

Aus der  
Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf  
Klinik für Kinder-Onkologie, -Hämatologie und -Immunologie  
Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. U. Göbel

**Prognosebeurteilung nach allogener Stammzelltransplantation  
bei Kindern – Serielle Auswertung des Oncological Pediatric  
Risk of Mortality (O-PRISM) Scores**

**Dissertation**

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin

Der Medizinischen Fakultät der  
Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf  
vorgelegt von

**Jin Cho**

2005

Als Inauguraldissertation gedruckt mit Genehmigung

der Medizinischen Fakultät der

Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

gez.: Univ.-Prof. Dr. med. dent. W. H.-M. Raab

Dekan

Referent: Priv.-Doz. Dr. med. D. Schneider

Korreferent: Prof. Dr. med. R. Haas

**Meinen Eltern und Karola  
in Liebe und Dankbarkeit**

# INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
Liste der Abkürzungen	5
Liste der Tabellen	6
Liste der Abbildungen	6
<b>1. Zusammenfassung</b>	<b>8</b>
<b>2. Einleitung</b>	<b>9</b>
<b>3. Patienten und Methoden</b>	<b>13</b>
3.1 Patienten	13
3.2 Klinische Parameter, Laborparameter, O-PRISM Score	15
3.3 Statistische Analyse	17
<b>4. Ergebnisse</b>	<b>17</b>
4.1 Oncological Pediatric Risk of Mortality Score	22
4.2 Analyse der prognostischen Faktoren	29
<b>5. Diskussion</b>	<b>30</b>
<b>6. Literaturverzeichnis</b>	<b>37</b>
<b>7. Lebenslauf</b>	<b>39</b>

## Liste der Abkürzungen

AA	Aplastische Anämie
ALG	Antilymphozytenglobulin
ALL	Akute lymphoblastische Leukämie
AML	Akute myeloische Leukämie
BUS	Busulfan
CML	Chronische myeloische Leukämie
CMV	Cytomegalievirus
CRP	C-reaktives Protein
DOC	Death of complication, komplikationsbedingter Todesfall
DOD	Death of disease, krankheitsbedingter Todesfall
FA	Fanconi Anämie
GvHD	Graft versus host disease
HLA	Humanes Leukozyten Antigen
LDH	Lactatdehydrogenase
MDS	Myelodysplastisches Syndrom
MOV	Multiorganversagen
NHL	Non-Hodgkin Lymphom
SCT	Stem cell transplantation, Stammzelltransplantation
TBI	Total body irradiation, Ganzkörperbestrahlung
VOD	Veno occlusive disease, Veno occlusive Erkrankung

## Liste der Tabellen

Tabelle 1: Bestimmung des PRISM und O-PRISM Scores

Tabelle 2: Diagnostische und therapeutische Parameter der 93 ausgewerteten Patienten

Tabelle 3: Behandlungsergebnis in Abhängigkeit der Grunderkrankung

Tabelle 4: Das relative Risiko eines komplikations-assoziierten Versterbens für Patienten mit einem O-PRISM Score  $\geq$  zehn Punkten im Behandlungsverlauf nach Stammzelltransplantation

## Liste der Abbildungen

Abbildung 1: Überlebenswahrscheinlichkeit (nach Kaplan-Meier) in Abhängigkeit vom Transplantationsmodus (nicht signifikant)

Abbildung 2: Kumulatives Risiko (nach Kaplan-Meier) eines transplantations-assoziierten Versterbens (DOC) in Abhängigkeit vom Transplantationsmodus (log-rank Test:  $p=0.003$ )

Abbildung 3: Wöchentliche Evaluierung des O-PRISM Scores bei 93 Patienten im Behandlungsverlauf nach SCT

Abbildung 4a: Wöchentliche Evaluierung des O-PRISM Scores bei 93 Patienten im Verlauf nach SCT

4b: Serielle Evaluierung des O-PRISM Scores korreliert mit dem Behandlungsergebnis (DOC versus DOD/lebend)

Abbildung 5a-f: Risiko des komplikations-assoziierten Versterbens nach SCT korreliert mit O-PRISM Scores  $\geq$  zehn zu verschiedenen Zeitpunkten nach SCT

Abbildung 6: Serielle Auswertung der O-PRISM Scores: Jede Zeile entspricht einem Patienten mit den einzelnen Messwerten (symbolisiert durch Kreise) während des Behandlungsverlaufes. Offene Kreise entsprechen O-PRISM Scores unter zehn Punkten, geschlossene Kreise Scores von zehn oder mehr Punkten. Die drei Patienten mit Zweittransplantation sind durch einen Asterix (\*) symbolisiert.

## 1. Zusammenfassung

Der O-PRISM Score ist für die Risikoeinschätzung bei Kindern, die nach einer SCT eine intensivpflichtige Behandlung benötigen, entwickelt worden. Ziel dieser Studie ist es, den prognostischen Wert bei der seriellen Auswertung des O-PRISM Scores nach allogener SCT zu evaluieren. Dazu sind 93 Kinder (Der Median für das Alter: acht Jahre [2 Monate-17 Jahre]), darunter 58 allogen-verwandte und 35 unverwandte SCT, ausgewertet worden. Die klinischen Daten sind prospektiv aufgezeichnet und der O-PRISM Score retrospektiv errechnet worden. Der O-PRISM Score, der sich aus dem PRISM Score und den drei zusätzlichen Parametern CRP, GvHD und Blutung zusammensetzt, ist in wöchentlichen Intervallen erhoben worden. Die mediane Nachbeobachtungszeit nach SCT beträgt 19 Monate (6 Tage - 121 Monate).

Das Gesamtüberleben aller 93 Patienten liegt bei  $0,51 \pm 0,05$  (48/93 Patienten). 17 Kinder sind an Rezidiven ihrer malignen Grunderkrankung und 28 an SCT-assoziierten Komplikationen gestorben. Hohe O-PRISM Scores korrelieren signifikant mit einer ungünstigen Prognose. Das relative Risiko eines komplikationsbedingten Todes (DOC) bei Patienten mit einem O-PRISM Score  $\geq$  zehn verglichen mit Patienten mit einem niedrigeren Score entspricht: Tag 0: 3,9(95% -Konfidenzintervall:1,1-13,7,  $p=0.02$ ), Tag 7: 2,0(0,7-6,2,  $p=0.20$ ), Tag 14: 5,2(1,9-14,0,  $p=0.001$ ), Tag 21: 5,6(1,9-16,5,  $p=0.001$ ), Tag 28: 11,5(3,8-100,9,  $p<0.001$ ), Tag 35: 7,3(1,9-27,7,  $p=0.001$ ). Kinder mit Scores  $\geq$  zehn Punkten haben bereits an Tag 0 ein höheres kumulatives Risiko eines DOC als Patienten mit niedrigeren Scores ( $0,69 \pm 0,15$  vs.  $0,27 \pm 0,05$ ,  $p=0.02$ ) gezeigt.

Der O-PRISM Score stellt einen nützlichen klinischen Parameter für die serielle Risikoeinschätzung bei Kindern nach SCT dar. Weil er in der frühen Phase nach SCT Risikopatienten erkennen lässt, bietet er die Möglichkeit, diese Patienten anderen

Behandlungsstrategien zuzuführen. Weiterhin zeigt die Studie, dass ein solches Scoring System informativ für die Evaluation von Strategien in der Transplantations- und Supportivtherapie sein kann. In Zukunft könnte der O-PRISM Score somit zur Entwicklung risikoadaptierter Behandlungsstrategien bei einzelnen Patienten beitragen.

## 2. Einleitung

Seit der Einführung der Kombinationschemotherapie sind entscheidende Erfolge in der Behandlung der Leukämien im Kindesalter erzielt worden. So ist mit modernen Behandlungskonzepten bei der häufigsten Form, der akuten lymphoblastischen Leukämie, eine Heilung im Sinne einer anhaltenden Erstremission bei drei Viertel der Kinder zu erwarten, während bei der selteneren akuten myeloischen Leukämie eine Heilung bei etwa der Hälfte der Patienten erreicht wird (Kaatsch et al, Jahresbericht 2003 des Deutschen Kinderkrebsregisters; [www.kinderkrebsregister.de](http://www.kinderkrebsregister.de)). Trotz dieser durchgreifenden Behandlungserfolge ist es erforderlich, Therapiekonzepte zu entwickeln, die erfolgreich in einer Rezidivsituation eingesetzt werden können.

In diesem Zusammenhang hat sich die allogene Stammzelltransplantation (SCT, syn. Knochenmarktransplantation) als ein entscheidendes Therapieelement bei refraktären oder rezidivierenden Leukämien erwiesen. Darüber hinaus stellt eine allogene Stammzelltransplantation das einzige erwiesenermaßen kurative Behandlungskonzept bei chronischen Leukämien und myelodysplastischen Syndromen im Kindes- und Jugendalter dar, die aufgrund ihrer spezifischen Biologie nicht dauerhaft auf eine Kombinationschemotherapie ansprechen. Schließlich stellt die SCT ein wichtiges Therapiekonzept bei angeborenen oder erworbenen Knochenmarkerkrankungen wie z.B. der schweren aplastischen Anämie oder der Fanconi Anämie dar.

Das grundsätzliche Behandlungskonzept der SCT besteht aus einer hochdosierten myeloablativen Chemotherapie, die in Abhängigkeit von der Indikationsstellung mit einer Ganzkörperbestrahlung und / oder einer immunmodulatorischen Therapie mit Antilymphozytenglobulin kombiniert wird. Dieser transplantationsvorbereitenden Konditionierungstherapie schließt sich am Tag „0“ die Transplantation allogener hämatopoietischer Stammzellen an, die dem Spender entweder mittels Aspiration aus dem Beckenkamm oder mittels Apherese CD34-positiver Stammzellen aus dem Blut entnommen werden. Dabei werden die Stammzellen ähnlich einer Bluttransfusion intravenös infundiert. Die Stammzellspender werden anhand der Typisierung der HLA-Gewebeantigene, Blutgruppenkonstellation und infektiologischer Parameter (z.B. CMV Status) ausgesucht. Grundsätzlich wird zwischen verwandten und unverwandten Spendern unterschieden. Die Stammzellen führen schließlich nach einer Phase der Aplasie schrittweise zu einer dauerhaften hämatopoietischen und immunologischen Rekonstitution.

