in patients undergoing allogeneic bone marrow transplantation - a review. *Braz. J. Otorhinolaryngol.* **83**, 105–111 (2017).
136. Bento, L. R., Ortiz, E., Nicola, E. M. D., Vigorito, A. C. & Sakano, E. Sinonasal disorders in hematopoietic stem cell transplantation. *Braz. J. Otorhinolaryngol.* **80**, 285–289 (2014).
137. Thompson, A. M., Couch, M., Zahurak, M. L., Johnson, C. & Vogelsang, G. B. Risk factors for post-stem cell transplant sinusitis. *Bone Marrow Transplant.* **29**, 257–261 (2002).

9. Referenzen

138. Ortiz, E. *et al.* Prognostic value of sinus CT scans in hematopoietic stem cell transplantation. *Braz. J. Otorhinolaryngol.* **76**, 618–622 (2010).
139. Won, Y.-W. *et al.* Retrospective analysis of paranasal sinusitis in patients receiving hematopoietic stem cell transplantation. *Int. J. Hematol.* **93**, 383–388 (2011).
140. Krings, J. G. *et al.* Complications of primary and revision functional endoscopic sinus surgery for chronic rhinosinusitis. *Laryngoscope* **124**, 838–845 (2015).
141. Shibuya, T. Y. *et al.* Sinus disease in the bone marrow transplant population: Incidence, risk factors, and complications. *Otolaryngol. - Head Neck Surg.* **113**, 705–711 (1995).
142. Chandra, R. K., Palmer, J. N., Tangsujarittham, T. & Kennedy, D. W. Factors associated with failure of frontal sinusotomy in the early follow-up period. *Otolaryngol. - Head Neck Surg.* **131**, 514–518 (2004).
143. Stankiewicz, J. A., Lal, D., Connor, M. & Welch, K. Complications in endoscopic sinus surgery for chronic rhinosinusitis: A 25-year experience. *Laryngoscope* **121**, 2684–2701 (2011).
144. Musy, P. Y. & Kountakis, S. E. Anatomic findings in patients undergoing revision endoscopic sinus surgery. *Am. J. Otolaryngol.* **25**, 418–422 (2004).
145. Kennedy, C. A., Adams, G. L., Neglia, J. P. & Giebink, G. S. Impact of surgical treatment on paranasal fungal infections in bone marrow transplant patients. *Otolaryngol. - Head Neck Surg.* **116**, 610–616 (1997).
146. Shulman, H. M. *et al.* Chronic Graft-Versus-Host Syndrome in Man. *Am. J. Med.* **69**, 204–217 (1980).
147. Filipovich, A. H. *et al.* National Institutes of Health Consensus Development Project on Criteria for Clinical Trials in Chronic Graft-versus-Host Disease. *Biol. Blood Marrow Transplant.* **11**, 945–955 (2005).
148. Giagounidis, A., Ehninger, G., Hiller, E., Matzdorff, A. & Rummel, M. J. Thrombozytopenien. (2008). Available at: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/thrombozytopenien/@@view/html/index.html>. (Accessed: 13th April 2018)
149. SooHoo, N. F. *et al.* Complication Rates Following Open Reduction and Internal Fixation of Ankle Fractures. *J. Bone Jt. Surgery-American Vol.* **91**, 1042–1049 (2009).
150. Hozo, S. P., Djulbegovic, B. & Hozo, I. Estimating the mean and variance from the median, range, and the size of a sample. *BMC Med. Res. Methodol.* **5**, 1–10 (2005).
151. Benninghaus, H. *Einführung in die sozialwissenschaftliche Datenanalyse.* (Oldenbourg Wissenschaftsverlag, 2005).
152. Rich, J. T. *et al.* A practical guide to understanding Kaplan-Meier curves. *Off. J. Am. Acad. Otolaryngol. neck Surg.* **143**, 331–336 (2010).
153. Kaplan, E. L. & Meier, P. Nonparametric estimation from incomplete

9. Referenzen

- observations. *Am. Stat. Assoc.* **53**, 457–481 (1958).
154. Zwiener, I., Blettner, M. & Hommel, G. Survival analysis: part 15 of a series on evaluation of scientific publications. *Dtsch. Arztebl. Int.* **108**, 163–169 (2011).
155. Stein, P. Das Cox-Modell. (2012). Available at: <https://www.uni-due.de/imperia/md/content/soziologie/stein/ereignisanalyse-cox-regression>. (Accessed: 15th April 2018)
156. Kreienbrock, L., Pigeot, I. & Ahrens, W. *Epidemiologische Methoden*. (Springer Spektrum, 2012).
157. Schuster, M. G. *et al.* Infections in hematopoietic cell transplant recipients: Results from the organ transplant infection project, a multicenter, prospective, cohort study. *Open Forum Infect. Dis.* **4**, 1–7 (2017).
158. Russo, R. *et al.* Bloodstream infection in hematopoietic stem cell transplantation outpatients: Risk factors for hospitalization and death. *J. Sao Paulo Inst. Trop. Med.* **61**, 1–5 (2019).
159. Balletto, E. & Mikulska, M. Bacterial infections in hematopoietic stem cell transplant recipients. *Mediterr J Hematol Infect Dis* **7**, (2015).
160. Moneib, H., Hafez, H., Dahdouh, A. A., Lehmann, L. E. & Elhaddad, A. M. Association of Day +100 Platelet Count and Survival Post Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Blood* **130**, 5534 (2017).
161. Kim, D. H. *et al.* Clinical significance of platelet count at day +60 after allogeneic peripheral blood stem cell transplantation. *J. Korean Med. Sci.* **21**, 46–51 (2006).
162. Labrador, J. *et al.* Incidence and risk factors for life-threatening bleeding after allogeneic stem cell transplant. *Br. J. Haematol.* **169**, 719–725 (2015).
163. Fayard, A. *et al.* Evaluation of infectious complications after haploidentical hematopoietic stem cell transplantation with post-transplant cyclophosphamide following reduced-intensity and myeloablative conditioning: a study on behalf of the Francophone Society of Stem Cell. *Bone Marrow Transplant.* (2019). doi:10.1038/s41409-019-0475-7
164. Safayi, S. R. *et al.* A survey of infection in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in patients with acute myeloid leukemia. *Int. J. Organ Transplant. Med.* **9**, 112–116 (2018).
165. Maschmeyer, G. *et al.* Outcome analysis of 189 consecutive cancer patients referred to the intensive care unit as emergencies during a 2-year period. *Eur. J. Cancer* **39**, 783–792 (2003).
166. Soares, M. *et al.* Characteristics and outcomes of patients with cancer requiring admission to intensive care units: A prospective multicenter study. *Crit. Care Med.* **38**, 9–15 (2010).
167. Groeger, B. J. S. *et al.* Outcome for cancer patients requiring mechanical ventilation. *J. Clin. Oncol.* **17**, 991–997 (1999).
168. Taccone, F. S. *et al.* Characteristics and outcomes of cancer patients in European ICUs. *Crit. Care* **13**, 1–10 (2009).

9. Referenzen

169. Pène, F. *et al.* Outcome of critically ill allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation recipients : A reappraisal of indications for organ failure supports. *J. Clin. Oncol.* **24**, 643–649 (2006).
170. Soares, M., Salluh, J. I. F., Spector, N. & Rocco, J. R. Characteristics and outcomes of cancer patients requiring mechanical ventilatory support for > 24 hrs. *Crit. Care Med.* **33**, 520–526 (2005).
171. Benoit, D. D., Vandewoude, K. H., Decruyenaere, J. M., Hoste, E. A. & Colardyn, F. A. Outcome and early prognostic indicators in patients with a hematologic malignancy admitted to the intensive care unit for a life-threatening complication. *Crit. Care Med.* **31**, 104–112 (2003).
172. Kress, J. P., Christenson, J., Pohlman, A. S., Linkin, D. R. & Hall, J. B. Outcomes of critically ill cancer patients in a university hospital setting. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* **160**, 1957–1961 (1999).
173. Bos, M. M. E. M., Bakhshi-raiez, F., Dekker, J. W. T., Keizer, N. F. de & Jonge, E. de. Outcomes of intensive care unit admissions after elective cancer surgery. *Eur. J. Surg. Oncol.* **39**, 584–592 (2013).
174. Aversa, F. *et al.* Treatment of high-risk acute leukemia with T-cell-depleted stem cells from related donors with one fully mismatched HLA haplotype. *N. Engl. J. Med.* **339**, 1186–1193 (1998).
175. Rizzieri, D. A. *et al.* Partially matched, nonmyeloablative allogeneic transplantation: Clinical outcomes and immune reconstitution. *J. Clin. Oncol.* **25**, 690–697 (2007).
176. Solomon, S. R. *et al.* Haploidentical transplantation using T cell replete peripheral blood stem cells and myeloablative conditioning in patients with high-risk hematologic malignancies who lack conventional donors is well tolerated and produces excellent relapse-free survival: *Biol. Blood Marrow Transplant.* **18**, 1859–1866 (2012).
177. Hematol, A. *et al.* Haploidentical hematopoietic cell transplantation using in vitro T cell depleted grafts as salvage therapy in patients with disease relapse after prior allogeneic transplantation. (2017). doi:10.1007/s00277-017-2941-x
178. Schmid, C. *et al.* Treatment, risk factors, and outcome of adults with relapsed AML after reduced intensity conditioning for allogeneic stem cell transplantation. *Blood* **119**, 1599–1606 (2012).
179. Wandt, H. *et al.* Therapeutic platelet transfusion versus routine prophylactic transfusion in patients with haematological malignancies: An open-label, multicentre, randomised study. *Lancet* **380**, 1309–1316 (2012).
180. Stanworth, S. J., Estcourt, L. J., Llewelyn, C. A., Murphy, M. F. & Wood, E. M. Impact of prophylactic platelet transfusions on bleeding events in patients with hematologic malignancies: A subgroup analysis of a randomized trial. *Transfusion* **54**, 2385–2393 (2014).
181. Slichter, S. J. *et al.* Factors affecting posttransfusion platelet increments, platelet refractoriness, and platelet transfusion intervals in thrombocytopenic patients. *Blood* **105**, 4106–4114 (2005).

9. Referenzen

182. Vamvakas, E. C. & Pineda, A. A. Determinants of the efficacy of prophylactic granulocyte transfusions: A meta-analysis. *J. Clin. Apher.* **12**, 74–81 (1997).
183. Seidel, M. G. *et al.* Randomized phase III study of granulocyte transfusions in neutropenic patients. *Bone Marrow Transplant.* **42**, 679–684 (2008).
184. Cherif, H., Axdorph, U., Kalin, M. & Björkholm, M. Clinical experience of granulocyte transfusion in the management of neutropenic patients with haematological malignancies and severe infection. *Scand. J. Infect. Dis.* **45**, 112–116 (2013).
185. Gibson, C. & Berliner, N. How we evaluate and treat neutropenia in adults. *Blood* **124**, 1251–1258 (2014).
186. Mousset, S. *et al.* Prophylactic and interventional granulocyte transfusions in patients with haematological malignancies and life-threatening infections during neutropenia. *Ann. Hematol.* **84**, 734–741 (2005).
187. Zhou, B. *et al.* Clinical outcome of granulocyte transfusion therapy for the treatment of refractory infection in neutropenic patients with hematological diseases. *Ann. Hematol.* **97**, 2061–2070 (2018).
188. Anabtawi, I., Abdel-Rahman, F. & Al Masri, M. Surgical complications related to hematopoietic stem cell transplantation. *Eur. J. Surg. Oncol.* **37**, 576–582 (2011).
189. Anabtawi, I., Abdelrahman, F., Alomari, A., Ba'ba', M. & Al Masri, M. Predictors of the development of surgical complications among hematopoietic stem cell transplantation recipients. *World J. Surg.* **36**, 1003–1010 (2012).
190. Lee, S. H. *et al.* Hepatic veno-occlusive disease in children after hematopoietic stem cell transplantation: Incidence, risk factors, and outcome. *Bone Marrow Transplant.* **45**, 1287–1293 (2010).

10. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Übersicht der Konditionierungsregime.....	9
Abbildung 2: Kumulative Inzidenz der Todesfälle der Gesamtkohorte.....	46
Abbildung 3: Häufigkeitsverteilung der verschiedenen Komplikationarten.....	51
Abbildung 4: Kumulative Inzidenz der Todesfälle ohne bzw. mit Intensivbehandlung..	54
Abbildung 5: Anzahl der Interventionen nach Interventionszeitpunkt.....	57
Abbildung 6: Häufigkeit und Art der Komplikationen nach Interventionszeitpunkt.....	58
Abbildung 7: Überleben nach Interventionszeitpunkt	61
Abbildung 8: Häufigkeitsverteilung der Interventionen nach Remissionsstatus	62
Abbildung 9: Remissionsstatus nach Interventionszeitpunkt	63
Abbildung 10: Häufigkeit und Art der Komplikationen nach Remissionsstatus	64
Abbildung 11: Überleben nach Remissionsstatus bei Intervention	65
Abbildung 12: Thrombozyten und Quickwert bei Blutungskomplikation.....	67
Abbildung 13: Leukozyten und neutrophile Granulozyten bei Infektkomplikation.....	69
Abbildung 14: OS der Gesamtkohorte	74
Abbildung 15: OS nach signifikanten Risikofaktoren der univariaten Analyse	76
Abbildung 16: OS der Patienten mit notfallmäßiger Intervention	78
Abbildung 17: DFS nach signifikanten Risikofaktoren der univariaten Analyse	110

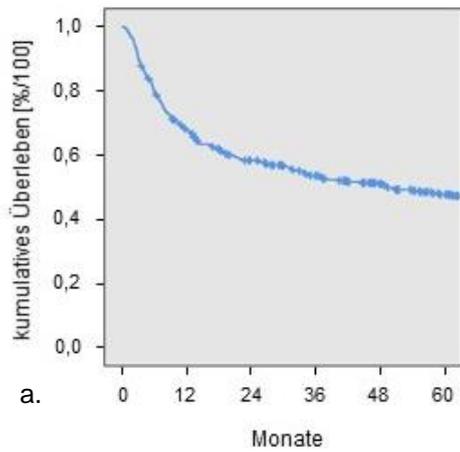
11. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Vereinfachte Übersicht über wichtige Indikationen der allogenen SZT	5
Tabelle 2: Gründe für komplikationsbedingte Portexplantation.....	23
Tabelle 3: Patientencharakteristika	41
Tabelle 4: Transplantationscharakteristika	43
Tabelle 5: Verlauf nach SZT	47
Tabelle 6: Chirurgische Interventionen.....	49
Tabelle 7: Endoskopische Interventionen.....	49
Tabelle 8: Interventionscharakteristika – Risikofaktoren und Komplikationen.....	52
Tabelle 9: Interventionscharakteristika – Rahmenbedingungen bzw. Konsequenzen .	56
Tabelle 10: Interventionszeitpunkt und Komplikationsrate im Chi-Quadrat-Test.....	58
Tabelle 11: Interventionsbedingte Komplikationen im ersten Monat nach SZT	60
Tabelle 12: Häufigkeit und Art der Komplikationen nach Remissionsstatus	64
Tabelle 13: Remissionsstatus und Komplikationen im Chi-Quadrat-Test	64
Tabelle 14: Remissionsstatus und Gesamtüberleben im Chi-Quadrat-Test	65
Tabelle 15: Todesursachen nach Remissionsstatus bei Intervention	66
Tabelle 16: Signifikante Risikofaktoren des OS in der univariaten Analyse	76
Tabelle 17: Intensivmedizinische Behandlung bei Notfallinterventionen.....	78
Tabelle 18: Signifikante Risikofaktoren der multivariaten Analyse.....	79
Tabelle 19: Signifikante Risikofaktoren des DFS in der univariaten Analyse	113
Tabelle 20: Endoskopische Interventionen.....	114
Tabelle 21: Chirurgische Interventionen.....	117

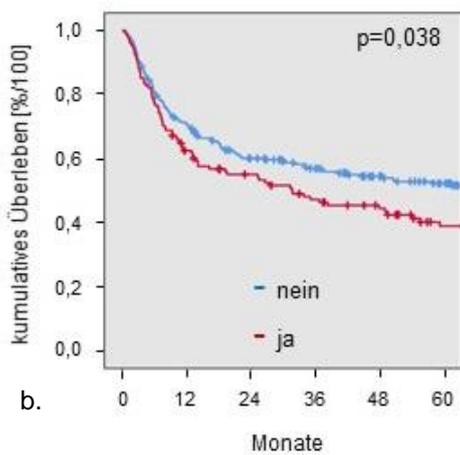
12. Anhänge

Rezidiv-freies Überleben

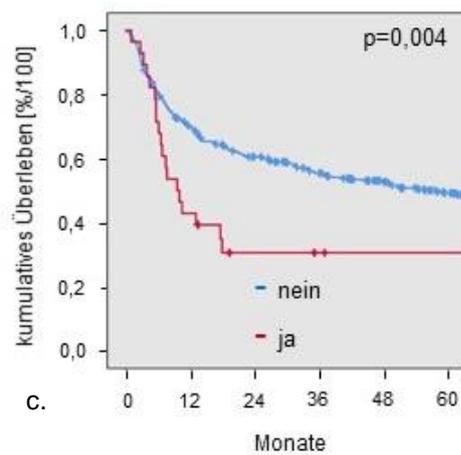
Gesamtkohorte



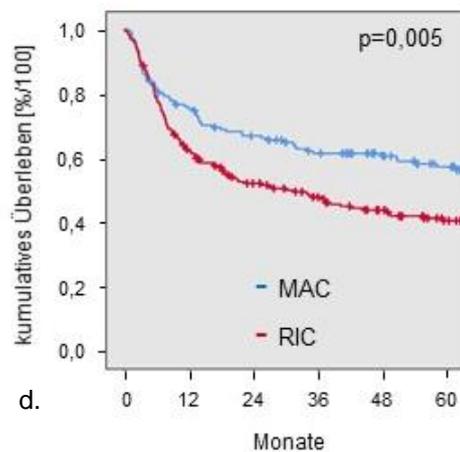
CMV-Mismatch



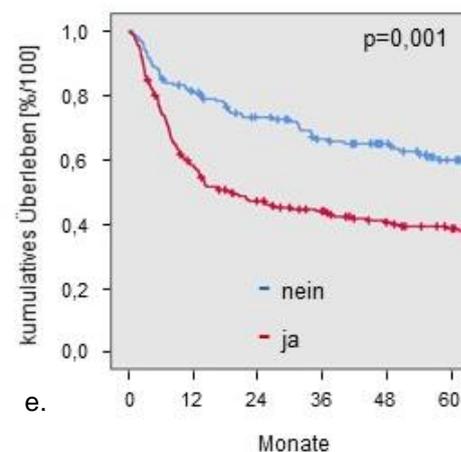
Haploidentität

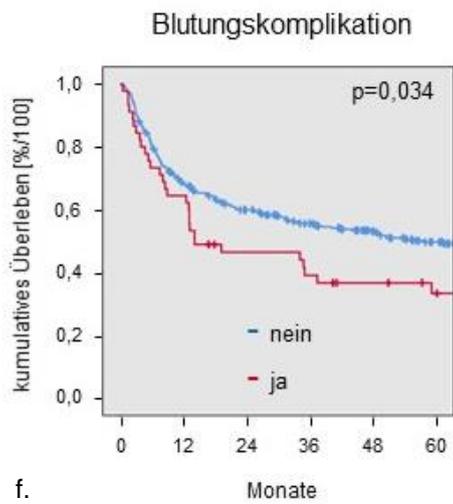


Konditionierung

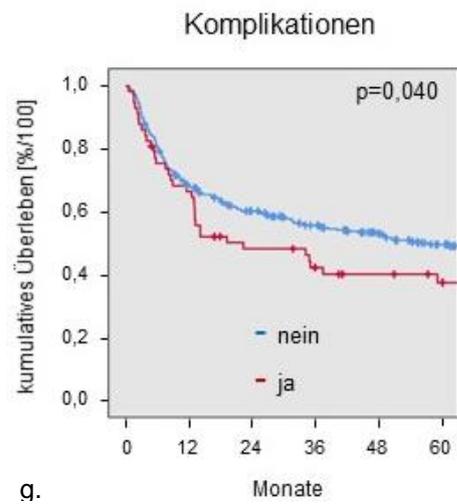


Blutungsrisiko

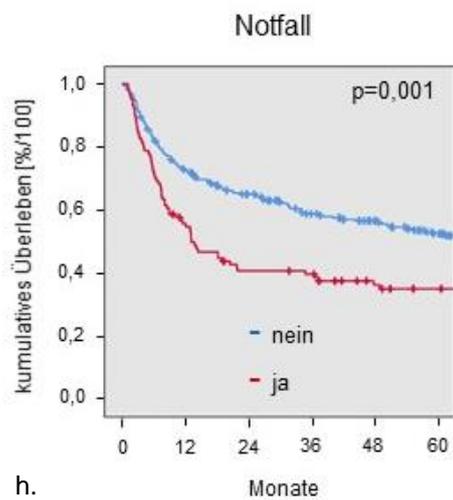




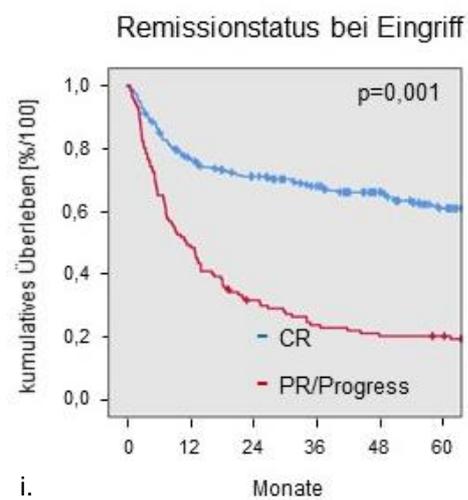
f.



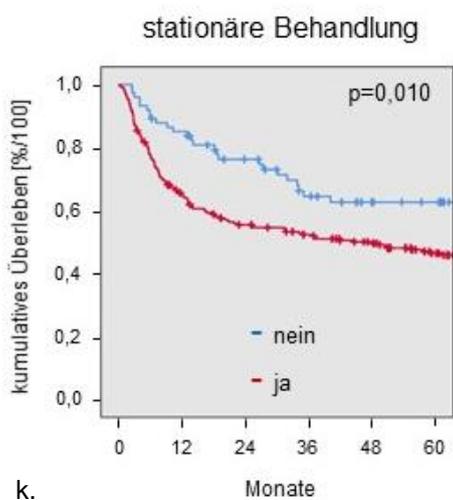
g.



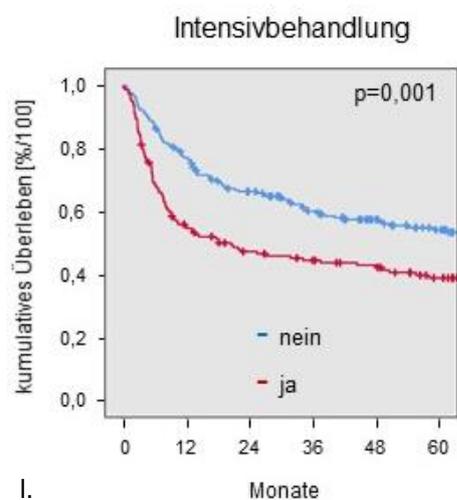
h.



i.



k.



l.

12. Anhänge

Abbildung 17: DFS nach signifikanten Risikofaktoren der univariaten Analyse

- a. DFS der Gesamtkohorte
- b. DFS nach CMV-Mismatch
- c. DFS nach Haploidentität zwischen Spender und Empfänger
- d. DFS nach Konditionierungsregime
- e. DFS nach erhöhtem Blutungsrisiko
- f. DFS nach Blutungskomplikation
- g. DFS nach Gesamtkomplikationen
- h. DFS nach Notfallindikation
- i. DFS nach Remissionsstatus zum Interventionszeitpunkt
- k. DFS nach stationärer Behandlung im Rahmen der Intervention
- l. DFS nach intensivmedizinischer Behandlung im Rahmen der Intervention

Abkürzungen: CMV: Cytomegalievirus; CR: komplette Remission; MAC: myeloablative Konditionierung; PR: partielle Remission; RIC: reduced intensity conditioning = dosisreduzierte Konditionierung.

12. Anhänge

Tabelle 19: Signifikante Risikofaktoren des DFS in der univariaten Analyse

Risikofaktoren	Patienten	Median	Streuung	LogRank	Hazard Ratio	95% Konfidenzintervall
CMV-Mismatch	n=128	31,6	0,5-142,6	p = 0,038	1,4	1,0-1,8
CMV-Match	n=252	76,8	0,1-133,9			
Haploidität	n=28	9,6	1,1-115,3	p = 0,004	2,0	1,2-3,1
andere	n=352	57,9	0,1-142,6			
RIC	n=221	31,7	0,1-142,6	p = 0,005	1,5	1,1-2,0
MAC	n=159	101,0	0,8-129,2			
Blutungsrisiko erhöht	n=214	18,2	0,1-133,9	p = 0,001	2,1	1,6-2,8
Blutungsrisiko normal	n=166	--	0,8-142,6			
Blutungskomplikation	n=45	14,1	0,5-133,9	p = 0,034	1,5	1,0-2,2
keine Blutung	n=335	57,9	0,1-142,6			
Gesamtkomplikation	n=57	22,3	0,5-133,9	p = 0,040	1,5	1,0-2,1
keine Komplikation	n=323	55,4	0,1-142,6			
Notfall	n=104	13,2	1,1-142,6	p = 0,001	1,8	1,4-2,4
elektiv	n=276	84,6	0,1-133,9			
PR/Progress	n=120	11,2	0,8-117,3	p = 0,001	3,1	2,3-4,1
CR	n=260	--	0,1-142,6			
stationär	n=321	38,2	0,1-142,6	p = 0,004	2,0	1,2-3,2
ambulant	n=59	--	2,5-133,9			
Intensivbehandlung	n=160	18,2	0,1-127,4	p = 0,001	1,7	1,3-2,2
andere	n=220	101,0	0,8-142,6			

Abkürzungen: CMV: Cytomegalievirus; CR: komplette Remission; MAC: myeloablative Konditionierung; PR: partielle Remission; RIC: reduced intensity conditioning = dosisreduzierte Konditionierung.

