

Aus der Deutschen Klinik für Diagnostik  
Zentrum für Blutstammzell- und Knochenmarktransplantation  
Leiter: PD Dr. Rainer Schwerdtfeger

## **Glutaminsupplementierung bei der allogenen Knochenmark-/Stammzelltransplantation**

Eine prospektive, randomisierte Studie zur klinischen  
Wirksamkeit einer Glutaminsupplementierung  
im Rahmen der parenteralen Ernährung

Dissertation  
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin  
an der Medizinischen Fakultät  
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Philip Jessen

aus

Flensburg

2009

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät  
Der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. med. Michael Schleuning

Mitberichterstatter: Prof. Dr. med. Hans-Jochen Kolb

Mitbetreuung durch den  
promovierten Mitarbeiter: Dr. med. Herrad Baurmann

Dekan: Prof. Dr. Dr. h.c. M. Reiser FACR, FRCR

Tag der mündlichen Prüfung: 19.03.2009

Meinem Sohn Paul Anton Jessen gewidmet.

# Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis.....	6
I. EINLEITUNG.....	8
1. Die physiologische Bedeutung von Glutamin.....	8
1.1 Allgemeine Aspekte.....	8
1.2 Glutaminstoffwechsel unter Stress.....	9
1.3 Einfluss von Glutamin auf die Integrität der Darmmukosa.....	10
1.4 Einfluss von Glutamin auf die Integrität von Endothelzellen.....	13
1.5 Einfluss von Glutamin auf die Funktion der zellulären Immunabwehr.....	14
1.6 Einfluss des Glutamins auf den Katabolismus.....	16
2. Spezielle Situation und Bedingungen während der KMT.....	17
2.1 Bisherige klinische Studien bei Stammzelltransplantationen.....	19
2.2 Konzeption der eigenen Studie.....	20
II. MATERIAL UND METHODIK.....	21
1. Konzept der Studie.....	21
1.1 Fragestellung.....	21
1.2 Allgemeines Studienkonzept.....	21
Als Hochrisiko für vorliegende Studie wurde definiert:.....	22
1.3 Statistische Überlegungen.....	22
1.4 Einschlusskriterien.....	23
1.5 Ausschlusskriterien.....	25
1.6 Konditionierungsregime und GvHD-Prophylaxe.....	25
1.7 Supportivmaßnahmen.....	25
1.8 Glutaminsupplementierung.....	26
1.9 Überwachung und Anpassung der totalen parenteralen Ernährung.....	30
1.10 Drop-Out-Kriterien.....	35
2. Dokumentation der Ergebnisse.....	35
2.1 Dokumentierte Parameter.....	35
3. Sonstiges Vorgehen.....	41
III. ERGEBNISSE.....	43
1. Daten zur Demographie und allgemeine Studiendaten.....	43
2. Tage nach KMT bis zur Entlassung.....	49
3. Inzidenz und Schwere von Infektionen.....	49
4. Mortalität bis Tag 100.....	58
5. Schleimhautintegrität und Darmfunktion.....	59
6. Inzidenz und Schwere der GvHD.....	68
7. VOD-Inzidenz.....	71
8. Inzidenz und Schweregrad der Mikroangiopathischen Hämolytischen Anämie.....	72
9. Zeitpunkt des Takes (Engraftment).....	73
IV. DISKUSSION.....	74
1. Dipeptaminsubstitution in Stresssituationen.....	74
2. Glutaminsupplementierung bei der allogenen Knochenmark/ Stammzelltransplantation (SZT): eigenes Studienkonzept.....	81

3. Eigene Ergebnisse.....	83
3.1 Ergebnisse zur Reduktion der Stressreaktion.....	83
3.2 Infektionen .....	90
3.3 VOD und MAHA.....	90
3.4 Zeitpunkt des Takes .....	91
4. Zusammenfassung .....	92
V. LITERATUR .....	94
VI. DANKSAGUNG.....	99
VII. LEBENS LAUF .....	100