Entscheidendes Behandlungsprinzip der allogenen SCT bei Leukämien ist nicht allein die intensive Konditionierungstherapie, sondern vor allem auch die immunologische Bekämpfung residualer maligner Zellen durch die transplantierten immunkompetenten Zellen (sogenannter graft-versus-leukemia Effekt). Da dem Transplantat jedoch keine scharfe Unterscheidung zwischen gesundem Wirtsgewebe und Leukämiezellen gelingt, kann es unter Umständen auch zu einer Abstoßungsreaktion im Sinne einer graft-versus-host Erkrankung (GvHD) kommen, die bei Beteiligung mehrerer Organsysteme zum Teil lebensbedrohlich verlaufen kann. Zudem kann eine GvHD zu einer weiteren immunologischen Destabilisierung mit der Folge weiterer schwerer Infektionen führen, die wiederum die GvHD neu triggern können, so dass gegenseitige Verstärkungsmechanismen zum Tragen kommen können.

Die SCT ist daher immanent mit einem hohen Risiko lebensbedrohlicher akuter Komplikationen assoziiert und mit einer zum Teil erheblichen chronischen Organtoxizität verbunden. Dabei können bei einigen Patienten SCT-assoziierte Komplikationen auf eine

bereits vorbestehende chronische Organinsuffizienz treffen, wie z. B. eine Niereninsuffizienz, die durch eine vorhergehende nephrotoxische Behandlung bedingt ist. Dazu kommt, dass alle SCT Patienten eine signifikante Immunsuppression aufweisen, die im Wesentlichen auf die zytostatische und immunsuppressive Vorbehandlung, zu einem nicht unwesentlichen Anteil aber auch auf die zugrundeliegende Krankheit zurückzuführen ist. Diese Faktoren sowie die SCT relevanten Parameter wie Toxizität der Konditionierung, Infektionen oder GvHD prägen den klinischen Verlauf nach SCT und bestimmen letztlich die Prognose der Patienten.

In letzter Zeit sind entscheidende Fortschritte in der supportiven Therapie nach SCT erzielt worden. Zu nennen sind hier die Einführung neuer Immunsuppressiva zur Behandlung der GvHD oder die Entwicklung wirksamer Medikamente gegen virale, bakterielle und Pilzinfektionen. Außerdem sind neuartige SCT Strategien entwickelt worden, wie z. B. die weniger intensive Konditionierungstherapie (sogenannte Mini-Transplantation) oder alternative immunsuppressive Behandlungsstrategien, die helfen sollen, die transplantations-assoziierte Toxizität zu vermindern (Giralt et al. 1997, Slavin et al. 1998).

Dennoch gibt es eine große Anzahl an Patienten, die einen komplizierten Krankheitsverlauf aufweisen und letztlich an der SCT-bezogenen Toxizität sterben. Obwohl einige dieser Patienten schon früh während der Knochenmarkaplasie schwerwiegende Komplikationen entwickeln, leidet die Mehrheit der Patienten an mehr subakuten oder chronischen Komplikationen, die zu einer allmählichen Verschlechterung der klinischen Situation bis hin zum Multiorganversagen (MOV) führen (Nichols et al. 1994, Torrecilla et al. 1988).

Daher sind zahlreiche Studien durchgeführt worden mit dem Ziel, prognostische Parameter bei einem drohenden oder bereits eingetretenen MOV zu evaluieren und auf diese Weise Behandlungsstrategien zur Behandlung eines Organversagens nach SCT zu entwickeln.

Viele dieser Studien haben sich dabei auf Patienten konzentriert, die nach SCT eine intensivmedizinische Behandlung hatten. Die Studien belegen einhellig, dass die Entwicklung eines MOV mit einer nahezu infausten Prognose assoziiert ist (Torrecilla et al. 1988, Afessa et

al. 1992, Paz et al. 1993, Nichols et al. 1994, Rubenfeld et al. 1996, van Veen et al. 1996, Hollmig et al. 1997, Hayes et al. 1998, Jackson et al. 1998, Warwick et al. 1998, Bönig et al. 2000, Schneider et al. 2000).

In mehreren Studien ist zudem die akute GvHD als ein wichtiger Risikofaktor angesehen worden, der mit dem Risiko eines MOV assoziiert ist (Torrecilla et al. 1988, Nichols et al. 1994, Diaz et al. 1999). Zusätzlich haben sich Infektionen und gastrointestinale Blutungen als prognostisch ungünstig erwiesen (Price et al. 1998, Schneider et al. 2000, Cheuk et al. 2004).

Mit Blick auf diese Studien stellt sich die Frage, ob einige Patienten von einer frühzeitigeren intensivmedizinischen Behandlung hätten profitieren können (Paz et al. 1998, Rossi et al. 1999, Schneider et al. 2000). Bisher fehlen jedoch valide und standardisierte klinische Parameter, die solche Patienten, die von einer früheren Verlegung auf die Intensivstation profitieren könnten, frühzeitig erkennbar werden lassen. Dieses Problem zeigt sich im Vergleich der verschiedenen publizierten Studien zum Beispiel an der unterschiedlichen Anzahl von Patienten, die nach SCT intensivpflichtig wurden. In der Studie von Schneider et al. liegt die Rate der Patienten, die intensivpflichtig geworden sind, bei 15,5% bezogen auf alle SCT Patienten der Klinik, während bei Torrecilla die Verlegungsrate auf die Intensivstation 40% beträgt (Torrecilla et al. 1988, Schneider et al. 2000). Diese Unterschiede sind am ehesten auf unterschiedliche Verlegungsstrategien in verschiedenen SCT Zentren zurückzuführen.

In diesem Zusammenhang sind auch prognostische Scores wie der Pediatric Risk of Mortality (PRISM) und der Acute Physiology and Chronic Health Evaluation (APACHE) Score bei Patienten angewendet worden, die aufgrund von lebensbedrohlichen Komplikationen nach SCT auf die Intensivstation verlegt werden mussten (Afessa et al. 1992, Paz et al. 1993, Rubenfeld et al. 1996, van Veen et al. 1996, Hollmig et al. 1997, Hayes et al. 1998, Jackson et al. 1998, Bönig et al. 2000, Schneider et al. 2000). Die Ergebnisse dieser Studien sind widersprüchlich, und in den meisten Berichten erlauben die Scores keine genaue

Einschätzung der Prognose bei Patienten nach SCT (Afessa et al. 1992, van Veen et al. 1996, Hollmig et al. 1997, Hayes et al. 1998, Bönig et al. 2000, Schneider et al. 2000). Außerdem tendieren die Scoring Systeme bei der Evaluierung von Patienten nach allogener SCT dazu, die Mortalität zu unterschätzen (Afessa et al. 1992, van Veen et al. 1996, Hayes et al. 1998, Schneider et al. 2000). Dies ist wahrscheinlich darauf zurückzuführen, dass diese Scores keine SCT-relevanten Parameter beinhalten (Pollack et al. 1988, 1997). Auf der Grundlage dieser Überlegungen ist der Oncological Pediatric Risk of Mortality (O-PRISM) Score eingeführt worden, der den Pediatric Risk of Mortality (PRISM) Score mit SCT-relevanten Parametern kombiniert, die sich zuvor in der Analyse einzelner Parameter als prognostisch relevant erwiesen haben (Schneider et al. 2000) (Tabelle 1). In dieser Arbeit sind Patienten zum Zeitpunkt der Verlegung auf die Intensivstation ausgewertet worden.

In der hier vorgelegten Studie hingegen werden die Daten der seriellen Auswertung des O-PRISM Scores von 93 Patienten nach allogener SCT in der Klinik für Kinder -Onkologie, -Hämatologie und -Immunologie der Heinrich-Heine-Universität in Düsseldorf präsentiert. Diese Studie zeigt, dass relevante z. T. lebensbedrohliche Komplikationen nach SCT durch den O-PRISM Score frühzeitig erkennbar werden und erlaubt somit eine vorausschauende Planung der supportiven Behandlung nach SCT.

### **3. Patienten und Methoden**

#### **3.1 Patienten**

Zwischen 1989 und 1998 sind in der Klinik für Kinder -Onkologie, -Hämatologie und -Immunologie der Heinrich-Heine-Universität in Düsseldorf 103 allogene Stammzelltransplantationen durchgeführt worden. Drei Patienten haben nach der SCT ein

Rezidiv erlitten und sind ein zweites Mal allogenen transplantiert worden. Bei diesen Patienten ist nur die Ersttransplantation ausgewertet worden. Zusätzlich sind sieben Patienten, die älter als 17 Jahre alt waren, ausgeschlossen worden, so dass die Arbeit 93 Kinder und Jugendliche umfasst. Darunter finden sich 49 Jungen und 44 Mädchen. Der Median für das Alter zum Zeitpunkt der SCT liegt bei acht Jahren, mit einer Spanne von zwei Monaten bis 17 Jahren. Die Dauer der Nachsorge bewegt sich zum Zeitpunkt der Datenerhebung in einem Zeitraum von sechs Tagen bis zu 121 Monaten, bei einem Median von 21 Monaten. Die kürzeste Nachsorge der Patienten, die die SCT überlebt haben, beträgt zwei Jahre. Vor Beginn der SCT haben alle Patienten ihre Einwilligung für die Erfassung und Dokumentation der klinischen Daten und die wissenschaftliche Auswertung der Daten erteilt. Die Charakterisierung der Patienten hinsichtlich ihrer zugrundeliegenden Erkrankung und der SCT-relevanten Parameter ist in Tabelle 2 zusammengefasst.