-- : nicht erreicht.

Mit Ausnahme des CMV-Mismatch und der Haploidität beziehen sich die untersuchten Risikofaktoren zeitlich bzw. inhaltlich auf die jeweilige Intervention.

CMV-Mismatch sowie Haploidität beziehen sich auf die jeweils letzte allogene SZT.

12. Anhänge

Tabelle 20: Endoskopische Interventionen

Endoskopische Intervention	Anzahl	Haploididentität	Blutungsrisiko	Notfall	Remissionsstatus	Stationäre Behandlung	Intensivbehandlung
Gesamt	n = 105 (100%)	n = 4 [4%]	n = 65 [62%]	n = 19 [18%]	CR: n = 82 [78%] PR: n = 8 [8%] Progress:n = 15 [14%]	n = 80 [76%]	n = 43 [41%]
Bronchoskopie Pleuradrainage	n = 1 (1%)	n = 0 [0%]	n = 1 [100%]	n = 0 [0%]	Progress:n = 1 [100%]	n = 1 [100%]	n = 1 [100%]
Bronchoskopie Thoraxdrainage	n = 2 (2%)	n = 0 [0%]	n = 2 [100%]	n = 2 [100%]	CR: n = 1 [50%] Progress:n = 1 [50%]	n = 2 [100%]	n = 0 [0%]
Bronchoskopie interventionelle Blutstillung	n = 5 (5%)	n = 0 [0%]	n = 1 [20%]	n = 2 [40%]	CR: n = 4 [80%] PR: n = 1 [20%]	n = 5 [100%]	n = 2 [40%]
Bronchoskopie mit Biopsieentnahme	n = 7 (7%)	n = 0 [0%]	n = 6 [86%]	n = 1 [14%]	CR: n = 4 [57%] Progress:n = 3 [43%]	n = 5 [71%]	n = 2 [29%]
Gastroskopie PEG-Anlage	n = 25 (24%)	n = 1 [4%]	n = 17 [68%]	n = 0 [0%]	CR: n = 23 [92%] PR: n = 2 [8%]	n = 24 [96%]	n = 17 [68%]
Gastroskopie PEG-Anlage, Fistelverschluss	n = 1 (1%)	n = 0 [0%]	n = 1 [100%]	n = 0 [0%]	CR: n = 1 [100%]	n = 1 [100%]	n = 0 [0%]
Gastroskopie PEG-Entfernung	n = 3 (3%)	n = 0 [0%]	n = 1 [33%]	n = 0 [0%]	CR: n = 3 [100%]	n = 1 [33%]	n = 0 [0%]
Gastroskopie PEG-Entfernung, intervent. Blutstillung	n = 1 (1%)	n = 0 [0%]	n = 0 [0%]	n = 1 [100%]	CR: n = 1 [100%]	n = 1 [100%]	n = 1 [100%]

12. Anhänge

Endoskopische Intervention	Anzahl	Haploidität	Blutungsrisiko	Notfall	Remissionsstatus	Stationäre Behandlung	Intensivbehandlung
Gastroskopie Anlage JET-PEG-Sonde	n = 1 (1%)	n = 0 [0%]	n = 1 [100%]	n = 0 [0%]	CR: n = 1 [100%]	n = 1 [100%]	n = 0 [0%]
Gastroskopie Entfernung JET-PEG-Innenkatheter	n = 1 (1%)	n = 0 [0%]	n = 1 [100%]	n = 0 [0%]	CR: n = 1 [100%]	n = 1 [100%]	n = 0 [0%]
Gastroskopie Anlage nasoduodenale Sonde	n = 3 (3%)	n = 0 [0%]	n = 2 [67%]	n = 0 [0%]	CR: n = 2 [67%] Progress: n = 1 [33%]	n = 3 [100%]	n = 2 [67%]
Gastroskopie Anlage nasojejunale Sonde	n = 3 (3%)	n = 0 [0%]	n = 3 [100%]	n = 0 [0%]	CR: n = 3 [100%]	n = 2 [67%]	n = 2 [67%]
Gastroskopie Lagekorrektur nasale Magensonde	n = 1 (1%)	n = 0 [0%]	n = 1 [100%]	n = 0 [0%]	CR: n = 1 [100%]	n = 1 [100%]	n = 0 [0%]
Gastroskopie mit Biopsieentnahme	n = 6 (6%)	n = 1 [17%]	n = 2 [33%]	n = 2 [33%]	CR: n = 5 [83%] Progress: n = 1 [17%]	n = 4 [67%]	n = 2 [33%]
Gastroskopie interventionelle Blutstillung	n = 8 (8%)	n = 1 [12%]	n = 6 [75%]	n = 6 [75%]	CR: n = 7 [88%] Progress: n = 1 [12%]	n = 8 [100%]	n = 5 [63%]
Gastroskopie Koagelmobilisation, intervent. Blutstillung	n = 1 (1%)	n = 0 [0%]	n = 1 [100%]	n = 1 [100%]	PR: n = 1 [100%]	n = 1 [100%]	n = 1 [100%]
Gastroskopie Stenteinlage bei ösophago-trachealer Fistel	n = 1 (1%)	n = 0 [0%]	n = 1 [100%]	n = 0 [0%]	Progress: n = 1 [100%]	n = 1 [100%]	n = 0 [0%]
Gastroskopie hydrostatische Dünndarmevagination	n = 1 (1%)	n = 0 [0%]	n = 1 [100%]	n = 0 [0%]	CR: n = 1 [100%]	n = 1 [100%]	n = 1 [100%]

12. Anhänge

Endoskopische Intervention	Anzahl	Haploididentität	Blutungsrisiko	Notfall	Remissionsstatus	Stationäre Behandlung	Intensivbehandlung
ERCP	n = 6 (6%)	n = 1 [17%]	n = 5 [83%]	n = 3 [50%]	CR: n = 4 [67%] PR: n = 2 [33%]	n = 6 [100%]	n = 2 [33%]
Leberpunktion	n = 1 (1%)	n = 0 [0%]	n = 1 [100%]	n = 0 [0%]	Progress:n = 1 [100%]	n = 1 [100%]	n = 0 [0%]
Pankreas Nadelpunktion	n = 1 (1%)	n = 0 [0%]	n = 0 [0%]	n = 0 [0%]	CR: n = 1 [100%]	n = 1 [100%]	n = 0 [0%]
Koloskopie mit Polypektomie	n = 24 (23%)	n = 0 [0%]	n = 9 [38%]	n = 1 [4%]	CR: n = 18 [75%] PR: n = 1 [4%] Progress:n = 5 [21%]	n = 9 [38%]	n = 3 [13%]
Koloskopie mit Biopsieentnahme	n = 1 (1%)	n = 0 [0%]	n = 1 [100%]	n = 0 [0%]	CR: n = 1 [100%]	n = 1 [100%]	n = 1 [100%]
Koloskopie Einlage Dekompressions-Sonde	n = 1 (1%)	n = 0 [0%]	n = 1 [100%]	n = 0 [0%]	PR: n = 1 [100%]	n = 1 [100%]	n = 1 [100%]

Abkürzungen: CR: komplette Remission; ERCP: endoskopisch retrograde Cholangiopankreatikographie; JET-PEG-Sonde: jejunal tube through PEG; PEG-Sonde: perkutane endoskopische Gastrostomie-Sonde; PR: partielle Remission.

In runde Klammern () gefasste Prozentzahlen beziehen sich auf die Gesamtzahl der endoskopischen Interventionen (n=105).

In eckige Klammern [] gefasste Prozentzahlen beziehen sich jeweils auf die Gesamtzahl der einzelnen Interventionsarten (2. Spalte von links).

12. Anhänge

Tabelle 21: Chirurgische Interventionen

Chirurgische Intervention	Anzahl	Haploidentität	Blutungsrisiko	Notfall	Remissionsstatus	Stationäre Behandlung	Intensivbehandlung
Gesamt	n = 710 (100%)	n = 47 [7%]	n = 293 [41%]	n = 115 [16%]	CR: n = 558 [79%] PR: n = 60 [8%] Progress:n = 92 [13%]	n = 509 [72%]	n = 170 [24%]
ACH Abszessspaltung	n = 4 (0,6%)	n = 1 [25%]	n = 4 [100%]	n = 1 [25%]	PR: n = 4 [100%]	n = 4 [100%]	n = 1 [25%]
ACH Adrenalectomie	n = 1 (0,1%)	n = 0 [0%]	n = 0 [0%]	n = 0 [0%]	CR: n = 1 [100%]	n = 1 [100%]	n = 0 [0%]
ACH Appendektomie	n = 2 (0,3%)	n = 0 [0%]	n = 2 [100%]	n = 2 [100%]	PR: n = 1 [20%] Progress:n = 1 [50%]	n = 2 [100%]	n = 1 [50%]
ACH Appendektomie, Biopsie Omentum/ Peritoneum	n = 1 (0,1%)	n = 0 [0%]	n = 0 [0%]	n = 0 [0%]	CR: n = 1 [100%]	n = 1 [100%]	n = 0 [0%]
ACH Appendektomie, Ileocecalresektion, Ileostoma-Anlage	n = 1 (0,1%)	n = 0 [0%]	n = 1 [100%]	n = 1 [100%]	CR: n = 1 [100%]	n = 1 [100%]	n = 1 [100%]
ACH Billiacale Y-Prothese bei infrarenalem Bauchaortenaneurysma	n = 1 (0,1%)	n = 0 [0%]	n = 0 [0%]	n = 0 [0%]	CR: n = 1 [100%]	n = 1 [100%]	n = 0 [0%]
ACH Biopsie Lymphom cervical	n = 1 (0,1%)	n = 0 [0%]	n = 0 [0%]	n = 0 [0%]	Progress:n = 1 [100%]	n = 1 [100%]	n = 0 [0%]
ACH Brückenverschluss inkarzierte epigastrische Hernie	n = 1 (0,1%)	n = 0 [0%]	n = 1 [100%]	n = 1 [100%]	CR: n = 1 [100%]	n = 1 [100%]	n = 1 [100%]
ACH Cholezystektomie konventionell	n = 2 (0,3%)	n = 0 [0%]	n = 0 [0%]	n = 1 [50%]	CR: n = 2 [100%]	n = 2 [100%]	n = 0 [0%]
ACH Cholezystektomie laparoskopisch	n = 5 (0,7%)	n = 1 [20%]	n = 2 [40%]	n = 3 [60%]	CR: n = 4 [80%] Progress:n = 1 [20%]	n = 5 [100%]	n = 0 [0%]

12. Anhänge

Chirurgische Intervention	Anzahl	Haploididentität	Blutungsrisiko	Notfall	Remissionsstatus	Stationäre Behandlung	Intensivbehandlung
ACH Cholezystektomie laparoskopisch, Verschluss Nabelhernie	n = 1 (0,1%)	n = 0 [0%]	n = 1 [100%]	n = 0 [0%]	CR: n = 1 [100%]	n = 1 [100%]	n = 0 [0%]
ACH Descendostoma, Blindverschluss Rektum, Urethrolyse	n = 1 (0,1%)	n = 0 [0%]	n = 0 [0%]	n = 0 [0%]	CR: n = 1 [100%]	n = 1 [100%]	n = 0 [0%]
ACH diagnostische Laparoskopie	n = 2 (0,3%)	n = 0 [0%]	n = 1 [50%]	n = 2 [100%]	CR: n = 2 [100%]	n = 2 [100%]	n = 2 [100%]
ACH diagnostische Laparoskopie, Blutstillung	n = 1 (0,1%)	n = 0 [0%]	n = 1 [100%]	n = 1 [100%]	Progress: n = 1 [100%]	n = 1 [100%]	n = 1 [100%]
ACH Dünndarmsegmentresektion konventionell	n = 1 (0,1%)	n = 1 [100%]	n = 0 [0%]	n = 0 [0%]	CR: n = 1 [100%]	n = 1 [100%]	n = 0 [0%]
ACH Exzision Abszess Rücken	n = 1 (0,1%)	n = 0 [0%]	n = 0 [0%]	n = 1 [100%]	CR: n = 1 [100%]	n = 1 [100%]	n = 0 [0%]
ACH Exzision Atherom Rücken	n = 2 (0,3%)	n = 0 [0%]	n = 1 [50%]	n = 0 [0%]	CR: n = 2 [100%]	n = 0 [0%]	n = 0 [0%]
ACH Exzision Ovarialzyste	n = 1 (0,1%)	n = 0 [0%]	n = 0 [0%]	n = 1 [100%]	CR: n = 1 [100%]	n = 1 [100%]	n = 0 [0%]
ACH Exzision Tumor Axilla	n = 1 (0,1%)	n = 0 [0%]	n = 1 [100%]	n = 1 [100%]	CR: n = 1 [100%]	n = 1 [100%]	n = 0 [0%]
ACH Exzision Tumor Rücken	n = 1 (1%)	n = 0 [0%]	n = 1 [100%]	n = 1 [100%]	Progress: n = 1 [100%]	n = 1 [100%]	n = 0 [0%]
ACH Hämatomausräumung	n = 3 (0,4%)	n = 1 [33%]	n = 3 [100%]	n = 2 [67%]	CR: n = 1 [33%] Progress: n = 2 [67%]	n = 3 [100%]	n = 2 [67%]
ACH Hemicolektomie laparoskopisch	n = 1 (0,1%)	n = 0 [0%]	n = 0 [0%]	n = 0 [0%]	CR: n = 1 [100%]	n = 1 [100%]	n = 0 [0%]
ACH Hemicolektomie, Transversostoma-Anlage	n = 1 (0,1%)	n = 0 [0%]	n = 1 [100%]	n = 1 [100%]	Progress: n = 1 [100%]	n = 1 [100%]	n = 1 [100%]