## Abkürzungsverzeichnis

Ag	Antigen
aGVHD	Akute Graft-versus-Host-Disease
aGvHR	Akute Graft-versus-Host-Reaktion
ALL	Akute lymphatische Leukämie
AML	Akute myeloische Leukämie
AS	Aminosäure
ATG	Anti-Thymozyten-Globulin
BGA	Blutgasanalyse
BU	Busulfan
CML	Chronisch-myeloische Leukämie
CMV	Zytomegalievirus
DMS	Dermatomukositis-Score
DNA	Desoxyribonucleinsäure
EDX	Endoxan
FUO	Fever of unknown origin
GI (-Trakt)	Gastrointestinaltrakt
Glc	Glukose
GMCSF	Granulozyten-Makrophagen koloniestimulierender Faktor
GvHD	Graft-versus-Host-Disease
i.v.	Intravenös
IL	Interleukine
KG	Körpergewicht
kg	Kilogramm
KMT	Knochenmarkstransplantation
KOF	Körperoberfläche
LAK	Lymphokinaktivierte Killerzelle
MAHA	Mikroangiopathische hämolytische Anämie
MDS	Myelodysplastisches Syndrom
mRNA	Messenger-Ribonucleinsäure

NK	Neutrophile Killerzellen
PE	Parenterale Ernährung
PEG	Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie
pos.	Positiv
SIRS	Systemic immune response syndrome
SZT	Stammzelltransplantation
TBI	Total body irradiation
TK	Thrombozytenkonzentrat
TPE	Totale parenterale Ernährung
TPZ	Thromboplastinzeit
TT	Thiotepa
Vit	Vitamin
VOD	Venoocclusive Disease
VP16	Etoposid
WHO	World Health Organization

# I. EINLEITUNG

## 1. Die physiologische Bedeutung von Glutamin

### 1.1 Allgemeine Aspekte

Die Abwehrmechanismen gegenüber drohenden Infektionen setzen sich aus drei Funktionsbereichen zusammen: (1) mechanische Abwehrmechanismen, (2) Abwehrmaßnahmen der inflammatorischen Immunantwort und (3) Abwehrmaßnahmen der spezifischen und unspezifischen zellulären Immunantwort.

Die mechanische Abwehr besteht aus den Barrieren der Haut und der Schleimhäute, die primär dem Eindringen und der Translokation von Keimen entgegenstehen.

Die inflammatorische Immunantwort umfasst die sekundären Abwehrmechanismen nach dem Eindringen oder einer Translokation von Keimen. Ihre Komponenten setzen sich aus den Kaskadensystemen Komplementsystem, Gerinnungssystem, verschiedenen Mediatoren und Zytokinen zusammen, wobei dem Endothel eine wichtige Funktion zukommt. Die spezifische und unspezifische zelluläre Immunantwort umfasst die tertiären Abwehrmechanismen nach Invasion oder Translokation von Keimen. Hierbei interagieren Lymphozyten, Plasmazellen, Makrophagen und Granulozyten.

Zur Aufrechterhaltung der Abwehrmechanismen kommt bei schwerkranken Patienten der adäquaten Ernährungstherapie eine fundamentale Bedeutung zu. Die moderne Ernährungstherapie, die dem Rechnung trägt, hat drei Ziele im Auge: (1) Adäquate Zufuhr von Stickstoff und Energieträgern zur Prävention eines Protein- und Kalorienmangels, (2) frühzeitige und ausgewogene enterale bzw. parenterale Ernährung zum Erhalt der intestinalen Barrierefunktion und (3) Gabe ausgewählter Substrate aus nichtenergetischer Indikation zur Modulation der Immunantwort. Hierbei spielt Glutamin eine hervorragende Rolle.

Glutamin wird vom Organismus gebildet und gehört somit zu den nicht essenziellen AS. Es ist mit mehr als 60% des gesamten Aminosäurepools die häufigste Aminosäure im Körper (van der Hulst et al. 1993, Grimbel et al. 1993). Von der Skelettmuskulatur werden über 50% der Aminosäuren als Glutamin und Alanin freigesetzt.

Als essenzieller Baustein der Biosynthese von Nukleinsäuren ist Glutamin ein wichtiger Metabolit für die Zellfunktion.

Glutamin spielt aufgrund seiner zwei Aminogruppen, einer Alpha-Aminogruppe und einer Amidgruppe, eine entscheidende Rolle im gesamten Stickstoff-Metabolismus. Als Vorstufe des Gluthations fördert Glutamin die intrazelluläre antioxidative Kapazität und hat damit besonders im viszeralen Bereich einen protektiven Effekt gegenüber Zellschäden. Darüber hinaus dient es als wichtiger Träger von Stickstoff und Kohlenstoff zwischen verschiedenen Geweben im Körper.

Nahezu alle rasch proliferierenden Gewebe sind von der Verfügbarkeit an Glutamin als Energie-, Kohlenstoff- und Stickstoffquelle abhängig (Dudrick et al. 1993, Newsholme et al. 1994).

Unter anderem dient Glutamin dem Darm als primäres Substrat zur oxidativen Verwertung (Windmueller et al. 1982).