58 Patienten haben eine allogenen verwandte Transplantation und 35 Patienten eine allogenen unverwandte Transplantation erhalten. Das Konditionierungsregime ist in Abhängigkeit von der Grunderkrankung und der Transplantationsart gewählt worden. Die meisten Patienten haben Antilymphozytenglobulin und Cyclophosphamid erhalten, das entweder mit einer Ganzkörperbestrahlung mit zwölf Gy (55 Patienten), Busulfan (26 Patienten) oder anderen Chemotherapeutika (zwölf Patienten) ergänzt worden ist. Die GvHD-Prophylaxe ist mit Cyclosporin A und Methotrexat mit einem Zielspiegel von 200 – 300 ng/ml bei verwandten und 300 – 400 ng/ml bei unverwandter SCT durchgeführt worden. Bei Patienten, die entweder eine allogenen unverwandte Transplantation erhalten haben und / oder bei denen ein Humanes Leukozyten Antigen (HLA)-mismatch bestand, ist zusätzlich ein Anti CD-25 Antikörper verabreicht worden (Nürnberger et al. 1997).

### **3.2 Klinische Parameter, Laborparameter, O-PRISM Score**

Alle klinischen und laborchemischen Daten, wie z.B. SCT-relevante Daten, Konditionierungsschemata und SCT-Komplikationen sind prospektiv aufgenommen und in den Krankenakten dokumentiert worden. Klinische Parameter wie Herzfrequenz, Atemfrequenz, Blutdruck und O<sub>2</sub>-Sättigung sind engmaschig kontrolliert worden. Laborwerte wurden entweder täglich (Blutbild, Elektrolyte, CRP, Bilirubin, Kreatinin, Harnsäure), jeden zweiten Tag (Leberenzyme, LDH), zweimal wöchentlich (Gerinnungsparameter) oder bei Bedarf öfter bestimmt. Therapeutische Maßnahmen wie kreislaufunterstützende Maßnahmen (z.B. Volumentherapie oder Katecholamininfusionen), Beatmung (nach Übernahme auf die Intensivstation) oder Hämodialyse / Hämofiltration sind detailliert aufgezeichnet worden. Da die Blutgasanalysen (BGA-Analysen) nicht im Rahmen der Routine-Blutabnahmen, sondern nur bei spezifischer Indikation (z.B. Dyspnoe oder Sauerstoffbedarf) gemessen worden sind, ist bei Fehlen einer BGA-Analyse ein unauffälliger Wert (d.h. 0 Punkte für den O-PRISM Score) angenommen worden. Basierend auf diesen prospektiven Daten sind der PRISM und der O-PRISM Score retrospektiv berechnet worden. Der PRISM Score setzt sich aus 14 physiologischen Parametern zusammen (Pollack et al. 1988) (Tabelle 1). Der O-PRISM Score erweitert den PRISM Score durch drei zusätzliche Parameter: akute GvHD (Grad 0-1 = 0 Punkte, Grad 2 = 2 Punkte, Grad 3-4 = 4 Punkte), C-reaktives Protein (CRP) (< 10mg/dl = 0 Punkte, ≥ 10 mg/dl = 4 Punkte) und makroskopische Blutung (keine Blutung = 0 Punkte, Blutung = 4 Punkte) (Schneider et al. 2000) (Tabelle 1). Um eine standardisierte Definition für die Blutung festzusetzen, wurde nur die Blutung gezählt, die sich im Blutbild als Hämoglobinabfall um mehr als 1g/dl in 24 Stunden oder durch einen Transfusionsbedarf auszeichnete.

Tabelle 1: Bestimmung des PRISM und O-PRISM Scores

Parameter			Score
<b>Systolischer Blutdruck (mmHg)</b>	<b>Säuglinge</b>	<b>Kinder</b>	
	130-160 oder 55-65	150-200 oder 66-75	2
	>160 oder 40-54	>200 oder 50-64	6
	<40	<50	7
<b>Diastolischer Blutdruck (mmHg)</b>	>110	>110	4
<b>Herzfrequenz (Schläge/min)</b>	>160 oder <90	>150 oder <80	4
<b>Atemfrequenz (Atemzüge/min)</b>	61-90	51-70	1
	>90	>70	5
	<b>jedes Alter</b>		
<b>PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub></b>	200-300		2
	<200		3
<b>PaCO<sub>2</sub> (mmHg)</b>	51-65		1
	>65		5
<b>Bikarbonat (mmol/l)</b>	<16 oder >32		3
<b>Glasgow Koma Skala</b>	<8		6
<b>Pupillenreaktion</b>	einseitig oder erweitert		4
	starr und erweitert		10
<b>PT/PTT</b>	> 1.5 x Kontrolle		2
<b>Gesamtbilirubin (&gt;1 Monat, mg/dl)</b>	>3.5		6
<b>Kalium (mmol/l)</b>	3.0-3.5 oder 6.5-7.5		1
	<3.0 oder >7.5		5
<b>Kalzium (mmol/l)</b>	1.7-2.0 oder 3.0-3.7		2
	<1.7 oder >3.7		6
<b>Glukose (mg/dl)</b>	40-60 oder 250-400		4
	<40 oder >400		8
<b>Zusätzliche Parameter im O-PRISM Score</b>			
<b>Makroskopische Blutung</b>	Ja		4
<b>GvHD</b>	Grad 2		2
	Grad >2		4
<b>C-reaktives Protein (mg/dl)</b>	≥10		4

### **3.3 Statistische Analyse**

Alle Daten sind in eine Excel-Tabelle und schließlich in ein SPSS 9.0 Datenblatt (SPSS Inc.) übertragen worden, bei der jede Zeile einem Patienten und jede Spalte einem Parameter zu einem gegebenen Zeitpunkt entspricht. Kategorische Daten sind in einer Vierfeldertafel mit dem Pearson  $\chi^2$  Test berechnet worden. Nicht normalverteilte numerische Daten sind mit dem Mann-Whitney-U Test berechnet worden.

Die Werte für den PRISM und den O-PRISM Score sind beginnend an Tag -7 vor SCT und endend an Tag +70 nach SCT bzw. bei Entlassung aus der SCT-Station kalkuliert worden. Das Ende des Beobachtungszeitraumes war der 31.12.2000 und lag somit mindestens zwei Jahre nach der letzten ausgewerteten SCT. Die Überlebenswahrscheinlichkeit ist nach der Kaplan-Meier Methode und prognostische Faktoren nach dem log-rank Test berechnet worden. Alle Tests sind zweiseitig berechnet und ein p-Wert  $<0.05$  ist als signifikant betrachtet worden.

## **4. Ergebnisse**

Die am häufigsten zugrunde liegenden Krankheiten sind haematologische Neoplasien wie eine akute lymphoblastische Leukämie (ALL) bzw. ein Non-Hodgkin-Lymphom (NHL) (36 Patienten), eine akute myeloische Leukämie (AML) bzw. ein myelodysplastisches Syndrom (MDS) (25 Patienten) oder eine chronische myeloische Leukämie (CML) (sechs Patienten), gefolgt von nicht neoplastischen Knochenmarkerkrankungen wie z. B. einer aplastischen Anämie bzw. einer Fanconi Anämie (zwölf Patienten). Sieben Patienten haben an einem soliden Tumor gelitten (Tabelle 2).

Tabelle 2: Diagnostische und therapeutische Parameter der 93 ausgewerteten Patienten

Transplantat	Verwandt (n=58)	Unverwandt (n=35)	Σ
<b>ALL/NHL</b>			
1. Remission	4	3	7
≥ 2. Remission	13	9	22
Aktive Erkrankung	3	4	7
<b>AML/MDS</b>			
1. Remission	7	3	10
≥ 2. Remission	2	2	4
Aktive Erkrankung	6	5	11
<b>CML</b>			
Chronische Phase	3	2	5
Akute Phase/Blastenkrise	-	1	1
<b>Aplastische Anämie/Fanconi Anämie</b>			
	9	3	12
<b>Solide Tumore</b>			
Stadium IV	5	-	5
Rezidiv	2	-	2
<b>Andere</b>			
	5	3	8
<b>Konditionierung</b>			
TBI + Chemotherapie + ALG	30	25	55
BUS + Chemotherapie + ALG	17	9	26
Andere	11	1	12
<b>HLA Kompatibilität (A, B, DR)</b>			
Identisch	51	23	74
Nicht-identisch	6	13	19
<b>Transplantationstyp</b>			
Knochenmark	42	27	69
Periphere Blutstammzellen	14	4	18
Nabelschnurblut	2	4	6

ALL Akute lymphoblastische Leukämie  
 NHL Non Hodgkin Lymphom  
 AML Akute myeloische Leukämie  
 MDS Myelodysplastisches Syndrom  
 CML Chronische myeloische Leukämie  
 TBI Total body irradiation, Ganzkörperbestrahlung  
 BUS Busulfan  
 ALG Antilymphozytenglobulin  
 HLA Humanes Leukozyten Antigen

Zwischen den einzelnen Diagnosegruppen ist kein signifikanter Unterschied zu erkennen, was die Häufigkeit einer verwandten oder unverwandten Knochenmarktransplantation im Hinblick auf die Diagnose betrifft. In der hier durchgeführten Analyse hat die zugrunde liegende Krankheit die Prognose nicht erkennbar beeinflusst, mit der Ausnahme, dass Patienten mit einem soliden Tumor nicht von einer allogenen Knochenmarktransplantation profitiert haben, da sie alle entweder an einem Rückfall oder an Komplikationen verstorben sind (Burdach et al. 2000) (Tabelle 3).