12. Anhänge

Chirurgische Intervention	Anzahl	Haploididentität	Blutungsrisiko	Notfall	Remissionsstatus	Stationäre Behandlung	Intensivbehandlung
ACH Hemihepatektomie, Lymphadenektomie	n = 1 (0,1%)	n = 0 [0%]	n = 1 [100%]	n = 1 [100%]	CR: n = 1 [100%]	n = 1 [100%]	n = 1 [100%]
ACH Hickman Cuff Explantation	n = 1 (0,1%)	n = 0 [0%]	n = 0 [0%]	n = 0 [0%]	CR: n = 1 [100%]	n = 0 [0%]	n = 0 [0%]
ACH Hickman Explantation	n = 130 (18%)	n = 7 [5%]	n = 51 [39%]	n = 20 [15%]	CR: n = 119 [91%] PR: n = 6 [5%] Progress: n = 5 [4%]	n = 33 [25%]	n = 21 [16%]
ACH Hickman Implantation	n = 114 (16%)	n = 6 [5%]	n = 37 [32%]	n = 0 [0%]	CR: n = 69 [61%] PR: n = 23 [20%] Progress: n = 22 [19%]	n = 108 [95%]	n = 55 [48%]
ACH Ileocecalresektion, Ileo-Ascendostomie	n = 1 (0,1%)	n = 0 [0%]	n = 0 [0%]	n = 0 [0%]	CR: n = 1 [100%]	n = 1 [100%]	n = 0 [0%]
ACH Implantation Dialyse-Port	n = 3 (0,4%)	n = 0 [0%]	n = 2 [67%]	n = 1 [33%]	CR: n = 3 [100%]	n = 3 [100%]	n = 0 [0%]
ACH Kolon- u. Duodenal-segmentresektion, Adhäsio-lyse, Ileostoma-Anlage	n = 1 (0,1%)	n = 0 [0%]	n = 1 [100%]	n = 1 [100%]	CR: n = 1 [100%]	n = 1 [100%]	n = 1 [100%]
ACH Leberpunktion	n = 1 (0,1%)	n = 0 [0%]	n = 1 [100%]	n = 0 [0%]	Progress: n = 1 [100%]	n = 1 [100%]	n = 1 [100%]
ACH Leistenhernien-Operation	n = 5 (0,7%)	n = 0 [0%]	n = 0 [0%]	n = 0 [0%]	CR: n = 5 [100%]	n = 5 [100%]	n = 0 [0%]
ACH Lymphknotenexstirpation	n = 3 (0,4%)	n = 0 [0%]	n = 3 [100%]	n = 2 [67%]	CR: n = 1 [33%] Progress: n = 2 [67%]	n = 3 [100%]	n = 2 [67%]
ACH Magen-Bypass laparoskopisch	n = 1 (0,1%)	n = 0 [0%]	n = 0 [0%]	n = 0 [0%]	CR: n = 1 [100%]	n = 1 [100%]	n = 0 [0%]
ACH Mesh-graft Axilla	n = 1 (0,1%)	n = 0 [0%]	n = 1 [100%]	n = 0 [0%]	CR: n = 1 [100%]	n = 1 [100%]	n = 0 [0%]
ACH Nachexzision Tumor Axilla	n = 1 (0,1%)	n = 0 [0%]	n = 1 [100%]	n = 0 [0%]	CR: n = 1 [100%]	n = 1 [100%]	n = 0 [0%]

12. Anhänge

Chirurgische Intervention	Anzahl	Haploidentität	Blutungsrisiko	Notfall	Remissionsstatus	Stationäre Behandlung	Intensivbehandlung
ACH Portexplantation	n = 16 (2%)	n = 2 [13%]	n = 10 [62%]	n = 5 [31%]	CR: n = 12 [75%] PR: n = 1 [6%] Progress: n = 3 [19%]	n = 9 [56%]	n = 2 [13%]
ACH Portexplantation, Hämatomausräumung	n = 1 (0,1%)	n = 0 [0%]	n = 0 [0%]	n = 1 [100%]	CR: n = 1 [100%]	n = 1 [100%]	n = 0 [0%]
ACH Portexplantation, Hickman Implantation	n = 21 (3%)	n = 3 [14%]	n = 7 [33%]	n = 1 [5%]	CR: n = 13 [62%] PR: n = 3 [14%] Progress: n = 5 [24%]	n = 20 [95%]	n = 14 [67%]
ACH Portimplantation	n = 25 (4%)	n = 9 [36%]	n = 16 [64%]	n = 1 [4%]	CR: n = 19 [76%] PR: n = 2 [8%] Progress: n = 4 [16%]	n = 20 [80%]	n = 7 [28%]
ACH Re-Anastomosierung Ileostoma	n = 1 (0,1%)	n = 0 [0%]	n = 0 [0%]	n = 0 [0%]	CR: n = 1 [100%]	n = 1 [100%]	n = 0 [0%]
ACH Re-Anastomosierung Ileostoma, Ileo-Ascendostomie	n = 1 (0,1%)	n = 0 [0%]	n = 1 [100%]	n = 0 [0%]	CR: n = 1 [100%]	n = 1 [100%]	n = 0 [0%]
ACH Exzision Magenvorderwand, Magenübernähung, VAC-Anlage	n = 1 (0,1%)	n = 0 [0%]	n = 1 [100%]	n = 1 [100%]	CR: n = 1 [100%]	n = 1 [100%]	n = 1 [100%]
ACH Re-Laparotomie bei subcutanem Hämatom	n = 1 (0,1%)	n = 0 [0%]	n = 1 [100%]	n = 1 [100%]	CR: n = 1 [100%]	n = 1 [100%]	n = 0 [0%]
ACH S-E-Descendo-Rektostomie	n = 1 (0,1%)	n = 0 [0%]	n = 0 [0%]	n = 0 [0%]	CR: n = 1 [100%]	n = 1 [100%]	n = 0 [0%]
ACH Sigmaresektion konventionell, Descendostoma	n = 1 (0,1%)	n = 0 [0%]	n = 0 [0%]	n = 1 [100%]	CR: n = 1 [100%]	n = 1 [100%]	n = 0 [0%]
ACH Sigmaresektion laparoskopisch	n = 1 (0,1%)	n = 0 [0%]	n = 0 [0%]	n = 0 [0%]	CR: n = 1 [100%]	n = 1 [100%]	n = 0 [0%]
ACH Sigmaresektion laparoskopisch, Descendo-Rektostomie	n = 1 (0,1%)	n = 0 [0%]	n = 1 [100%]	n = 1 [100%]	CR: n = 1 [100%]	n = 1 [100%]	n = 0 [0%]

12. Anhänge

Chirurgische Intervention	Anzahl	Haploidentität	Blutungsrisiko	Notfall	Remissionsstatus	Stationäre Behandlung	Intensivbehandlung
ACH Splenektomie konventionell	n = 1 (0,1%)	n = 0 [0%]	n = 1 [100%]	n = 1 [100%]	Progress: n = 1 [100%]	n = 1 [100%]	n = 1 [100%]
ACH Splenektomie laparoskopisch	n = 1 (0,1%)	n = 1 [100%]	n = 1 [100%]	n = 0 [0%]	CR: n = 1 [100%]	n = 1 [100%]	n = 1 [100%]
ACH Strumektomie	n = 1 (0,1%)	n = 0 [0%]	n = 0 [0%]	n = 0 [0%]	CR: n = 1 [100%]	n = 1 [100%]	n = 0 [0%]
ACH Thyreoidektomie	n = 1 (0,1%)	n = 0 [0%]	n = 0 [0%]	n = 0 [0%]	CR: n = 1 [100%]	n = 1 [100%]	n = 0 [0%]
ACH VAC-Entfernung	n = 1 (0,1%)	n = 0 [0%]	n = 1 [100%]	n = 0 [0%]	CR: n = 1 [100%]	n = 1 [100%]	n = 1 [100%]
ACH Wunddébridement Dekubitus	n = 1 (0,1%)	n = 0 [0%]	n = 0 [0%]	n = 0 [0%]	CR: n = 1 [100%]	n = 1 [100%]	n = 0 [0%]
ACH Wunddébridement Ulzera Fuß	n = 1 (0,1%)	n = 0 [0%]	n = 1 [100%]	n = 0 [0%]	CR: n = 1 [100%]	n = 1 [100%]	n = 0 [0%]
Augen Phakoemulsifikation	n = 1 (0,1%)	n = 0 [0%]	n = 0 [0%]	n = 0 [0%]	PR: n = 1 [100%]	n = 0 [0%]	n = 0 [0%]
GYN Adnexektomie laparoskopisch, Adhäsolyse	n = 1 (0,1%)	n = 0 [0%]	n = 0 [0%]	n = 0 [0%]	CR: n = 1 [100%]	n = 1 [100%]	n = 0 [0%]
GYN Biopsie Mamma, Mastopexie	n = 1 (0,1%)	n = 1 [100%]	n = 1 [100%]	n = 0 [0%]	CR: n = 1 [100%]	n = 1 [100%]	n = 0 [0%]
GYN diagnostische Laparoskopie	n = 1 (0,1%)	n = 0 [0%]	n = 1 [100%]	n = 0 [0%]	CR: n = 1 [100%]	n = 1 [100%]	n = 0 [0%]
GYN Exzision Knoten Thoraxwand	n = 1 (0,1%)	n = 0 [0%]	n = 1 [100%]	n = 0 [0%]	CR: n = 1 [100%]	n = 1 [100%]	n = 0 [0%]
GYN Exzision Mamma-Ca	n = 1 (0,1%)	n = 0 [0%]	n = 0 [0%]	n = 0 [0%]	Progress: n = 1 [100%]	n = 1 [100%]	n = 0 [0%]

12. Anhänge

Chirurgische Intervention	Anzahl	Haploididentität	Blutungsrisiko	Notfall	Remissionsstatus	Stationäre Behandlung	Intensivbehandlung
GYN Exzision Mamma-Ca Lokalrezidiv Thoraxwand	n = 1 (0,1%)	n = 0 [0%]	n = 1 [100%]	n = 0 [0%]	CR: n = 1 [100%]	n = 1 [100%]	n = 0 [0%]
GYN Exzision rezidivierendes Mamma-Ca	n = 2 (0,3%)	n = 0 [0%]	n = 2 [100%]	n = 0 [0%]	CR: n = 2 [100%]	n = 1 [50%]	n = 0 [0%]
GYN Hysterektomie laparoskopisch	n = 2 (0,3%)	n = 0 [0%]	n = 0 [0%]	n = 0 [0%]	CR: n = 2 [100%]	n = 2 [100%]	n = 0 [0%]
GYN Hysterektomie vaginal	n = 1 (0,1%)	n = 0 [0%]	n = 0 [0%]	n = 0 [0%]	Progress: n = 1 [100%]	n = 1 [100%]	n = 0 [0%]
GYN Hysterektomie, Adnexektomie	n = 1 (0,1%)	n = 0 [0%]	n = 1 [100%]	n = 0 [0%]	CR: n = 1 [100%]	n = 1 [100%]	n = 0 [0%]
GYN Hysteroskopie, Abrasio	n = 3 (0,4%)	n = 0 [0%]	n = 0 [0%]	n = 0 [0%]	CR: n = 3 [100%]	n = 1 [33%]	n = 0 [0%]
GYN Hysteroskopie, Abrasio, diagnostische Laparoskopie	n = 1 (0,1%)	n = 0 [0%]	n = 0 [0%]	n = 0 [0%]	CR: n = 1 [100%]	n = 1 [100%]	n = 0 [0%]
GYN Kürettage, Konisation	n = 1 (0,1%)	n = 0 [0%]	n = 0 [0%]	n = 0 [0%]	CR: n = 1 [100%]	n = 1 [100%]	n = 0 [0%]
GYN Kürettage, Laservaporisation	n = 1 (0,1%)	n = 0 [0%]	n = 0 [0%]	n = 0 [0%]	CR: n = 1 [100%]	n = 1 [100%]	n = 0 [0%]
GYN Mastektomie	n = 1 (0,1%)	n = 0 [0%]	n = 0 [0%]	n = 0 [0%]	CR: n = 1 [100%]	n = 1 [100%]	n = 0 [0%]
GYN Mastektomie, Lymphknotenexstirpation, KMP Becken	n = 1 (0,1%)	n = 0 [0%]	n = 0 [0%]	n = 0 [0%]	CR: n = 1 [100%]	n = 1 [100%]	n = 0 [0%]
GYN Skinning-Vulvektomie	n = 1 (0,1%)	n = 0 [0%]	n = 0 [0%]	n = 0 [0%]	CR: n = 1 [100%]	n = 1 [100%]	n = 0 [0%]
GYN Synechiolyse	n = 1 (0,1%)	n = 0 [0%]	n = 0 [0%]	n = 0 [0%]	CR: n = 1 [100%]	n = 0 [0%]	n = 0 [0%]