Neben den Enterozyten liefert Glutamin auch den immunkompetenten Zellen den Brennstoff zur Unterstützung ihrer Funktion (Wallace et al. 1992).

## 1.2 *Glutaminstoffwechsel unter Stress*

Unter Stressbedingungen herrscht außerhalb der Muskulatur ein erhöhter Bedarf an Glutamin, der trotz einer gesteigerten Freisetzung aus der Muskulatur zu erniedrigten Plasmaspiegeln führt (Deutz et al. 1993). Die Aufnahme von Glutamin nimmt im Darm und auch in der Niere deutlich zu. Dabei kommt es zu einer raschen und deutlichen Verminderung der endo-

genen Glutaminverfügbarkeit (Parry-Billings et al. 1992). Es gibt Hinweise, dass die endogene Glutaminverfügbarkeit unter Stressstoffwechselbedingungen zu einem limitierenden Faktor für die Integrität und die Funktion glutaminabhängiger Gewebe (z.B. Darm, zelluläres Immunsystem) werden kann (Souba et al. 1990, Dudrick 1990). Es wurde auch gezeigt, dass die Glutaminkonzentration im Muskelgewebe während metabolischem Stress signifikant abfällt. Aufgrund dieser Beobachtungen wurde die Frage gestellt, ob Glutamin tatsächlich zu den nicht-essenziellen Aminosäuren zu zählen ist, oder ob man sie nicht eher als eine konditional unentbehrliche Aminosäure einstufen sollte.

### 1.3 *Einfluss von Glutamin auf die Integrität der Darmmukosa*

Die Funktion des Magendarmtraktes beschränkt sich nicht nur auf die Verdauung. Vielmehr ist in den letzten Jahren klar geworden, dass es sich um ein komplexes vielzelliges Organ handelt, welches eine Reihe von ausgesprochen wichtigen Funktionen im Körper erfüllt, abgesehen von seiner Funktion als Verdauungsorgan.

Die durch die Portalvene drainierten Organe zählen zu den Geweben mit der höchsten metabolischen Aktivität im Körper. Sie machen zwar nur etwa 6% des Körpergewichtes aus, können aber bis zu 50% einiger essenzieller Aminosäuren verbrauchen.

Das Kohlenstoffskelett des Glutamins wird von den rasch proliferierenden Mukosazellen als Energiequelle genutzt (Grimble et al. 1993). In Enterozyten übersteigt die Aufnahme von Glutamin den nach intrazellulär gerichteten Transport anderer Substrate um ein Vielfaches. Enterozyten verwenden Glutamin als ihren Energielieferanten Nr. 1 sogar mehr als Glukose (Alpers 2000). Glutamin ist für 55% der CO<sub>2</sub>-Entstehung verantwortlich. Im Vergleich dazu werden durch Glukose und Azetat zusammen nur 20% gebildet.

Allein der Dünndarm verbraucht unter Ruhebedingungen 20 bis 30% des im Plasma zirkulierenden Glutamins (Windmueller et al. 1982). Unter Stressbedingungen nehmen Aufnahme und Verbrauch von Glutamin noch weiter zu (Grimble et al. 1993).

Dem gesamten Gastrointestinaltrakt kommt eine besonders wichtige Funktion in der Immunabwehr zu. Er wirkt als Barriere gegen den Übertritt von Mikroorganismen und Toxinen in die systemische Blutzirkulation.

Die Faktoren, die diese Barrierefunktion unterstützen, sind bis heute noch nicht eindeutig geklärt. Klar ist jedoch, dass Glutamin bei der Aufrechterhaltung dieser Barrierefunktion, eine entscheidende Rolle spielt.

Unterernährung und parenterale Ernährung erhöhen das Risiko einer bakteriellen Translokation (Deitch et al. 1994). Die klinische Bedeutung dieser Beobachtung wird jedoch immer noch sehr kontrovers diskutiert.

Die intakte Barriere des Gastrointestinaltraktes setzt sich aus verschiedenen Faktoren zusammen:

1. dem pH-Wert des Magens
2. der proteolytischen Funktion einiger Pankreas-Enzyme
3. der Motilität
4. der Integrität der Mukosazellen
5. der Muzin-Produktion
6. dem Lymphgewebe (Jankowski et al. 1994)

Eine endogene Verarmung an Glutamin wird als ein Faktor für die Atrophie der Darmmukosa unter Stressbedingungen und einer damit einhergehenden Desintegration der Barrierefunktion gesehen („gut insult hypothesis“) (Grimble et al. 1993).