Tabelle 3: Behandlungsergebnis in Abhängigkeit der Grunderkrankung

<b>Diagnose</b>	<b>Lebend</b>	<b>DOD</b>	<b>DOC</b>	<b>Σ</b>
<b>ALL/NHL</b>	21	6	9	36
<b>AML/MDS</b>	11	8	6	25
<b>CML</b>	4	-	2	6
<b>AA/FA</b>	10	-	4	14
<b>Solide Tumore</b>	-	3	3	6
<b>Andere</b>	2	-	4	6
<b>Σ</b>	<b>48</b>	<b>17</b>	<b>28</b>	<b>93</b>

ALL Akute lymphoblastische Leukämie  
 NHL Non Hodgkin Lymphom  
 AML Akute myeloische Leukämie  
 MDS Myelodysplastisches Syndrom  
 CML Chronische myeloische Leukämie  
 AA Aplastische Anämie  
 FA Fanconi Anämie

Die Überlebensrate aller Patienten ist  $0,51 \pm 0,05$  (48 von 93 Patienten). Die Gesamtüberlebensraten der verwandten ( $0,56 \pm 0,07$ , 33 von 58 Patienten) und unverwandten Knochenmarktransplantation ( $0,43 \pm 0,08$ , 15 von 35 Patienten) sind vergleichbar (Abbildung 1). Das Risiko eines transplantationsbedingten Versterbens (Death of Complication, DOC) ist jedoch nach unverwandter SCT höher als nach verwandter SCT (17 von 35 Patienten vs. 11 von 58 Patienten,  $p=0.003$ , Abbildung 2), während das Risiko eines letztlich tödlichen weiteren Rezidives (Death of disease, DOD) geringer ist (3 von 35 Patienten vs. 14 von 58 Patienten).

Abbildung 1: Überlebenswahrscheinlichkeit (nach Kaplan-Meier) in Abhängigkeit vom Transplantationsmodus (nicht signifikant)

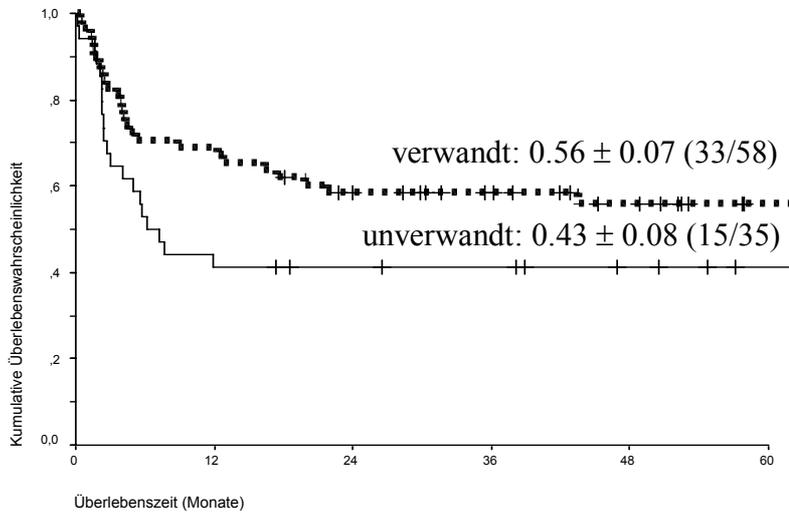
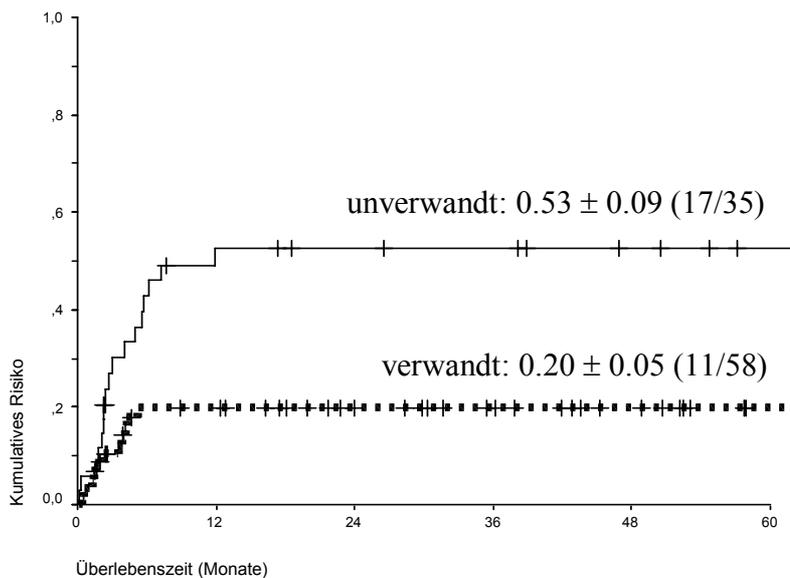


Abbildung 2: Kumulatives Risiko (nach Kaplan-Meier) eines transplantations-assoziierten Versterbens (DOC) in Abhängigkeit vom Transplantationsmodus (log-rank Test:  $p=0.003$ )

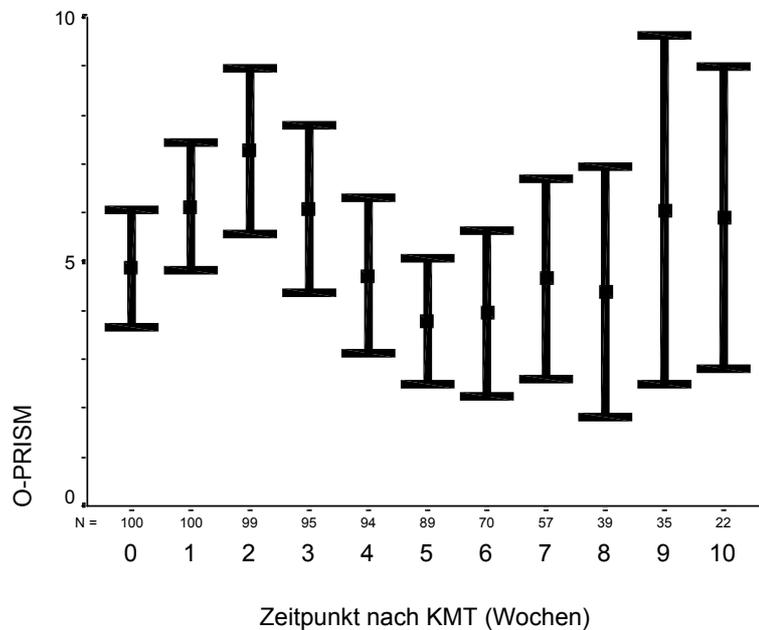


22 Patienten (verwandte SCT: elf Patienten; unverwandte SCT: elf Patienten) sind im Behandlungsverlauf auf die Intensivstation verlegt worden. In der Mehrzahl der Fälle erfolgte die Verlegung aufgrund einer beatmungspflichtigen respiratorischen Insuffizienz. Der Median für die Länge der Intensivbehandlung lag bei vier (1-32) Tagen. Elf von diesen Patienten konnten von der Intensivstation entlassen werden (verwandte SCT: sieben Patienten; unverwandte SCT: vier Patienten) und vier von ihnen sind Langzeitüberlebende (alle nach verwandter SCT). Alle Patienten, die nach unverwandter SCT auf die Intensivstation verlegt worden sind, sind letztendlich an den Komplikationen der Transplantation verstorben.

#### **4.1 Oncological Pediatric Risk of Mortality Score**

Bei der seriellen Auswertung zeigt der O-PRISM Score einen biphasischen Verlauf mit höheren Werten während der Phase der Knochenmarkaplasie und bei einigen Patienten einen zweiten Anstieg sechs bis zehn Wochen nach SCT. Die O-PRISM Scores sind sehr variabel, und bei der Mehrzahl der Patienten sind niedrige Scores (unter zehn Punkte) ermittelt worden.

**Abbildung 3: Wöchentliche Evaluierung des O-PRISM Scores bei 93 Patienten im Behandlungsverlauf nach SCT**



Die zugrunde liegende Krankheit, die Herkunft des Transplantates (verwandt oder unverwandt), der CMV Status des Empfängers oder die Art der Immunsuppression korrelieren nicht mit dem O-PRISM Score. Jedoch zeigen die 55 Patienten, die während ihrer Konditionierung eine Ganzkörperbestrahlung erhalten haben, in der frühen Phase nach SCT höhere Werte als die 38 Patienten, die eine Konditionierung ohne Ganzkörperbestrahlung erhalten haben. Hohe O-PRISM Scores  $\geq$  zehn Punkte korrelieren mit dem Risiko eines DOC (Tabelle 4, Abbildung 4).