12. Anhänge

Chirurgische Intervention	Anzahl	Haploididentität	Blutungsrisiko	Notfall	Remissionsstatus	Stationäre Behandlung	Intensivbehandlung
GYN Synechiolyse, Abrasio	n = 1 (0,1%)	n = 0 [0%]	n = 0 [0%]	n = 0 [0%]	CR: n = 1 [100%]	n = 1 [100%]	n = 0 [0%]
GYN Zervikalkanal-dilatation, diagnostische Laparoskopie	n = 1 (0,1%)	n = 0 [0%]	n = 1 [100%]	n = 1 [100%]	CR: n = 1 [100%]	n = 1 [100%]	n = 0 [0%]
Haut Exzision Basalzellkarzinom	n = 3 (0,4%)	n = 0 [0%]	n = 0 [0%]	n = 0 [0%]	CR: n = 3 [100%]	n = 1 [33%]	n = 0 [0%]
Haut Exzision Carcinoma in situ	n = 3 (0,4%)	n = 0 [0%]	n = 0 [0%]	n = 0 [0%]	CR: n = 3 [100%]	n = 2 [67%]	n = 0 [0%]
Haut Exzision Condylomata acuminata	n = 2 (0,3%)	n = 0 [0%]	n = 0 [0%]	n = 0 [0%]	CR: n = 2 [100%]	n = 2 [100%]	n = 0 [0%]
Haut Exzision Epidermalzyste	n = 1 (0,1%)	n = 0 [0%]	n = 0 [0%]	n = 0 [0%]	CR: n = 1 [100%]	n = 0 [0%]	n = 0 [0%]
Haut Exzision Kaposi-Sarkom	n = 1 (0,1%)	n = 1 [100%]	n = 0 [0%]	n = 0 [0%]	CR: n = 1 [100%]	n = 0 [0%]	n = 0 [0%]
Haut Exzision Leukaemia cutis	n = 1 (0,1%)	n = 0 [0%]	n = 0 [0%]	n = 0 [0%]	PR: n = 1 [100%]	n = 0 [0%]	n = 0 [0%]
Haut Exzision Lichen ruber	n = 1 (0,1%)	n = 0 [0%]	n = 1 [100%]	n = 0 [0%]	CR: n = 1 [100%]	n = 1 [100%]	n = 0 [0%]
Haut Exzision lymphoblastisches Lymphom	n = 1 (0,1%)	n = 0 [0%]	n = 0 [0%]	n = 0 [0%]	CR: n = 1 [100%]	n = 0 [0%]	n = 0 [0%]
Haut Exzision Melanose Vulva	n = 1 (0,1%)	n = 0 [0%]	n = 0 [0%]	n = 0 [0%]	CR: n = 1 [100%]	n = 0 [0%]	n = 0 [0%]
Haut Exzision Melanozytennaevus	n = 7 (1%)	n = 0 [0%]	n = 2 [29%]	n = 0 [0%]	CR: n = 7 [100%]	n = 0 [0%]	n = 0 [0%]
Haut Exzision Plattenepithelkarzinom	n = 5 (0,7%)	n = 0 [0%]	n = 1 [20%]	n = 0 [0%]	CR: n = 5 [100%]	n = 2 [40%]	n = 0 [0%]

12. Anhänge

Chirurgische Intervention	Anzahl	Haploididentität	Blutungsrisiko	Notfall	Remissionsstatus	Stationäre Behandlung	Intensivbehandlung
Haut Exzision Plattenepithelkarzinom, Rotations-Lappenplastik	n = 1 (0,1%)	n = 0 [0%]	n = 1 [100%]	n = 0 [0%]	PR: n = 1 [100%]	n = 1 [100%]	n = 0 [0%]
Haut Exzision Trichilemmalzyste	n = 1 (0,1%)	n = 0 [0%]	n = 0 [0%]	n = 0 [0%]	CR: n = 1 [100%]	n = 0 [0%]	n = 0 [0%]
Haut Kürettage Augenlid	n = 1 (0,1%)	n = 0 [0%]	n = 0 [0%]	n = 0 [0%]	CR: n = 1 [100%]	n = 0 [0%]	n = 0 [0%]
Haut Shave-Exzision Carcinomata in situ	n = 2 (0,3%)	n = 0 [0%]	n = 0 [0%]	n = 0 [0%]	CR: n = 2 [100%]	n = 0 [0%]	n = 0 [0%]
Haut Shave-Exzision Condylomata acuminata	n = 1 (0,1%)	n = 0 [0%]	n = 0 [0%]	n = 0 [0%]	CR: n = 1 [100%]	n = 0 [0%]	n = 0 [0%]
Haut Shave-Exzision solare Keratose	n = 1 (0,1%)	n = 0 [0%]	n = 1 [100%]	n = 0 [0%]	Progress: n = 1 [100%]	n = 0 [0%]	n = 0 [0%]
Haut Unguis incarnatus	n = 1 (0,1%)	n = 0 [0%]	n = 0 [0%]	n = 0 [0%]	CR: n = 1 [100%]	n = 0 [0%]	n = 0 [0%]
Haut VNUS-Closure, Perforansvenenligatur	n = 1 (0,1%)	n = 0 [0%]	n = 0 [0%]	n = 0 [0%]	CR: n = 1 [100%]	n = 1 [100%]	n = 0 [0%]
HNO Argon-Plasma- Koagulation Nasenseptum	n = 1 (0,1%)	n = 0 [0%]	n = 1 [100%]	n = 0 [0%]	CR: n = 1 [100%]	n = 1 [100%]	n = 0 [0%]
HNO Biopsie Fossa pterygopalatina	n = 1 (0,1%)	n = 0 [0%]	n = 0 [0%]	n = 0 [0%]	Progress: n = 1 [100%]	n = 0 [0%]	n = 0 [0%]
HNO Biopsie Raumforderung Stimmlippe	n = 1 (0,1%)	n = 0 [0%]	n = 1 [100%]	n = 0 [0%]	CR: n = 1 [100%]	n = 1 [100%]	n = 0 [0%]
HNO Biopsie Sinus maxillaris	n = 1 (0,1%)	n = 0 [0%]	n = 0 [0%]	n = 1 [100%]	Progress: n = 1 [100%]	n = 1 [100%]	n = 0 [0%]
HNO Biopsie Zunge	n = 1 (0,1%)	n = 0 [0%]	n = 0 [0%]	n = 0 [0%]	CR: n = 1 [100%]	n = 1 [100%]	n = 0 [0%]

12. Anhänge

Chirurgische Intervention	Anzahl	Haploididentität	Blutungsrisiko	Notfall	Remissionsstatus	Stationäre Behandlung	Intensivbehandlung
HNO Blutstillung, Belocq-Tamponade	n = 1 (0,1%)	n = 0 [0%]	n = 1 [100%]	n = 0 [0%]	CR: n = 1 [100%]	n = 1 [100%]	n = 1 [100%]
HNO Cochlea-Implantat-Operation, Canaloplastik, Tympanoplastik	n = 1 (0,1%)	n = 0 [0%]	n = 0 [0%]	n = 0 [0%]	CR: n = 1 [100%]	n = 1 [100%]	n = 0 [0%]
HNO Dilatationstracheotomie	n = 1 (0,1%)	n = 0 [0%]	n = 1 [100%]	n = 1 [100%]	CR: n = 1 [100%]	n = 1 [100%]	n = 1 [100%]
HNO Einnah Pectoralislappen	n = 1 (0,1%)	n = 0 [0%]	n = 1 [100%]	n = 0 [0%]	CR: n = 1 [100%]	n = 1 [100%]	n = 0 [0%]
HNO Entfernung Montgomery-Stent	n = 1 (0,1%)	n = 0 [0%]	n = 0 [0%]	n = 0 [0%]	CR: n = 1 [100%]	n = 1 [100%]	n = 0 [0%]
HNO Epigardentfernung, Defektdeckung nach Basaliomexzision Cavum	n = 1 (0,1%)	n = 0 [0%]	n = 0 [0%]	n = 0 [0%]	CR: n = 1 [100%]	n = 0 [0%]	n = 0 [0%]
HNO Exzision Basaliom Cavum conchae	n = 1 (0,1%)	n = 0 [0%]	n = 0 [0%]	n = 0 [0%]	CR: n = 1 [100%]	n = 0 [0%]	n = 0 [0%]
HNO Exzision Leukoplakie Zunge	n = 1 (0,1%)	n = 0 [0%]	n = 0 [0%]	n = 0 [0%]	CR: n = 1 [100%]	n = 1 [100%]	n = 0 [0%]
HNO Exzision Papillom Gaumenbogen	n = 1 (0,1%)	n = 0 [0%]	n = 0 [0%]	n = 0 [0%]	CR: n = 1 [100%]	n = 0 [0%]	n = 0 [0%]
HNO Exzision Plattenepithelkarzinom Zunge	n = 1 (0,1%)	n = 0 [0%]	n = 0 [0%]	n = 0 [0%]	CR: n = 1 [100%]	n = 1 [100%]	n = 0 [0%]
HNO Exzision temporale Raumforderung	n = 1 (0,1%)	n = 0 [0%]	n = 0 [0%]	n = 0 [0%]	CR: n = 1 [100%]	n = 0 [0%]	n = 0 [0%]
HNO Exzision Verruca Nase	n = 1 (0,1%)	n = 0 [0%]	n = 0 [0%]	n = 0 [0%]	CR: n = 1 [100%]	n = 0 [0%]	n = 0 [0%]
HNO Fistelverschluss Oesophagus, Lappenrekonstruktion	n = 1 (0,1%)	n = 0 [0%]	n = 1 [100%]	n = 0 [0%]	CR: n = 1 [100%]	n = 1 [100%]	n = 0 [0%]

12. Anhänge

Chirurgische Intervention	Anzahl	Haploididentität	Blutungsrisiko	Notfall	Remissionsstatus	Stationäre Behandlung	Intensivbehandlung
HNO Fronto-sphenoethmoidektomie, Teilresektion Orbitaboden	n = 1 (0,1%)	n = 0 [0%]	n = 1 [100%]	n = 0 [0%]	CR: n = 1 [100%]	n = 1 [100%]	n = 0 [0%]
HNO Hämatomausräumung, Vollhauttransplantat nach Basaliomexzision	n = 1 (0,1%)	n = 0 [0%]	n = 0 [0%]	n = 0 [0%]	CR: n = 1 [100%]	n = 1 [100%]	n = 0 [0%]
HNO Implantation Montgomery-Stent	n = 1 (0,1%)	n = 0 [0%]	n = 0 [0%]	n = 0 [0%]	CR: n = 1 [100%]	n = 1 [100%]	n = 0 [0%]
HNO Infundibulotomie	n = 1 (0,1%)	n = 0 [0%]	n = 1 [100%]	n = 0 [0%]	CR: n = 1 [100%]	n = 1 [100%]	n = 0 [0%]
HNO Kieferhöhlenoperation	n = 2 (0,3%)	n = 0 [0%]	n = 0 [0%]	n = 0 [0%]	CR: n = 2 [100%]	n = 1 [50%]	n = 0 [0%]
HNO Lymphknotenexstirpation	n = 6 (0,8%)	n = 0 [0%]	n = 3 [50%]	n = 2 [33%]	CR: n = 3 [50%] Progress: n = 3 [50%]	n = 5 [83%]	n = 0 [0%]
HNO Nachresektion Plattenepithelkarzinom Zunge, Neck dissection	n = 1 (0,1%)	n = 0 [0%]	n = 0 [0%]	n = 0 [0%]	CR: n = 1 [100%]	n = 1 [100%]	n = 0 [0%]
HNO Pansinusoperation	n = 5 (0,7%)	n = 0 [0%]	n = 1 [20%]	n = 1 [20%]	CR: n = 4 [80%] Progress: n = 1 [20%]	n = 5 [100%]	n = 0 [0%]
HNO Pansinusoperation, mediane Maxillotomie, Exenteratio orbitae	n = 1 (0,1%)	n = 0 [0%]	n = 1 [100%]	n = 1 [100%]	CR: n = 1 [100%]	n = 1 [100%]	n = 1 [100%]
HNO Pansinusoperation, Septumplastik	n = 2 (0,3%)	n = 0 [0%]	n = 1 [50%]	n = 0 [0%]	CR: n = 1 [50%] Progress: n = 1 [50%]	n = 2 [100%]	n = 0 [0%]
HNO Paracentese	n = 3 (0,4%)	n = 1 [33%]	n = 2 [67%]	n = 1 [33%]	CR: n = 2 [67%] Progress: n = 1 [33%]	n = 2 [67%]	n = 1 [33%]
HNO Paracentese, Mastoidektomie	n = 1 (0,1%)	n = 0 [0%]	n = 1 [100%]	n = 1 [100%]	CR: n = 1 [100%]	n = 1 [100%]	n = 0 [0%]