Aus Tierversuchen gibt es Hinweise, dass Glutamin als Zusatz bei der parenteralen Ernährung protektiv auf die Darmwand wirken kann. Eine experimentell durch Glutaminase hervorgerufene Senkung des Plasmaglutaminspiegels führt bei verschiedenen Tierspezies zur Zottenatrophie, zu mukosalen Ulzerationen, Ausbildung interstinaler Nekrosen und Erhöhung der jejunalen Permeabilität (Baskerville et al. 1980). Eine mit Glutamin angereicherte enterale oder parenterale Ernährung wirkt der Zottenatrophie entgegen. In weiteren Tierexperimenten konnte gezeigt werden, dass der Zusatz von Glutamin zur parenteralen Ernährung die Höhe der Dünndarmzotten und die Glukoseresorption erheblich verbessert (Zhang et al. 1993, Frankel et al. 1993). Diese Beobachtungen konnten durch entsprechende Untersuchungen auch beim Menschen bestätigt werden (van der Hulst et al. 1993, Tremel et al. 1994). Mit der ausreichenden Verfügbarkeit von Glutamin und der damit einhergehenden Erhaltung der mukosalen Barriere ist eine Reduktion der intestinalen Translokation von Erregern und Toxinen verbunden. So lässt sich beispielsweise durch die orale Applikation von Glutamin die bakterielle Translokationsrate nach strahleninduzierter Kolitis vermindern (Grimble et al. 1993).

Wiederum am Rattenmodell konnten Fox und Mitarbeiter 1988 zeigen, dass die Tiere, die eine orale Glutaminsupplementierung nach methotrexat-induzierter Enterokolitis erhielten, im Vergleich zu nicht supplementierten länger überlebten.

Unter klinischen Bedingungen steht jedoch der eindeutige Nachweis der bakteriellen Translokation sowie der positiver Beeinflussung durch Glutamin noch aus.

Die meisten Studien zu diesem Thema wurden beim Menschen mit der Zweifach-Zuckerprobe durchgeführt, um so die Permeabilität zu beurteilen. Leider lässt die so gemessene Permeabilität keinen direkten Rückschluss auf die Translokation von Bakterien zu, da nur ein geringer Teil der Barriere-

funktionen des Darmes mit diesem Versuch erfasst wird - nämlich der epitheliale Teil der Barriere.

Dies erklärt auch, warum Studien, in denen der Zusammenhang zwischen Permeabilität und septischer Morbidität untersucht wurde, keinen Zusammenhang finden konnten (Roumen et al. 1993).

Die erhöhte intestinale Permeabilität gibt jedoch Aufschluss über den Zustand des Darmes, da eine erhöhte Permeabilität direkt im Zusammenhang steht mit dem morphologisch Zustand der Darmschleimhaut (Menzies et al. 1979).

#### 1.4 *Einfluss von Glutamin auf die Integrität von Endothelzellen*

Obwohl wir über die Bedeutung des Glutamins für den Stoffwechsel von Endothelzellen bisher wenig wissen, gibt es indirekte Hinweise dafür, dass ihm eine Rolle bei der Aufrechterhaltung der Zellintegrität zukommt. Vermutlich über seine Funktion als Vorstufe des antioxidativ wirkenden Gluthations brems es die überschießende Wirkung der unspezifischen Immunabwehr, in die neben Neutrophilen und Makrophagen auch die Endothelzellen involviert sind. Durch die antioxydative Wirkung werden Sauerstoffradikale, die im Rahmen der metabolischen Antwort auf Infektionen durch Freisetzung von Mediatoren entstehen, neutralisiert. Das bei schwerer, gramnegativer oder grampositiver bakterieller Infektion (systemic immune response syndrome oder SIRS) auftretende Leakage-Syndrom ist als Folge einer ausgedehnten Endothelschädigung durch Endotoxine, inflammatorische und immunmodulierende Zytokine zu sehen. Daneben intensiviert die lokale Freisetzung toxisch reaktiver Sauerstoffradikale (intermediates) über eine Endothelschädigung den Entzündungsprozess. Sowohl die Gerinnungskaskade als auch die Plättchen werden durch Endothelläsionen aktiviert, was über eine Zellaggregation Gefäßverschlüsse herbeiführt (Kinney et al. 1995).

### 1.5 Einfluss von Glutamin auf die Funktion der zellulären Immunabwehr

Einige weitere wichtige Funktionen kommen dem Glutamin bei den immun-kompetenten Zellen zu.