Tabelle 4: Das relative Risiko eines komplikations-assoziierten Versterbens für Patienten mit einem O-PRISM Score  $\geq 10$  Punkte im Behandlungsverlauf nach Knochenmarktransplantation

<b>Zeit nach SCT</b>	<b>n</b>	<b>Relatives Risiko</b>	<b>95% Konf. Intervall</b>	<b>p-values</b>
<b>Tag -7</b>	93	1.1	0.98 – 1.2	0.1
<b>Tag 0</b>	93	3.9	1.1 – 13.7	0.02
<b>Tag 7</b>	91	2	0.7 – 6.2	0.20
<b>Tag 14</b>	90	5.2	1.9 – 14	0.001
<b>Tag 21</b>	86	5.6	1.9 – 16.5	0.001
<b>Tag 28</b>	85	11.5	3.8 – 100.9	<0.001
<b>Tag 35</b>	81	7.3	1.9 – 27.7	0.001
<b>Tag 42</b>	64	4.9	1.1 – 21.9	0.003
<b>Tag 49</b>	51	20	2.3 – 183.4	0.001
<b>Tag 56</b>	35	9.8	1.0 – 92.8	0.03
<b>Tag 63</b>	31	15	1.6 – 142.2	0.006
<b>Tag 70</b>	19	6	0.5 – 67.7	0.12

**Abbildung 4a: Wöchentliche Evaluierung des O-PRISM Scores bei 93 Patienten im Verlauf nach SCT, 4b: Serielle Evaluierung des O-PRISM Scores korreliert mit dem Behandlungsergebnis (DOC versus DOD/lebend)**

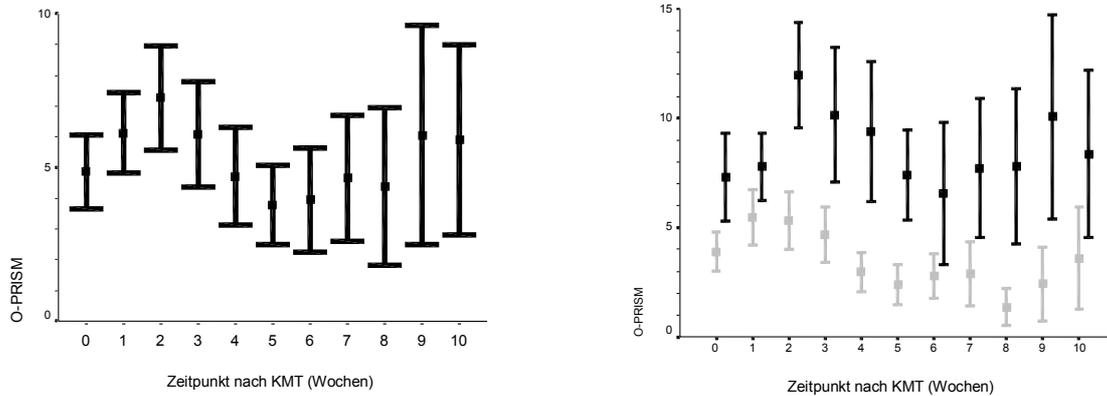
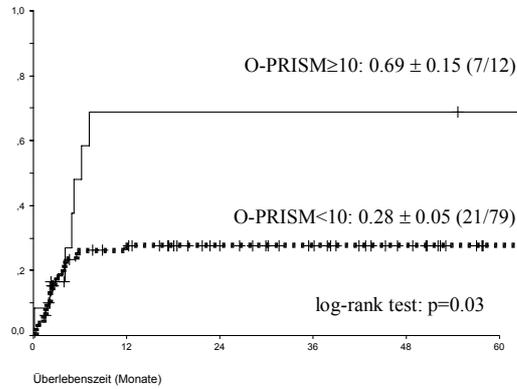


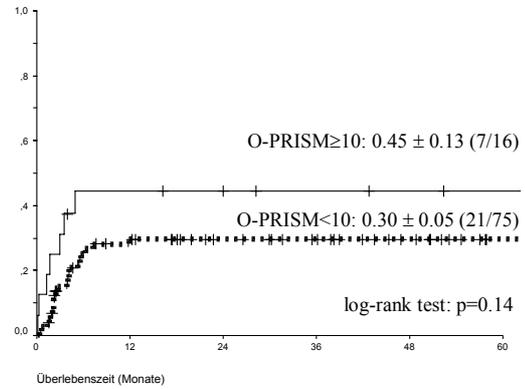
Abbildung 5 fasst das Risiko transplantationsbedingter Todesfälle während einer SCT Behandlung für Patienten mit einem O-PRISM Score  $\geq$  zehn Punkte zusammen. Diese Analyse besagt, dass bereits an Tag 0 Patienten mit höheren O-PRISM Scores ein höheres Risiko für eine DOC aufweisen (Abbildung 5a). Nur an Tag sieben nach SCT ist die Einschätzung des relativen Risikos statistisch nicht eindeutig (Abbildung 5b). Die Einschätzung des kumulativen Risikos des DOC in Hinblick auf den O-PRISM Score stützt die Berechnung des relativen Risikos. Diese Analyse zeigt, dass Patienten mit einem höheren O-PRISM Score an Tag 0 ein kumulatives Risiko des DOC von  $0,69 \pm 0,15$  haben.

**Abbildung 5 a-f: Risiko des komplikations-assoziierten Versterbens nach SCT korreliert mit O-PRISM Scores  $\geq 10$  zu verschiedenen Zeitpunkten nach SCT**