12. Anhänge

Chirurgische Intervention	Anzahl	Haploidentität	Blutungsrisiko	Notfall	Remissionsstatus	Stationäre Behandlung	Intensivbehandlung
HNO Paracentese, Paukenröhrcheneinlage	n = 3 (0,4%)	n = 0 [0%]	n = 0 [0%]	n = 0 [0%]	CR: n = 3 [100%]	n = 1 [33%]	n = 1 [33%]
HNO Paukenröhrcheneinlage	n = 1 (0,1%)	n = 0 [0%]	n = 1 [100%]	n = 0 [0%]	Progress: n = 1 [100%]	n = 1 [100%]	n = 0 [0%]
HNO radikale Mastoidektomie	n = 1 (0,1%)	n = 1 [100%]	n = 1 [100%]	n = 1 [100%]	Progress: n = 1 [100%]	n = 1 [100%]	n = 0 [0%]
HNO Septumplastik	n = 1 (0,1%)	n = 0 [0%]	n = 1 [100%]	n = 1 [100%]	CR: n = 1 [100%]	n = 1 [100%]	n = 1 [100%]
HNO Siebbeinoperation	n = 1 (0,1%)	n = 0 [0%]	n = 1 [100%]	n = 1 [100%]	PR: n = 1 [100%]	n = 1 [100%]	n = 1 [100%]
HNO Siebbeinoperation, Septumplastik, Conchotomie	n = 1 (0,1%)	n = 0 [0%]	n = 0 [0%]	n = 1 [100%]	CR: n = 1 [100%]	n = 1 [100%]	n = 0 [0%]
HNO Sphenoethmoidektomie, Infundibulotomie, Septumplastik	n = 1 (0,1%)	n = 0 [0%]	n = 0 [0%]	n = 0 [0%]	CR: n = 1 [100%]	n = 1 [100%]	n = 0 [0%]
HNO Stimmlippenstripping bei Leukoplakie	n = 1 (0,1%)	n = 0 [0%]	n = 0 [0%]	n = 0 [0%]	Progress: n = 1 [100%]	n = 1 [100%]	n = 0 [0%]
HNO Tracheostomaanlage	n = 2 (0,3%)	n = 0 [0%]	n = 2 [100%]	n = 1 [50%]	CR: n = 2 [100%]	n = 2 [100%]	n = 2 [100%]
HNO Tracheostomaverschluss	n = 2 (0,3%)	n = 0 [0%]	n = 0 [0%]	n = 0 [0%]	CR: n = 2 [100%]	n = 1 [50%]	n = 0 [0%]
HNO Tracheotomie	n = 1 (0,1%)	n = 0 [0%]	n = 1 [100%]	n = 0 [0%]	CR: n = 1 [100%]	n = 1 [100%]	n = 1 [100%]
HNO T-Tube-Einlage	n = 2 (0,3%)	n = 0 [0%]	n = 0 [0%]	n = 0 [0%]	CR: n = 2 [100%]	n = 0 [0%]	n = 0 [0%]
HNO Tympanoplastik, Mastoidektomie	n = 1 (0,1%)	n = 0 [0%]	n = 1 [100%]	n = 0 [0%]	PR: n = 1 [100%]	n = 1 [100%]	n = 1 [100%]

12. Anhänge

Chirurgische Intervention	Anzahl	Haploididentität	Blutungsrisiko	Notfall	Remissionsstatus	Stationäre Behandlung	Intensivbehandlung
HNO Wunddebridement, Hämatomausräumung nach Basaliomexzision	n = 1 (0,1%)	n = 0 [0%]	n = 0 [0%]	n = 0 [0%]	CR: n = 1 [100%]	n = 1 [100%]	n = 0 [0%]
MKG Implantat-Insertion	n = 2 (0,3%)	n = 0 [0%]	n = 0 [0%]	n = 0 [0%]	CR: n = 2 [100%]	n = 0 [0%]	n = 0 [0%]
MKG Zahnextraktion	n = 3 (0,4%)	n = 0 [0%]	n = 2 [67%]	n = 0 [0%]	CR: n = 3 [100%]	n = 1 [33%]	n = 0 [0%]
NC bifrontale Ventrikeldrainagen bei hydrozephallem Aufstau	n = 1 (0,1%)	n = 0 [0%]	n = 1 [100%]	n = 1 [100%]	CR: n = 1 [100%]	n = 1 [100%]	n = 1 [100%]
NC Biopsie cortikale Raumforderung	n = 1 (0,1%)	n = 0 [0%]	n = 1 [100%]	n = 0 [0%]	CR: n = 1 [100%]	n = 1 [100%]	n = 1 [100%]
NC Biopsie intrakraniell frontal, Durabiopsie	n = 1 (0,1%)	n = 0 [0%]	n = 0 [0%]	n = 0 [0%]	CR: n = 1 [100%]	n = 1 [100%]	n = 1 [100%]
NC Biopsie Musculus gastrocnemius	n = 1 (0,1%)	n = 0 [0%]	n = 0 [0%]	n = 0 [0%]	CR: n = 1 [100%]	n = 0 [0%]	n = 0 [0%]
NC Biopsie Musculus vastus lateralis	n = 1 (0,1%)	n = 0 [0%]	n = 0 [0%]	n = 0 [0%]	CR: n = 1 [100%]	n = 0 [0%]	n = 0 [0%]
NC Biopsie Nervus ischiadicus	n = 1 (0,1%)	n = 0 [0%]	n = 0 [0%]	n = 0 [0%]	Progress: n = 1 [100%]	n = 1 [100%]	n = 1 [100%]
NC Biopsie Nervus suralis	n = 2 (0,3%)	n = 0 [0%]	n = 1 [50%]	n = 1 [50%]	CR: n = 1 [50%] PR: n = 1 [50%]	n = 2 [100%]	n = 0 [0%]
NC Biopsie Raumforderung Cavum Meckeli	n = 1 (0,1%)	n = 1 [100%]	n = 1 [100%]	n = 0 [0%]	Progress: n = 1 [100%]	n = 1 [100%]	n = 0 [0%]
NC Biopsie Raumforderung parasellär	n = 1 (0,1%)	n = 0 [0%]	n = 0 [0%]	n = 0 [0%]	CR: n = 1 [100%]	n = 1 [100%]	n = 1 [100%]
NC Biopsie Uncus	n = 1 (0,1%)	n = 0 [0%]	n = 1 [100%]	n = 0 [0%]	CR: n = 1 [100%]	n = 1 [100%]	n = 1 [100%]

12. Anhänge

Chirurgische Intervention	Anzahl	Haploidentität	Blutungsrisiko	Notfall	Remissionsstatus	Stationäre Behandlung	Intensivbehandlung
NC Bohrlochreparatur bei subduralem Hämatom	n = 2 (0,3%)	n = 0 [0%]	n = 2 [100%]	n = 2 [100%]	CR: n = 2 [100%]	n = 2 [100%]	n = 2 [100%]
NC Generator-Implantation für neuromodulative Therapie	n = 2 (0,3%)	n = 0 [0%]	n = 0 [0%]	n = 0 [0%]	CR: n = 2 [100%]	n = 2 [100%]	n = 0 [0%]
NC Hemikraniektomie bei Hirnödemen	n = 1 (0,1%)	n = 0 [0%]	n = 1 [100%]	n = 1 [100%]	CR: n = 1 [100%]	n = 1 [100%]	n = 1 [100%]
NC Resektion Glioblastom	n = 2 (0,3%)	n = 0 [0%]	n = 0 [0%]	n = 1 [50%]	CR: n = 2 [100%]	n = 2 [100%]	n = 0 [0%]
NC Resektion Akustikusneurinom	n = 1 (0,1%)	n = 0 [0%]	n = 0 [0%]	n = 0 [0%]	CR: n = 1 [100%]	n = 1 [100%]	n = 1 [100%]
NC Spondylodese, Laminektomie	n = 1 (0,1%)	n = 0 [0%]	n = 1 [100%]	n = 0 [0%]	CR: n = 1 [100%]	n = 1 [100%]	n = 1 [100%]
NC stereotaktische Biopsie Balken	n = 1 (0,1%)	n = 0 [0%]	n = 0 [0%]	n = 0 [0%]	CR: n = 1 [100%]	n = 1 [100%]	n = 1 [100%]
NC Teststimulation Dorsalganglien	n = 1 (0,1%)	n = 0 [0%]	n = 0 [0%]	n = 0 [0%]	CR: n = 1 [100%]	n = 1 [100%]	n = 0 [0%]
OR Abszessräumung Sternoklavikulargelenk, Spülung, Débridement	n = 1 (0,1%)	n = 0 [0%]	n = 1 [100%]	n = 1 [100%]	CR: n = 1 [100%]	n = 1 [100%]	n = 1 [100%]
OR Anbohrung Hüftkopf	n = 3 (0,4%)	n = 0 [0%]	n = 0 [0%]	n = 0 [0%]	CR: n = 3 [100%]	n = 3 [100%]	n = 0 [0%]
OR Arthrolyse OSG	n = 2 (0,3%)	n = 0 [0%]	n = 0 [0%]	n = 0 [0%]	CR: n = 2 [100%]	n = 2 [100%]	n = 0 [0%]
OR arthroskopische Spülung Ellenbogengelenk	n = 1 (0,1%)	n = 0 [0%]	n = 0 [0%]	n = 0 [0%]	PR: n = 1 [100%]	n = 1 [100%]	n = 0 [0%]
OR arthroskopische Spülung Kniegelenk	n = 3 (0,4%)	n = 0 [0%]	n = 2 [67%]	n = 2 [67%]	CR: n = 1 [33%] PR: n = 2 [67%]	n = 3 [100%]	n = 3 [100%]

12. Anhänge

Chirurgische Intervention	Anzahl	Haploididentität	Blutungsrisiko	Notfall	Remissionsstatus	Stationäre Behandlung	Intensivbehandlung
OR arthroskopische Spülung, Synovektomie Kniegelenk	n = 1 (0,1%)	n = 0 [0%]	n = 0 [0%]	n = 1 [100%]	CR: n = 1 [100%]	n = 1 [100%]	n = 0 [0%]
OR Biopsie Tibia	n = 1 (0,1%)	n = 0 [0%]	n = 0 [0%]	n = 0 [0%]	CR: n = 1 [100%]	n = 1 [100%]	n = 0 [0%]
OR Biopsie Weichteiltumor Oberschenkel	n = 1 (0,1%)	n = 0 [0%]	n = 0 [0%]	n = 0 [0%]	CR: n = 1 [100%]	n = 1 [100%]	n = 0 [0%]
OR Débridement, Jet-Lavage Hüftgelenk	n = 2 (0,3%)	n = 0 [0%]	n = 1 [50%]	n = 1 [50%]	CR: n = 2 [100%]	n = 2 [100%]	n = 0 [0%]
OR Debridement, Mesh-Graft, VAC-Anlage Tibia	n = 1 (0,1%)	n = 0 [0%]	n = 0 [0%]	n = 0 [0%]	CR: n = 1 [100%]	n = 1 [100%]	n = 0 [0%]
OR dorsale Korrekturspondylodese, Laminektomie	n = 1 (0,1%)	n = 0 [0%]	n = 0 [0%]	n = 1 [100%]	CR: n = 1 [100%]	n = 1 [100%]	n = 0 [0%]
OR Explantation Hüft-Totalendoprothese	n = 1 (0,1%)	n = 0 [0%]	n = 0 [0%]	n = 0 [0%]	CR: n = 1 [100%]	n = 1 [100%]	n = 0 [0%]
OR Gleitnagel-Osteosynthese Femur	n = 1 (0,1%)	n = 0 [0%]	n = 0 [0%]	n = 1 [100%]	Progress: n = 1 [100%]	n = 1 [100%]	n = 0 [0%]
OR Hallux valgus Korrektur	n = 3 (0,4%)	n = 0 [0%]	n = 0 [0%]	n = 0 [0%]	CR: n = 3 [100%]	n = 3 [100%]	n = 0 [0%]
OR Hüftkopfresektion	n = 1 (0,1%)	n = 0 [0%]	n = 1 [100%]	n = 1 [100%]	CR: n = 1 [100%]	n = 1 [100%]	n = 0 [0%]
OR Hüftkopfresektion, VAC-Anlage	n = 1 (0,1%)	n = 0 [0%]	n = 1 [100%]	n = 1 [100%]	CR: n = 1 [100%]	n = 1 [100%]	n = 0 [0%]
OR Implantation Hüft-Totalendoprothese	n = 15 (2%)	n = 0 [0%]	n = 3 [20%]	n = 3 [20%]	CR: n = 13 [87%] Progress: n = 2 [13%]	n = 15 [100%]	n = 0 [0%]
OR Implantation Knie-Totalendoprothese	n = 2 (0,3%)	n = 0 [0%]	n = 0 [0%]	n = 0 [0%]	CR: n = 2 [100%]	n = 2 [100%]	n = 0 [0%]

12. Anhänge

Chirurgische Intervention	Anzahl	Haploidentität	Blutungsrisiko	Notfall	Remissionsstatus	Stationäre Behandlung	Intensivbehandlung
OR Innenmeniskusteilresektion, partielle Synovektomie	n = 1 (0,1%)	n = 0 [0%]	n = 0 [0%]	n = 0 [0%]	CR: n = 1 [100%]	n = 1 [100%]	n = 0 [0%]
OR Kopfwechsel Hüft-Totalendoprothese	n = 1 (0,1%)	n = 0 [0%]	n = 0 [0%]	n = 1 [100%]	CR: n = 1 [100%]	n = 1 [100%]	n = 0 [0%]
OR Kyphoplastie, knöcherne PE BWS	n = 1 (0,1%)	n = 0 [0%]	n = 1 [100%]	n = 1 [100%]	CR: n = 1 [100%]	n = 1 [100%]	n = 0 [0%]
OR Marknagel-Osteosynthese Tibia	n = 1 (0,1%)	n = 0 [0%]	n = 0 [0%]	n = 1 [100%]	Progress: n = 1 [100%]	n = 1 [100%]	n = 0 [0%]
OR Metallentfernung Acetabulum	n = 1 (0,1%)	n = 0 [0%]	n = 1 [100%]	n = 0 [0%]	CR: n = 1 [100%]	n = 1 [100%]	n = 0 [0%]
OR offene Spülung, Debridement Hüfte	n = 1 (0,1%)	n = 0 [0%]	n = 0 [0%]	n = 1 [100%]	CR: n = 1 [100%]	n = 1 [100%]	n = 0 [0%]
OR Resektion Leiomyosarkom Tibia	n = 1 (0,1%)	n = 0 [0%]	n = 0 [0%]	n = 0 [0%]	CR: n = 1 [100%]	n = 1 [100%]	n = 0 [0%]
OR Resektion periartikuläre Verkalkungen Hüfte	n = 1 (0,1%)	n = 0 [0%]	n = 0 [0%]	n = 0 [0%]	CR: n = 1 [100%]	n = 1 [100%]	n = 0 [0%]
OR Resektionsarthroplastik Daumensattelgelenk	n = 1 (0,1%)	n = 0 [0%]	n = 0 [0%]	n = 0 [0%]	CR: n = 1 [100%]	n = 1 [100%]	n = 0 [0%]
OR Revision, Inlaywechsel Hüft-Totalendoprothese	n = 1 (0,1%)	n = 0 [0%]	n = 0 [0%]	n = 0 [0%]	CR: n = 1 [100%]	n = 1 [100%]	n = 0 [0%]
OR Spülung bei Hüftgelenksempyem	n = 1 (0,1%)	n = 0 [0%]	n = 1 [100%]	n = 0 [0%]	CR: n = 1 [100%]	n = 1 [100%]	n = 1 [100%]
OR Spülung, Débridement, Daumengrundgelenk	n = 1 (0,1%)	n = 0 [0%]	n = 1 [100%]	n = 1 [100%]	CR: n = 1 [100%]	n = 1 [100%]	n = 1 [100%]
OR Spülung, VAC-Anlage bei Hüftgelenksempyem	n = 1 (0,1%)	n = 0 [0%]	n = 1 [100%]	n = 0 [0%]	CR: n = 1 [100%]	n = 1 [100%]	n = 1 [100%]

12. Anhänge

Chirurgische Intervention	Anzahl	Haploididentität	Blutungsrisiko	Notfall	Remissionsstatus	Stationäre Behandlung	Intensivbehandlung
OR VAC-Anlage, Jet-Lavage Hüftgelenk	n = 1 (0,1%)	n = 0 [0%]	n = 0 [0%]	n = 1 [100%]	CR: n = 1 [100%]	n = 1 [100%]	n = 0 [0%]
OR VAC-Ausbau, Jet-Lavage Hüftgelenk	n = 2 (0,3%)	n = 0 [0%]	n = 1 [50%]	n = 0 [0%]	CR: n = 2 [100%]	n = 2 [100%]	n = 0 [0%]
OR Wunddébridement	n = 1 (0,1%)	n = 0 [0%]	n = 1 [100%]	n = 0 [0%]	CR: n = 1 [100%]	n = 1 [100%]	n = 1 [100%]
OR Wundrevision	n = 1 (0,1%)	n = 0 [0%]	n = 0 [0%]	n = 0 [0%]	CR: n = 1 [100%]	n = 1 [100%]	n = 0 [0%]
THG Abszessräumung, Rippenteilresektion	n = 1 (0,1%)	n = 0 [0%]	n = 1 [100%]	n = 0 [0%]	PR: n = 1 [100%]	n = 1 [100%]	n = 0 [0%]
THG Anlage Loop-Shunt	n = 1 (0,1%)	n = 0 [0%]	n = 1 [100%]	n = 0 [0%]	Progress: n = 1 [100%]	n = 1 [100%]	n = 0 [0%]
THG distale Oberschenkelamputation	n = 1 (0,1%)	n = 0 [0%]	n = 0 [0%]	n = 0 [0%]	CR: n = 1 [100%]	n = 1 [100%]	n = 0 [0%]
THG Embolektomie A. iliaca/ A. femoralis	n = 1 (0,1%)	n = 0 [0%]	n = 0 [0%]	n = 1 [100%]	CR: n = 1 [100%]	n = 1 [100%]	n = 0 [0%]
THG Explantation Perm.-Katheter	n = 2 (0,3%)	n = 0 [0%]	n = 2 [100%]	n = 1 [50%]	CR: n = 2 [100%]	n = 1 [50%]	n = 1 [50%]
THG Herzklappenrekonstruktion, Koronarbypass	n = 1 (0,1%)	n = 0 [0%]	n = 1 [100%]	n = 0 [0%]	CR: n = 1 [100%]	n = 1 [100%]	n = 1 [100%]
THG Implantation Aortenklappenersatz	n = 1 (0,1%)	n = 0 [0%]	n = 1 [100%]	n = 0 [0%]	CR: n = 1 [100%]	n = 1 [100%]	n = 1 [100%]
THG Implantation aortobilliaceale Interguard-Prothese	n = 1 (0,1%)	n = 0 [0%]	n = 1 [100%]	n = 1 [100%]	CR: n = 1 [100%]	n = 1 [100%]	n = 1 [100%]
THG Implantation Demers-Katheter	n = 4 (0,6%)	n = 0 [0%]	n = 3 [75%]	n = 1 [25%]	CR: n = 2 [50%] Progress: n = 2 [50%]	n = 4 [100%]	n = 0 [0%]

12. Anhänge

Chirurgische Intervention	Anzahl	Haploidentität	Blutungsrisiko	Notfall	Remissionsstatus	Stationäre Behandlung	Intensivbehandlung
THG Implantation Dialyse-Port	n = 3 (0,4%)	n = 0 [0%]	n = 2 [67%]	n = 0 [0%]	CR: n = 2 [67%] Progress: n = 1 [33%]	n = 2 [67%]	n = 0 [0%]
THG Implantation Herzschrittmacher	n = 1 (0,1%)	n = 0 [0%]	n = 1 [100%]	n = 0 [0%]	CR: n = 1 [100%]	n = 1 [100%]	n = 1 [100%]
THG Implantation Perm.-Katheter	n = 5 (0,7%)	n = 0 [0%]	n = 4 [80%]	n = 0 [0%]	CR: n = 5 [100%]	n = 4 [80%]	n = 0 [0%]
THG Implantation Titan-Port-D-Katheter	n = 1 (0,1%)	n = 0 [0%]	n = 0 [0%]	n = 0 [0%]	CR: n = 1 [100%]	n = 1 [100%]	n = 0 [0%]
THG Koronarbypass	n = 1 (0,1%)	n = 0 [0%]	n = 0 [0%]	n = 0 [0%]	CR: n = 1 [100%]	n = 1 [100%]	n = 1 [100%]
THG prox. Unterschenkelamputation, Bypass-Explantation	n = 1 (0,1%)	n = 0 [0%]	n = 0 [0%]	n = 0 [0%]	CR: n = 1 [100%]	n = 1 [100%]	n = 0 [0%]
THG Resektion Aortenaneurysma, Implantation Rohrprothese	n = 1 (0,1%)	n = 0 [0%]	n = 0 [0%]	n = 0 [0%]	CR: n = 1 [100%]	n = 1 [100%]	n = 1 [100%]
THG Revision Pilzabszess thorakal, Coldexschwamm-Einlage	n = 1 (0,1%)	n = 0 [0%]	n = 1 [100%]	n = 0 [0%]	PR: n = 1 [100%]	n = 1 [100%]	n = 0 [0%]
THG Revision Pilzabszess thorakal, Redondrainage	n = 1 (0,1%)	n = 0 [0%]	n = 1 [100%]	n = 0 [0%]	PR: n = 1 [100%]	n = 1 [100%]	n = 0 [0%]
THG Thorakoskopie, Adhäsiolyse, PleurX-Katheter-Anlage	n = 2 (0,3%)	n = 0 [0%]	n = 2 [100%]	n = 0 [0%]	CR: n = 1 [50%] Progress: n = 1 [50%]	n = 2 [100%]	n = 1 [50%]
THG Thorakoskopie, Hämatomausräumung	n = 1 (0,1%)	n = 0 [0%]	n = 1 [100%]	n = 1 [100%]	Progress: n = 1 [100%]	n = 1 [100%]	n = 1 [100%]
THG Thorakoskopie, limitierte Thorakotomie, Keilresektion Unterlappen	n = 1 (0,1%)	n = 1 [100%]	n = 0 [0%]	n = 0 [0%]	CR: n = 1 [100%]	n = 1 [100%]	n = 1 [100%]

12. Anhänge

Chirurgische Intervention	Anzahl	Haploidentität	Blutungsrisiko	Notfall	Remissionsstatus	Stationäre Behandlung	Intensivbehandlung
THG Thorakoskopie, Pleurektomie, Keilresektion Oberlappen	n = 1 (0,1%)	n = 0 [0%]	n = 0 [0%]	n = 0 [0%]	CR: n = 1 [100%]	n = 1 [100%]	n = 0 [0%]
THG Thorakoskopie, Pleurolyse	n = 1 (0,1%)	n = 0 [0%]	n = 0 [0%]	n = 0 [0%]	CR: n = 1 [100%]	n = 1 [100%]	n = 0 [0%]
THG Thorakoskopie, Pleurolyse, Keilresektion Unterlappen	n = 1 (0,1%)	n = 0 [0%]	n = 0 [0%]	n = 0 [0%]	CR: n = 1 [100%]	n = 1 [100%]	n = 0 [0%]
THG Thorakoskopie, Pleurolyse, partielle Pleurektomie	n = 1 (0,1%)	n = 0 [0%]	n = 1 [100%]	n = 0 [0%]	CR: n = 1 [100%]	n = 1 [100%]	n = 0 [0%]
THG Thoraxdrainage bei Spontanpneumothorax	n = 1 (0,1%)	n = 0 [0%]	n = 1 [100%]	n = 1 [100%]	CR: n = 1 [100%]	n = 1 [100%]	n = 1 [100%]
THG Thrombendarterektomie, Dacronpatchplastik A. carotis interna	n = 1 (0,1%)	n = 0 [0%]	n = 0 [0%]	n = 0 [0%]	CR: n = 1 [100%]	n = 1 [100%]	n = 0 [0%]
THG Thrombendarterektomie, Patchplastik, femoro-poplitealer Bypass	n = 1 (0,1%)	n = 0 [0%]	n = 0 [0%]	n = 1 [100%]	CR: n = 1 [100%]	n = 1 [100%]	n = 0 [0%]
THG VAC-Anlage	n = 2 (0,3%)	n = 0 [0%]	n = 2 [100%]	n = 1 [50%]	CR: n = 1 [50%] Progress: n = 1 [50%]	n = 2 [100%]	n = 0 [0%]
THG VAC-Ausbau	n = 1 (0,1%)	n = 0 [0%]	n = 1 [100%]	n = 0 [0%]	Progress: n = 1 [100%]	n = 1 [100%]	n = 0 [0%]
THG VAC-Wechsel	n = 4 (0,6%)	n = 0 [0%]	n = 4 [100%]	n = 0 [0%]	CR: n = 2 [50%] Progress: n = 2 [50%]	n = 4 [100%]	n = 0 [0%]
THG Venovenöse ECMO-Implantation	n = 1 (0,1%)	n = 0 [0%]	n = 1 [100%]	n = 1 [100%]	CR: n = 1 [100%]	n = 1 [100%]	n = 1 [100%]
THG Wunddébridement, Kürzung Femur	n = 1 (0,1%)	n = 0 [0%]	n = 1 [100%]	n = 0 [0%]	CR: n = 1 [100%]	n = 1 [100%]	n = 0 [0%]