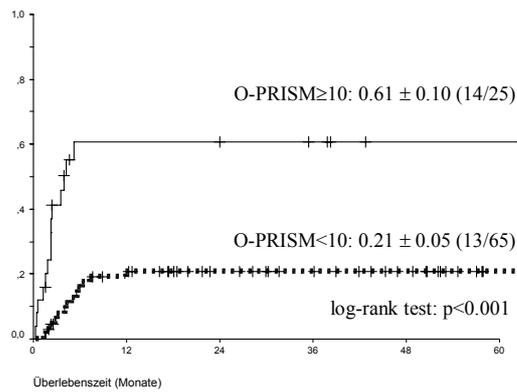
Tag 0



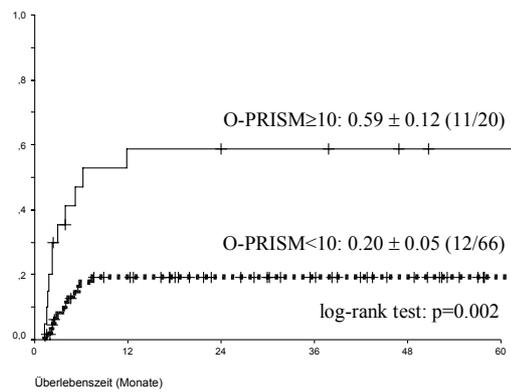
Tag 7



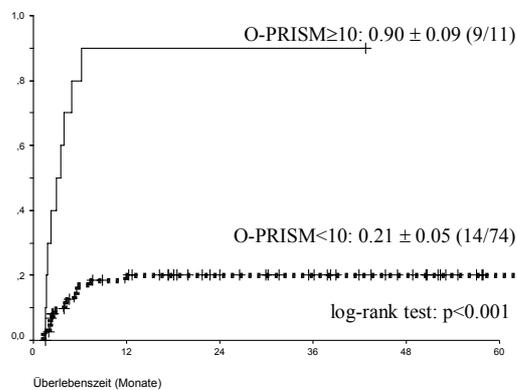
Tag 14



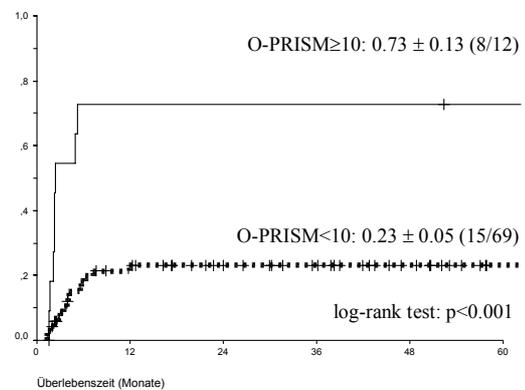
Tag 21



Tag 28

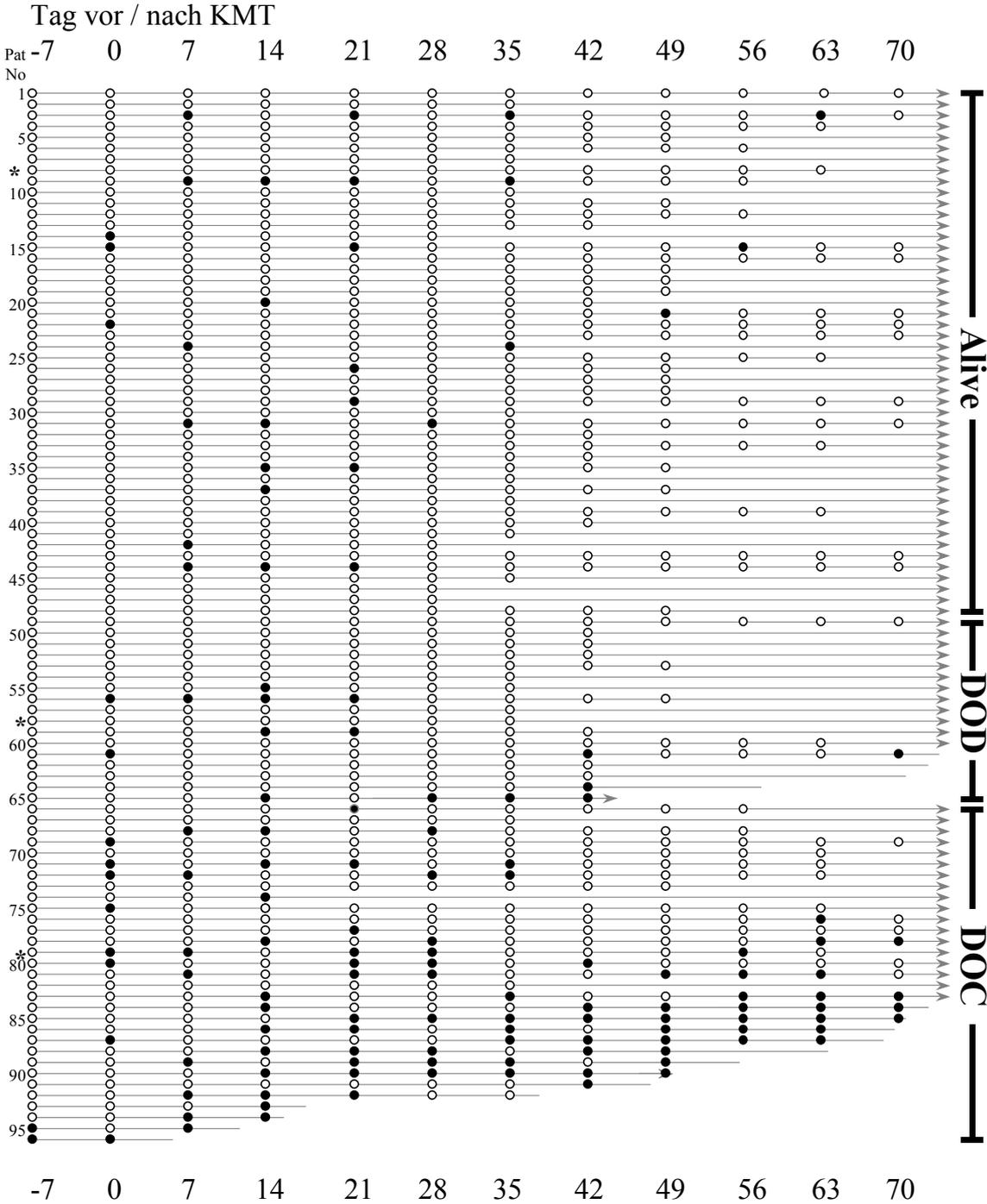


Tag 35



Die Veranschaulichung des Verlaufs des O-PRISM Scores bei den 93 einzelnen ausgewerteten Patienten (Abbildung 6) zeigt, dass der Anstieg des Scores  $\geq$  zehn Punkte dem DOC bei zwei Patienten um eine Woche vorausgeht und bei 22 Patienten um zwei und mehr Wochen. Fünf DOC Patienten zeigen (bei einem Erhebungsintervall von sieben Tagen) keinen Anstieg über  $\geq$  zehn Punkten während des Beobachtungszeitraums. Als letztes zeigt diese Analyse auch, dass die Mehrheit der DOCs in den ersten sechs Monaten nach SCT auftreten, was darauf hinweist, dass einige Patienten besonders in dieser Zeit oder zumindest für eine begrenzte Zeit über das Engraftment hinaus stabilisiert werden können (Abbildung 6). Betrachtet man nur die 22 Patienten, die auf die Intensivstation kamen, so ist festzustellen, dass die Patienten, die von der Intensivstation entlassen werden konnten, vor Beginn der intensivpflichtigen Behandlung einen geringeren Score aufweisen als diejenigen, die auf der Intensivstation verstorben sind (Schneider et al. 2000). Letztgenannte oder diejenigen, die später während der Behandlung verstorben sind, zeigen höhere Scores als Überlebende und Patienten, die an einem Rückfall gestorben sind (Median 18,2 vs. 8,2 Punkte,  $p < 0.05$ ).

**Abbildung 6: Serielle Auswertung der O-PRISM Scores: Jede Zeile entspricht einem Patienten mit den einzelnen Messwerten (symbolisiert durch Kreise) während des Behandlungsverlaufes. Offene Kreise entsprechen O-PRISM Scores unter 10 Punkten, geschlossene Kreise Scores von 10 oder mehr Punkten. Die drei Patienten mit Zweittransplantation sind durch einen Asterix (\*) symbolisiert).**



## 4.2 Analyse der prognostischen Faktoren

Der O-PRISM Score umfasst drei zusätzliche Parameter, die alle relevante prognostische Parameter darstellen (Schneider et al. 2002). Hohe CRP Werte (die in den meisten Fällen Ausdruck schwerer Infektionen sind), die Schwere der GvHD und die makroskopische Blutung korrelieren mit einer signifikanten transplantationsbezogenen Mortalität. Bemerkenswert ist, dass das Auftreten einer makroskopischen Blutung (Definition s.o.) ein früher prognostischer Parameter ist, der mit dem Gesamtüberleben korreliert (z.B. an Tag sieben: keine Blutung : Überleben  $0,60 \pm 0,07$ , 30 von 49 Patienten; Hb-relevante makroskopische Blutung : Überleben  $0,4 \pm 0,07$ , 17 von 43 Patienten; 92 Patienten mit vollständigen Daten,  $p=0.01$ ) und einem höheren Risiko eines transplantations-assoziierten Versterbens: DOC kumulatives Risiko ( $0,19 \pm 0,06$ , 9 von 49 Patienten vs.  $0,49 \pm 0,08$ , 19 von 43 Patienten,  $p=0.005$ ). Hohe CRP Werte, die auch nach dem Engraftment persistieren (an Tag 28 und darüber hinaus), korrelieren mit einer schlechten Prognose, während passager erhöhte CRP Werte während der Knochenmarkaplasie (Tag sieben) die Prognose nicht signifikant beeinflussen. Im Vergleich der „onkologischen“ und „nicht-onkologischen“ Parameter des O-PRISM Scores, korreliert der traditionelle PRISM Score für sich genommen nicht signifikant mit der Prognose. Auch die zusätzlichen onkologischen Parameter allein können nicht zu jedem Zeitpunkt zuverlässige Information liefern. Somit erlaubt nur eine kombinierte Beurteilung aller Parameter eine klare Korrelation des Scores mit der Prognose des Patienten. Drei Patienten, bei denen nach einem Rückfall eine zweite Transplantation durchgeführt werden musste, sind getrennt analysiert worden. Zwei Patienten, von denen jeweils einer überlebt hat oder durch das Wiederauftreten der Leukämie verstorben ist, zeigen keinen deutlichen Anstieg des O-PRISM Scores, während

die Patienten, die an den Folgen von transplantationsrelevanten Komplikationen gestorben sind, hohe O-PRISM Werte bis zu 18 Punkten aufgewiesen haben.

## **5. Diskussion**

Evidenz-Basiertes medizinisches Handeln erfolgt immer mit Blick auf Diagnose und Prognose und beinhaltet somit immer eine Risikoeinschätzung. Dieses gilt in besonderem Maße für belastende und risikobehaftete Therapiemodalitäten wie z.B. eine Stammzelltransplantation. Die SCT ist jedoch als Therapieoption die ultima ratio bei chronischen Leukämien, rezidivierenden Leukämien, myelodysplastischen Syndromen im Kindes- und Jugendalter und angeborenen oder erworbenen Knochenmarkerkrankungen.

Die SCT kommt somit bei Patienten zum Einsatz, bei denen eine konventionelle Therapie in Form einer Kombinationschemotherapie nicht oder nicht dauerhaft zur Heilung führt. Dabei werden mit Blick auf Diagnose, Vorerkrankungen und das zur Verfügung stehende Transplantat durchaus individuell unterschiedliche Therapiestrategien gewählt. Der individuelle Behandlungsverlauf nach SCT ist wiederum von der jeweiligen Grunderkrankung (onkologische Erkrankung, nicht-onkologische erworbene / angeborene Erkrankung), der Konditionierungstherapie (Chemotherapie in Kombination mit Ganzkörperbestrahlung), vorbestehenden Begleiterkrankungen (z.B. opportunistische Erkrankungen) und von transplantations-assoziierten Parametern abhängig. Dazu zählen Blutgruppen- und HLA-Kompatibilität sowie der infektiologische (z.B. CMV) Status von Spender und Empfänger.

Einen weiteren Aspekt stellen molekulare Polymorphismen dar, untersucht in der Studie von Middleton, die dem individuell unterschiedlichen Verlauf nach SCT zugrunde liegen könnten (Middleton et al. 1998). Somit wird klar, dass viele unterschiedliche Parameter den Krankheitsverlauf nach SCT beeinflussen können. Dieser Umstand macht es oft unmöglich,

vor Beginn der Konditionierungsbehandlung prognostische Aussagen über den weiteren Verlauf eines individuellen Patienten zu treffen. Daher könnte die Einführung diagnostischer Parameter, die eine standardisierte Risikoeinschätzung bei Kindern während einer SCT Behandlung erlauben, einen Einfluss sowohl auf die Evaluation therapeutischer Behandlungsstrategien für einzelne Patienten, als auch für die Bewertung von Kohorten bestehend aus SCT Patienten haben.

In diesem Kontext sind prognostische Scores wie der PRISM oder der APACHE Score von verschiedenen Arbeitsgruppen evaluiert worden (Pollack et al. 1988, 1996, 1997). Dabei haben sich die meisten Studien auf Patienten konzentriert, die nach SCT eine intensivmedizinische Behandlung benötigen haben (Torrecilla et al. 1988, Afessa et al. 1992, Paz et al. 1993, Nichols et al. 1994, Rubinfeld et al. 1996, van Veen et al. 1996, Hollmig et al. 1997, Hayes et al. 1998, Jackson et al. 1998, Warwick et al. 1998, Bönig et al. 2000, Schneider et al. 2000).

Die Arbeitsgruppe von van Veen z.B. hat sich mit Hilfe des PRISM Scores mit der Prognose onkologischer Patienten auf der Intensivstation beschäftigt. Wider Erwarten finden sich Patienten mit hohen Scores sowohl in der Gruppe der Überlebenden, als auch in der Gruppe der Nicht-Überlebenden. Es hat sich gezeigt, dass der PRISM Score für intensivmedizinisch behandelte Patienten ungeeignet ist, da er das Mortalitäts-Risiko nicht korrekt abbildet (van Veen et al. 1996). Erweiterte Formen des PRISM Scores, wie der von Pollack verwendete PRISM III-APS Score, haben bereits adäquater pathophysiologische Veränderungen bei intensivmedizinisch behandelten Patienten abgebildet als andere Scores (Pollack et al. 1997).

In den oben genannten Studien ist der jeweilige Score nur einmal zu Beginn der intensivmedizinischen Behandlung erhoben worden (van Veen et al. 1996, Schneider et al. 2000, Tomaske et al. 2003). Aus diesem Grunde fehlen Daten zur Erhebung des Scores in der frühen Phase nach SCT. Die zuvor genannten Arbeiten, die sich mit den unterschiedlichen Scores beschäftigt haben, zeigen zudem unterschiedliche Ergebnisse im Hinblick auf die

prognostische Aussagekraft der Scores. Im Gegensatz dazu zeigt die Studie von Schneider et al., dass der O-PRISM Score bei intensivmedizinisch behandelten SCT Patienten, Patienten mit ungünstiger Prognose identifiziert (Schneider et al. 2002).