12. Anhänge

Chirurgische Intervention	Anzahl	Haploididentität	Blutungsrisiko	Notfall	Remissionsstatus	Stationäre Behandlung	Intensivbehandlung
URO Implantation Tumorstent, DJ-Anlage	n = 1 (0,1%)	n = 0 [0%]	n = 1 [100%]	n = 0 [0%]	CR: n = 1 [100%]	n = 1 [100%]	n = 0 [0%]
URO Anlage supra-pubischer Blasenkatheter	n = 1 (0,1%)	n = 0 [0%]	n = 1 [100%]	n = 0 [0%]	CR: n = 1 [100%]	n = 1 [100%]	n = 1 [100%]
URO Biopsie Glans	n = 1 (0,1%)	n = 0 [0%]	n = 0 [0%]	n = 0 [0%]	CR: n = 1 [100%]	n = 0 [0%]	n = 0 [0%]
URO Biopsie Hoden	n = 1 (0,1%)	n = 0 [0%]	n = 0 [0%]	n = 0 [0%]	Progress: n = 1 [100%]	n = 1 [100%]	n = 0 [0%]
URO Biopsie Prostata	n = 2 (0,3%)	n = 0 [0%]	n = 0 [0%]	n = 0 [0%]	CR: n = 2 [100%]	n = 0 [0%]	n = 0 [0%]
URO Blasendetamponade, DJ-Anlage	n = 1 (0,1%)	n = 0 [0%]	n = 1 [100%]	n = 0 [0%]	CR: n = 1 [100%]	n = 1 [100%]	n = 0 [0%]
URO Blasendetamponade, MJ-Anlage	n = 1 (0,1%)	n = 0 [0%]	n = 1 [100%]	n = 1 [100%]	CR: n = 1 [100%]	n = 1 [100%]	n = 1 [100%]
URO DaVinci-Prostatovesikulektomie, Peritonealadhäsiolyse	n = 1 (0,1%)	n = 0 [0%]	n = 1 [100%]	n = 0 [0%]	CR: n = 1 [100%]	n = 1 [100%]	n = 0 [0%]
URO DJ-Anlage	n = 16 (2,3%)	n = 5 [31%]	n = 10 [63%]	n = 4 [25%]	CR: n = 10 [63%] PR: n = 2 [13%] Progress n = 4 [25%]	n = 11 [69%]	n = 2 [13%]
URO DJ-Entfernung	n = 5 (0,7%)	n = 0 [0%]	n = 2 [40%]	n = 0 [0%]	CR: n = 4 [80%] PR: n = 1 [20%]	n = 0 [0%]	n = 0 [0%]
URO DJ-Wechsel	n = 4 (0,6%)	n = 1 [25%]	n = 2 [50%]	n = 1 [25%]	CR: n = 2 [50%] Progress: n = 2 [50%]	n = 3 [75%]	n = 1 [25%]
URO DJ-Wechsel, Memo-Katheter-Anlage	n = 1 (0,1%)	n = 0 [0%]	n = 0 [0%]	n = 0 [0%]	PR: n = 1 [100%]	n = 0 [0%]	n = 0 [0%]
URO DJ-Wechsel, SPDK-Anlage	n = 1 (0,1%)	n = 0 [0%]	n = 0 [0%]	n = 0 [0%]	CR: n = 1 [100%]	n = 0 [0%]	n = 0 [0%]

12. Anhänge

Chirurgische Intervention	Anzahl	Haploidentität	Blutungsrisiko	Notfall	Remissionsstatus	Stationäre Behandlung	Intensivbehandlung
URO Exzision Urethralkarunkel	n = 1 (0,1%)	n = 0 [0%]	n = 1 [100%]	n = 1 [100%]	CR: n = 1 [100%]	n = 1 [100%]	n = 0 [0%]
URO Harnröhren-Realinement, Urethrotomia interna, DJ-Wechsel	n = 1 (0,1%)	n = 0 [0%]	n = 0 [0%]	n = 0 [0%]	CR: n = 1 [100%]	n = 1 [100%]	n = 0 [0%]
URO Ileumconduit-Anlage, Mono-J-Anlage	n = 1 (0,1%)	n = 0 [0%]	n = 0 [0%]	n = 0 [0%]	CR: n = 1 [100%]	n = 1 [100%]	n = 0 [0%]
URO Meatusdilatation, Urethrozystoskopie	n = 1 (0,1%)	n = 0 [0%]	n = 0 [0%]	n = 0 [0%]	PR: n = 1 [100%]	n = 0 [0%]	n = 0 [0%]
URO Mono-J-Anlage	n = 2 (0,3%)	n = 0 [0%]	n = 2 [100%]	n = 1 [50%]	PR: n = 1 [50%] Progress: n = 1 [50%]	n = 2 [100%]	n = 1 [50%]
URO Nephrostomie-Anlage	n = 1 (0,1%)	n = 0 [0%]	n = 1 [100%]	n = 1 [100%]	CR: n = 1 [100%]	n = 1 [100%]	n = 0 [0%]
URO Prostatovesikulektomie	n = 1 (0,1%)	n = 1 [100%]	n = 0 [0%]	n = 0 [0%]	CR: n = 1 [100%]	n = 1 [100%]	n = 0 [0%]
URO radikale Prostatektomie, perineale Lymphadenektomie	n = 1 (0,1%)	n = 0 [0%]	n = 0 [0%]	n = 0 [0%]	CR: n = 1 [100%]	n = 1 [100%]	n = 0 [0%]
URO radikale Zystektomie, iliale Neoblase	n = 1 (0,1%)	n = 0 [0%]	n = 0 [0%]	n = 0 [0%]	CR: n = 1 [100%]	n = 1 [100%]	n = 0 [0%]
URO Resektion Skrotalhautnekrosen	n = 1 (0,1%)	n = 0 [0%]	n = 1 [100%]	n = 1 [100%]	PR: n = 1 [100%]	n = 1 [100%]	n = 0 [0%]
URO SPDK-Anlage	n = 1 (0,1%)	n = 0 [0%]	n = 1 [100%]	n = 0 [0%]	CR: n = 1 [100%]	n = 0 [0%]	n = 0 [0%]
URO SPDK-Wechsel	n = 1 (0,1%)	n = 0 [0%]	n = 1 [100%]	n = 0 [0%]	CR: n = 1 [100%]	n = 1 [100%]	n = 1 [100%]
URO TUR-Blase	n = 3 (0,4%)	n = 0 [0%]	n = 1 [33%]	n = 0 [0%]	CR: n = 2 [67%] PR: n = 1 [33%]	n = 3 [100%]	n = 0 [0%]

12. Anhänge

Chirurgische Intervention	Anzahl	Haploidentität	Blutungsrisiko	Notfall	Remissionsstatus	Stationäre Behandlung	Intensivbehandlung
URO TUR-Blase, DJ-Anlage	n = 1 (0,1%)	n = 0 [0%]	n = 0 [0%]	n = 0 [0%]	PR: n = 1 [100%]	n = 1 [100%]	n = 0 [0%]
URO TUR-Blase, DJ-Wechsel	n = 1 (0,1%)	n = 0 [0%]	n = 1 [100%]	n = 0 [0%]	CR: n = 1 [100%]	n = 1 [100%]	n = 0 [0%]
URO TUR-Blase, Exzision Urethralcarunkel	n = 1 (0,1%)	n = 0 [0%]	n = 0 [0%]	n = 0 [0%]	CR: n = 1 [100%]	n = 1 [100%]	n = 0 [0%]
URO TUR-Prostata	n = 3 (0,4%)	n = 0 [0%]	n = 0 [0%]	n = 0 [0%]	CR: n = 3 [100%]	n = 3 [100%]	n = 0 [0%]
URO Urethrozystoskopie	n = 9 (1,3%)	n = 0 [0%]	n = 2 [22%]	n = 0 [0%]	CR: n = 8 [89%] PR: n = 1 [11%]	n = 2 [22%]	n = 0 [0%]
URO Urethrozystoskopie, Blasenampunade	n = 1 (0,1%)	n = 1 [100%]	n = 1 [100%]	n = 0 [0%]	CR: n = 1 [100%]	n = 1 [100%]	n = 0 [0%]
URO Urethrozystoskopie, Biopsie Blase, Botoxinjektion Blase	n = 1 (0,1%)	n = 0 [0%]	n = 0 [0%]	n = 0 [0%]	CR: n = 1 [100%]	n = 0 [0%]	n = 0 [0%]
URO Wunddébridement	n = 1 (0,1%)	n = 0 [0%]	n = 1 [100%]	n = 0 [0%]	PR: n = 1 [100%]	n = 1 [100%]	n = 0 [0%]
URO Zirkumzision Phimose	n = 2 (0,3%)	n = 0 [0%]	n = 0 [0%]	n = 0 [0%]	CR: n = 2 [100%]	n = 0 [0%]	n = 0 [0%]
URO Zystofix-Katheter-Anlage	n = 2 (0,3%)	n = 0 [0%]	n = 1 [50%]	n = 1 [50%]	CR: n = 2 [100%]	n = 2 [100%]	n = 1 [50%]
URO Zystoskopie	n = 1 (0,1%)	n = 0 [0%]	n = 1 [100%]	n = 0 [0%]	CR: n = 1 [100%]	n = 0 [0%]	n = 0 [0%]
URO Zystoskopie, DJ-Entfernung	n = 1 (0,1%)	n = 0 [0%]	n = 1 [100%]	n = 0 [0%]	Progress: n = 1 [100%]	n = 0 [0%]	n = 0 [0%]
URO Zystostomie perkutan	n = 2 (0,3%)	n = 1 [50%]	n = 0 [0%]	n = 0 [0%]	CR: n = 2 [100%]	n = 2 [100%]	n = 1 [50%]

12. Anhänge

Abkürzungen: ACH: Allgemeinchirurgie; BWS: Brustwirbelsäule; CR: komplette Remission; DJ: Doppel-J; ECMO: extrakorporale Membranoxygenierung; GYN: Gynäkologie; HNO: Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde; KMP: Knochenmarkpunktion; MKG: Mund-Kiefer- und Gesichtschirurgie; NC: Neurochirurgie; OR: Orthopädie; OSG: oberes Sprunggelenk; PE: Probeentnahme; PR: partielle Remission; SPDK: suprapubischer Dauerkatheter; THG: Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie; TUR: transurethrale Resektion; URO: Urologie; VAC: vacuum assisted closure = Vakuum-Versiegelungstherapie; VNUS: endovaskuläre Radiofrequenzablation.

In runde Klammern () gefasste Prozentzahlen beziehen sich auf die Gesamtzahl der chirurgischen Interventionen (n=710).

In eckige Klammern [] gefasste Prozentzahlen beziehen sich jeweils auf die Gesamtzahl der einzelnen Interventionsarten (2. Spalte von links).

13. Veröffentlichungen

Publikationen in wissenschaftlichen Fachzeitschriften:

Bislang keine.

Kongressbeiträge:

Löffler MW, Ohnemüller AS, Götz M, Haap M, Riessen R, Beckert S, Wagner S, Ingmar Königsrainer I, Faul C, Vogel W, Bethge WA, Rammensee HG, Königsrainer A, Kanz L und Haen SP. Erkrankungen, die eine chirurgische oder endoskopische Intervention notwendig machen, vor, während und nach allogener Stammzelltransplantation – eine interdisziplinäre Herausforderung. Gemeinsame Jahrestagung der DGHO, ÖGHO, SGH und SGO, Wien 2018.

14. Erklärung zum Eigenanteil

Hiermit erkläre ich, Anne-Sophie Désirée Ohnemüller, an Eides statt,
dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Thema

Chirurgische Herausforderungen bei Patienten mit hämatologischen Systemerkrankungen

selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

Tübingen, 15.03.2020

15. Danksagung

An dieser Stelle möchte ich all den Personen meinen herzlichen Dank aussprechen, die mich mit ihrem fachlichen Rat, organisatorischen Engagement und guten Zuspruch bei der Anfertigung und Realisierung meiner Doktorarbeit unterstützt haben.

Mein besonderer Dank gilt zunächst meinem Doktorvater Prof. Dr. med. Sebastian Haen für die hervorragende Betreuung und zahlreichen konstruktiven Anregungen, die mich in der Umsetzung der gesamten Arbeit stets vorangebracht und bestärkt haben.

Ebenso möchte ich mich bei Dr. med. Markus Löffler bedanken, der meine Doktorarbeit engagiert und zuverlässig mitbetreut hat.

Des Weiteren gilt mein Dank den Kollegen aus der Klinik für Allgemeine, Viszeral- und Transplantationschirurgie Prof. Dr. med. Alfred Königsrainer, Prof. Dr. med. Stefan Beckert, Prof. Dr. med. Ingmar Königsrainer und Dr. med. Sylvia Wagner für die Unterstützung bei der Datensammlung und –auswertung.

Für die freundliche Überlassung des Themas, die Bereitstellung der benötigten Daten und allem voran für die Möglichkeit, diese Dissertation an ihrer Klinik anzufertigen, danke ich Prof. Dr. med. Wolfgang Bethge, kommissarischer ärztlicher Direktor und Leiter der klinischen Forschung auf dem Gebiet der allogenen Stammzelltransplantation, und Prof. Dr. med. Lothar Kanz, ärztlicher Direktor der Medizinischen Klinik II am Universitätsklinikum Tübingen.

Weiterhin danke ich Dr. med. Christoph Faul, Prof. Dr. med. Robert Möhle und Prof. Dr. med. Wichard Vogel (alle aus der Medizinischen Universitätsklinik, Abteilung II für Hämatologie, Onkologie, klinische Immunologie und Rheumatologie), PD Dr. med. Jürgen Hetzel, Dr. med. Michael Böckeler und Dr. med. Maik Häntschel (Medizinische Universitätsklinik, Abteilung VIII für Medizinische Onkologie und Pneumologie) sowie Prof. Dr. med. Martin Götz

15. Danksagung

(Medizinische Universitätsklinik, Abteilung I für Gastroenterologie, Gastrointestinale Onkologie, Hepatologie, Infektiologie und Geriatrie) für die gute Zusammenarbeit.

Für die Zweitbegutachtung dieser Doktorarbeit möchte ich Prof. Dr. med. Karl Welte herzlich danken!

Auch meinen Eltern, auf deren Verständnis und Ermutigungen ich mich in jeder Phase meiner Arbeit verlassen konnte, danke ich von Herzen für ihre unermüdliche Geduld und Unterstützung.

Lebenslauf

Lebenslauf