Bei der kritischen Durchsicht dieser Studien fällt bereits auf, dass die relative Häufigkeit einer erfolgreichen intensivmedizinischen Behandlung nach SCT sehr variabel ist. In den verschiedenen Studien konnten jeweils 33% bis 50% der Patienten wieder von der Intensivstation entlassen werden (Paz et al. 1993, Schneider et al. 2000). Erklärungsgründe für die widersprüchlichen Befunde mögen darin liegen, dass bei der Entscheidung zur intensivmedizinischen Behandlung nicht ausschließlich die klinische Situation des Patienten im Vordergrund steht, sondern dass die verschiedenen Studien auch unterschiedliche Einschlusskriterien aufgewiesen haben. So sind z.B. in der Studie von Afessa auch postoperativ auf die Intensivstation übernommene Patienten berücksichtigt worden (Afessa et al. 1992). Darüber hinaus könnten auch unterschiedliche Verlegungsstrategien – bedingt durch unterschiedliche Ressourcen in den einzelnen Transplantationszentren – sich in den unterschiedlichen Behandlungsergebnissen der einzelnen Studien widerspiegeln. Dieses Argument wird durch die Beobachtung unterstützt, dass in den zitierten Studien im Allgemeinen diejenigen die höchste Erfolgsrate der intensivmedizinischen Behandlung aufweisen, die auch den höchsten relativen Anteil an SCT Patienten auf die Intensivstation verlegt haben. Abhängig von der Anzahl der verlegten Patienten auf die Intensivstation liegt die Überlebensrate der Patienten in folgenden Studien zwischen 12% und 33% (Torrecilla et al. 1988, Paz et al. 1993, Nichols et al. 1994, Jackson et al. 1998). Somit sind hier Patienten mitberücksichtigt, die in anderen Transplantationszentren nicht die Kriterien für eine Verlegung auf eine Intensivstation erfüllt hätten.

Diese widersprüchlichen Erfahrungen in den verschiedenen Transplantationszentren spiegeln das Dilemma der mangelnden Vergleichbarkeit bei der Evaluierung von Behandlungsstrategien im Rahmen der Knochenmarktransplantation wider. Somit besteht der

Bedarf nach standardisierten klinischen Evaluierungssystemen, die eine verbesserte Vergleichbarkeit zwischen verschiedenen Zentren ermöglichen können.

Hier kann ein auf die Transplantationssituation adaptiertes Scoring System wie der O-PRISM Score wichtige Informationen liefern. Der O-PRISM Score wird nicht von diesen organisatorischen Überlegungen beeinflusst, sondern spiegelt nur die klinische Situation des Patienten wider. Von wesentlicher Bedeutung ist zudem, dass der O-PRISM Score SCT-relevante Parameter einschließt, wie z.B. Infektionen, GvHD und Blutungen, die sich als prognostisch relevante Risikofaktoren erwiesen haben. Dieses wird unter anderem in der Arbeit von Torrecilla deutlich. Hier wird berichtet, dass sowohl die GvHD, als auch Infektionen zu lebensbedrohlichen Komplikationen führen (Torrecilla et al. 1988, Nichols et al. 1994, Diaz et al. 1999). Dass sich Blutungen ebenfalls als Risikofaktor für schlechte Prognose bewahrheitet haben, machen die Arbeiten von Schneider et al. und von Cheuk et al. deutlich (Price et al. 1998, Schneider et al. 2000, Cheuk et al. 2004).

Die in dieser Arbeit dargestellte serielle Auswertung des O-PRISM Scores zeigt, dass der Score bei der allogenen SCT auch unabhängig von einer eventuell später erforderlichen intensivmedizinischen Behandlung prognostische Untergruppen unterscheiden hilft. Verglichen mit dem PRISM Score zeigt der O-PRISM Score eine höhere prognostische Trennschärfe. Diese Beobachtung deckt sich mit den Erfahrungen anderer Arbeitsgruppen. So wird in zuvor veröffentlichten Arbeiten (van Veen et al. 1996, Hollmig et al. 1997, Hayes et al. 1998, Jackson et al. 1998, Schneider et al. 2000) bestätigt, dass der PRISM Score keine ausreichende prognostische Trennschärfe aufweist, während Schneider et al. (2000) und Tomaske et al. (2003) dieses in ihren Arbeiten für den O-PRISM Score bestätigen können. Es zeigt sich auch, dass Patienten, bei denen bereits an Tag 0 ein signifikant erhöhter ( $\geq$  zehn Punkte) O-PRISM Score ermittelt worden ist, ein höheres Risiko für eine DOC aufweisen, auch wenn sie noch mehrere Monate leben (Abbildung 1, 5a, 6). Die hier dargestellte

retrospektive Studie lässt somit darauf schließen, dass Risikopatienten bereits während der frühen Phase der SCT Behandlung identifiziert werden können.

Es ist andererseits aber darauf hinzuweisen, dass es aufgrund des großen Streubereichs des Scores unangebracht ist, in einer lebensbedrohlichen Situation eine Entscheidung über lebensrettende Maßnahmen nur mit Blick auf den prognostischen Score zu treffen (Marcin et al. 1998). Die Bedeutung eines transplantations-adaptierten Scoring Systems wie des O-PRISM Scores kann vielmehr darin liegen, dass er für die Beurteilung alternativer Behandlungsstrategien herangezogen werden kann, indem Kohorten von Patienten mit hohen Scores unter verschiedenen Supportivtherapien verglichen werden. Auf diese Weise stellt der O-PRISM einen objektiven Bezugspunkt im klinischen Management der SCT dar, der in zukünftigen Studien an Bedeutung gewinnen könnte und auch für historische Vergleiche eingesetzt werden kann.

Die serielle Auswertung des O-PRISM Scores legt die Schlussfolgerung nahe, dass frühe Ereignisse, wie z. B. eine schwere Mukositis, Infektion, Veno-occlusive disease (VOD) und das Kapillar-Leck-Syndrom letztlich in einen Teufelskreis führen, der mit den zum Zeitpunkt der Auswertung (d.h. vor 2000) angewendeten Behandlungsstrategien nur schwer dauerhaft bewältigt werden kann.

Die Entwicklung einer akuten GvHD und die darauffolgende immunologische Imbalance sind weitere Ereignisse, die zu der Morbidität und Mortalität nach SCT beitragen. Ergebnisse der Studie von Torrecilla et al. 1988 belegen, dass die Mortalität im Falle einer GvHD bei schweren Verlaufsformen sogar bis auf 100% zunehmen kann. Erhärtet wird diese Vermutung durch die Beobachtung, dass in unserer Studie fünf von zwölf Patienten mit hohem O-PRISM an Tag 0 später eine akute GvHD Grad drei oder vier entwickeln. Diese Hypothese wird weiterhin durch eine experimentelle Arbeit unterstützt, die zeigt, dass Zytokin-vermittelte Frühreaktionen auf die Konditionierungsbehandlung mit einem hohen Risiko einer GvHD und einer geringeren Überlebenswahrscheinlichkeit vergesellschaftet sind (Hill et al. 1999).

Weiterhin ist zu beachten, dass die Konditionierungsbehandlung sowohl das Komplement-, als auch das Gerinnungssystem beeinflussen und dadurch schwere akute Komplikationen wie VOD und Kapillar-Leck-Syndrom provozieren kann (Salat et al. 1995, 1997, Nürnberger et al. 1997, Middleton et al. 1998).

Unsere Analyse demonstriert die bereits früh erkennbare prognostische Trennschärfe des O-PRISM Scores und liefert somit klinische Hinweise, dass die oben dargestellten experimentellen Beobachtungen von signifikanter klinischer Relevanz sind. Zusätzlich wird gezeigt, dass die frühe Toxizität nach SCT wesentlich den weiteren Behandlungsverlauf beeinflusst, auch wenn einige Patienten über mehrere Wochen oder gar Monate stabilisiert werden können. Somit ergibt sich hier ein therapeutisches Fenster, in dem Hochrisikopatienten mit Hilfe des Scores identifiziert und alternativen, möglicherweise erfolgsversprechenden Behandlungsstrategien zugeführt werden können. In Anbetracht der dargestellten Daten ist zu vermuten, dass immunmodulatorische Therapiemaßnahmen den Teufelskreis der voneinander bedingenden und sich gegenseitig triggernden Komplikationen (z.B. Infektionen und GvHD) durchbrechen und somit eine signifikante Verbesserung der Behandlungsergebnisse bewirken könnten.

Die Forschung auf dem Gebiet der Knochenmarktransplantationsbehandlung konzentriert sich im Wesentlichen auf die Indikationsstellung sowie die Wahl des günstigen Zeitpunktes, der Konditionierung und der immunsuppressiven Therapie in Bezug auf die verschiedenen Diagnosegruppen. In den meisten Studien wird der Erfolg vorwiegend anhand der Parameter des Überlebens und der transplantationsbezogenen Mortalität beurteilt.

Mit den bereits erzielten Fortschritten werden jedoch außerdem langfristige Nebenwirkungen wie Sekundärtumore, Organtoxizität und Lebensqualität nach SCT zunehmend relevant. Zusätzlich zu diesen Parametern stellt der O-PRISM Score ein bedeutendes Maß für akute Toxizität und Morbidität nach SCT dar. Deshalb kann er informativ für den Vergleich

verschiedener Therapiestrategien, wie z. B. bei der Konditionierung oder der immunsuppressiven Therapie bei einer bestimmten klinischen Diagnose sein.

Für solche Studienzwecke ist es wesentlich, dass die Parameter einfach und standardisiert erhoben werden können. Die Parameter für den O-PRISM Score können in der täglichen klinischen Routine eines SCT Patienten ermittelt werden. Eine weitere prospektive Evaluierung an einer größeren Patientenzahl vorausgesetzt, könnte der O-PRISM Score somit in Zukunft nicht nur der Beratung und Unterstützung von Patienten und Angehörigen dienen, sondern auch zur Entwicklung risikoadaptierter Behandlungsstrategien bei definierten Diagnosen beitragen.

## Literatur

1. Giralt S, Estey E, Albitar M, van Besien K, Rondón G, Anderlini P, O'Brien S, Khouri I, Gajewski J, Mehra R, Claxton D, Andersson B, Beran M, Przepiorka D, Koller C, Kornblau S, Körbling M, Keating M, Kantarjian H, Champlin R: Engraftment of allogeneic hematopoietic progenitor cells with purine analog-containing chemotherapy: harnessing graft-versus leukemia without myeloablative therapy. *Blood* 1997; **89**: 4531-6.
2. Slavin S, Nagler A, Naparstek E, Kapelushnik Y, Aker M, Cividalli G, Varadi G, Kirschbaum M, Ackerstein A, Samuel S, Amar A, Brautbar C, Ben-Tal O, Eldor A, Or R: Nonmyeloablative stem cell transplantation and cell therapy as an alternative to conventional bone marrow transplantation with lethal cytoreduction for the treatment of malignant and nonmalignant hematologic diseases. *Blood* 1998; **91**: 756-63.
3. Nichols DG, Walker LK, Wingard JR, Bender KS, Bezman M, Zahurak MS, Piantadosi S, Frey-Simon M, Rogers MC: Predictors of acute respiratory failure after bone marrow transplantation in children. *Crit Care Med.* 1994; **22**: 1485-91.
4. Torrecilla C, Cortes JL, Chamorro C, Rubio J, Galdos P, Dominguez de Villota E: Prognostic assessment of the acute complications of bone marrow transplantation requiring intensive therapy. *Intensive Care Med.* 1988; **14**: 393-8.
5. Schneider DT, Lemburg P, Sprock I, Heying R, Göbel U, Nürnberger W: Introduction of the oncological pediatric risk of mortality score (O-PRISM) for ICU support following stem cell transplantation in children. *Bone Marrow Transplant.* 2000; **25**: 1079-86.
6. Bönig H, Schneider DT, Sprock I, Lemburg P, Göbel U, Nürnberger W: 'Sepsis' and multi-organ failure: predictors of poor outcome after hematopoietic stem cell transplantation in children. *Bone Marrow Transplant.* 2000; **25 Suppl 2**: S32-S34.
7. Afessa B, Tefferi A, Hoagland HC, Letendre L, Peters SG: Outcome of recipients of bone marrow transplants who require intensive-care unit support. *Mayo Clin.Proc.* 1992; **67**: 117-22.
8. Jackson SR, Tweeddale MG, Barnett MJ, Spinelli JJ, Sutherland HJ, Reece DE, Klingemann H-G, Nantel SH, Fung HC, Toze CL, Phillips GL, Shepherd JD: Admission of bone marrow transplant recipients to the intensive care unit: outcome, survival and prognostic factors. *Bone Marrow Transplant.* 1998; **21**: 697-704.
9. Hayes C, Lush RJ, Cornish JM, Foot AM, Henderson J, Jenkins I, Murphy P, Oakhill A, Pamphilon DH, Steward CG, Weir P, Wolf A, Marks DI: The outcome of children requiring admission to an intensive care unit following bone marrow transplantation. *Br.J.Haematol.* 1998; **102**: 666-70.
10. Warwick AB, Mertens AC, Shu XO, Ramsay NKC, Neglia JP: Outcomes following mechanical ventilation in children undergoing bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 1998; **22**: 787-94.
11. Hollmig KA, Soehngen D, Leschke M, Kobbe G, Schneider P, Klein RM, Aul C, Heyll A: Long-term survival of recipients of allogeneic bone-marrow transplantation after mechanical ventilation. *Eur.J.Med.Res.* 1997; **2**: 62-6.
12. van Veen A, Karstens A, van der Hoek ACJ, Tibboel D, Hählen K, van der Voort, E: The prognosis of oncologic patients in the pediatric intensive care unit. *Intensive Care Med.* 1996; **22**: 237-41.
13. Paz HL, Crilley P, Weinar M, Brodsky I: Outcome of patients requiring medical ICU admission following bone marrow transplantation. *Chest* 1993; **104**: 527-31.
14. Rubenfeld GD, Crawford SW: Withdrawing life support from mechanically ventilated recipients of bone marrow transplants: a case of evidence-based guidelines. *Ann.Intern.Med.* 1996; **125**: 625-33.

15. Paz HL, Garland A, Weinar M, Crilley P, Brodsky I: Effect of clinical outcomes data on intensive care unit utilization by bone marrow transplant patients. *Crit Care Med.* 1998; **26**: 66-70.
16. Pollack MM, Patel KM, Ruttimann UE: The Pediatric Risk of Mortality III--Acute Physiology Score (PRISM III-APS): a method of assessing physiologic instability for pediatric intensive care unit patients. *J.Pediatr.* 1997; **131**: 575-81.
17. Pollack MM, Ruttimann UE, Getson PR: Pediatric risk of mortality (PRISM) score. *Crit Care Med.* 1998; **16**: 1110-6.
18. Nürnberger W, Willers R, Burdach S, Göbel U: Risk factors for capillary leakage syndrome after bone marrow transplantation. *Ann.Hematol.* 1997; **74**: 221-4.
19. Burdach S, van Kaick B, Laws HJ, Ahrens S, Haase R, Körholz D, Pape H, Dunst J, Kahn T, Willers R, Engel B, Dirksen U, Kramm C, Nürnberger W, Heyll A, Ladenstein R, Gadner H, Jürgens H, Göbel U: Allogeneic and autologous stem-cell transplantation in advanced Ewing tumors. An update after long-term follow-up from two centers of the European Intergroup study EICESS. Stem-Cell Transplant Programs at Duesseldorf University Medical Center, Germany and St. Anna Kinderspital, Vienna, Austria. *Ann.Oncol.* 2000; **11**: 1451-62.
20. Hill GR, Cooke KR, Brinson YS, Bungard D, Ferrara JLM: Pretransplant chemotherapy inflammatory cytokine production and acute graft-versus-host disease after allogeneic bone marrow transplantation. *Transplantation* 1999; **67**: 1478-80.
21. Middleton PG, Taylor PR, Jackson G, Proctor SJ, Dickinson AM: Cytokine gene polymorphisms associating with severe acute graft-versus-host disease in HLA-identical sibling transplants. *Blood* 1998; **92**: 3943-8.
22. Marcin JP, Pollack MM, Patel KM, Ruttimann UE: Decision support issues using a physiology based score. *Intensive Care Med.* 1998; **24**: 1299-304.
23. Salat C, Holler E, Kolb HJ, Pihusch R, Reinhardt B, Hiller E: Endothelial cell markers in bone marrow transplant recipients with and without acute graft-versus-host disease. *Bone Marrow Transplant.* 1997; **19**: 909-14.
24. Salat C, Holler E, Schleuning M, Eisele B, Reinhardt B, Kolb H, Pihusch R, Domrath R, Hiller E: Levels of the terminal complement complex, C3a-desArg and C1-inhibitor in adult patients with capillary leak syndrome following bone marrow transplantation. *Ann.Hematol.* 1995; **71**: 271-4.
25. Diaz DH, Moreno A, Olive T, Iglesias J, Ortega JJ: Role of the intensive care unit children undergoing bone marrow transplantation with life-threatening complications. *Bone Marrow Transplant.* 1999; **24**: 163-168.
26. Price KJ, Thall PF, Kish SK, Shannon VR, Andersson BS: Prognostic indicators for blood and marrow transplant patients admitted to an intensive care unit. *Am j Respir Crit Care Med* 1998; **158**: 876-884.
27. Rossi R, Shemie SD, Calderwood S: Prognostic of pediatric bone marrow transplant recipients requiring mechanical ventilation. *Crit Care Med* 1999; **27**: 1181-1186
28. Schneider DT, Cho J, Laws HJ, Dilloo D, Göbel U, Nürnberger W: Serial evaluation of the oncological pediatric risk of mortality (O-PRISM) Score following allogeneic bone marrow transplantation in children. *Bone Marrow Transplant.* 2002; **29**:383-389
29. Tomaske M, Bosk A, Eyrich M, Bader P, Niethammer D: Risks of mortality in children admitted to the pediatric intensive care unit after haematopoietic stem cell transplantation. *Br J Haematol* 2003; **121**:886-891
30. Cheuk DKL, Ha SJ, Lee SL, Chan GCF, Tsoi NS, Lau JY: Prognostic Factors in children requiring admission to an intensive care unit after hematopoietic stem cell transplant. *Hematol Oncol* 2004; **22**: 1-9

## Lebenslauf

<b>Name</b>	Jin Cho	
<b>Geburtsdatum</b>	01. November 1974 in Duisburg	
<b>Staatsangehörigkeit</b>	deutsch	
<b>Konfession</b>	evangelisch	
<b>Familienstand</b>	ledig	
<b>Schulbildung</b>	1981-1985 1985-1994	Abtei-Grundschule, Duisburg Abtei-Gymnasium, Duisburg
<b>Hochschulbildung</b>	1994-2001	Studium der Humanmedizin an der Heinrich-Heine-Universität, Düsseldorf
	Praktisches Jahr	Chirurgisches Tertial im St. Helier Hospital, London, Großbritannien Mr. A G Nash
<b>Berufstätigkeit</b>	01/2002-06/2003	Ärztin im Praktikum St. Lukas Klinik, Solingen Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe Prof. Dr. med. K. Meinen
	ab 01/2004	Assistenzärztin Ev. Krankenhaus, Mülheim a.d. Ruhr Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe Prof. Dr. med. H. v. Matthiessen

Düsseldorf im Januar 2005