Glutamin ist auch hier die Aminosäure mit der höchsten intrazellulären Konzentration. Glutamin ist einerseits Nährsubstrat und andererseits Baustein für die Immunzelle. Dies trifft insbesondere auf Lymphozyten und Makrophagen zu (Calder et al.1994).

Unter Ruhebedingungen und mehr noch nach Stimulation weisen Zellen des Immunsystems einen ausgeprägten Glutaminstoffwechsel auf. Die Bedeutung des Glutamins im Stoffwechsel zeigt sich an der hohen Glutaminaseaktivität von Lymphozyten und Makrophagen. Glutaminase wird bei der Metabolisierung von Glutamin benötigt. Neben der oxidativen Verwertung liefert Glutamin auch durch seine Substrateigenschaften bei der de-novo-Synthese von Purinen und Pyrimidinen einen wesentlichen Beitrag zur Erhaltung der Zellfunktion. Die entstehenden Nucleotide werden zur Synthese von DNA und mRNA in den stark proliferierenden Geweben verwendet. In vitro Untersuchungen haben gezeigt, dass Lymphozyten Glutamin benötigen, um zu proliferieren (Calder et al.1994, Juretic et al. 1994, Griffiths et al. 1990).

Die essenzielle Rolle von Glutamin für Lymphozyten haben verschiedene Autoren bewiesen (Crawford et al. 1985).

Neben seinem Einfluss auf die Proliferation moduliert Glutamin auch die Funktion von immunkompetenten Zellen (Spittler et al. 1995). Die IL2-Synthese in Lymphozyten ist von der Glutaminverfügbarkeit abhängig (Calder et al. 1992).

Die Zytotoxizität von NK-Zellen kann in vitro reduziert werden, wenn dem Medium Glutamin entzogen wird (Juretic et al. 1994). Ähnliches gilt für die Differenzierung von B-Zellen in Antikörper synthetisierende Zellen (Crawford et al. 1985). RNA- und IL-1-Synthese der Makrophagen ist gleichfalls von der Anwesenheit von Glutamin im Nährmedium abhängig (Windmueller 1982).

Auch die Phagozytosefähigkeit von Makrophagen ist bei eingeschränkter Verfügbarkeit von Glutamin in Zellkulturmedien vermindert (Wallace et al. 1992).

Weitere Untersuchungen an aktivierten T-Lymphozyten zeigten, dass nicht nur die Gene für IL-2 und IL-5 glutaminabhängig transkribiert werden, sondern die Transkription der Gene für IL-4 sowie für  $\gamma$ -Interferon noch deutlich stärker glutaminabhängig ist. Noch eindeutiger ist dieser Glutamineffekt für GM-CSF sowie für den Interleukin 2-Rezeptor, deren Gene in Abwesenheit von Glutamin trotz Stimulation fast gar nicht transkribiert werden (Horig et al. 1993).

In weiteren Versuchen ließ sich nachweisen, dass auch die Translation von Messenger-RNA in ein aktives Protein durch Glutamin beeinflusst wird. Es zeigte sich, dass die Anwesenheit von Glutamin in physiologischen Konzentrationen die Produktion der zwei wichtigen Mediatoren Tumornekrosefaktor  $\alpha$  und  $\gamma$ -Interferon entscheidend beeinflusst. Während die Produktion von Tumornekrosefaktor  $\alpha$  nur geringe Glutaminkonzentration benötigt, ist für eine adäquate Produktion von  $\gamma$ -Interferon eine sehr viel höhere Glutaminkonzentration erforderlich. Hieraus kann abgeleitet werden, dass eine adäquate Interferon- $\gamma$ -Produktion auf einen T-Zell-Rezeptor-vermittelten Stimulus hin tatsächlich von normaler Glutaminkonzentration abhängig ist (Horig et al. 1993).

Auch die Aktivität lymphokinaktivierter Killerzellen (LAK-Zellen) ist eindeutig glutaminabhängig. Die Aktivität dieser menschlichen LAK-Zellen gegen eine bestimmte Tumorzelllinie ist ohne Glutamin praktisch nicht nachweisbar, nimmt jedoch bei steigender Glutaminkonzentration deutlich zu (Juretic et al. 1994).

Weitere Hinweise auf die Bedeutung von Glutamin für Immunfunktionen ergeben aus Untersuchungen von Fahr und Mitarbeitern 1994, in welchen die Aufrechterhaltung der natürlichen Killer-Aktivität unter Glutaminsupplementierung am in vivo-Tumor-Modell nachgewiesen wurde. Hierbei zeigte sich zusätzlich eine Abhängigkeit des Tumorgewichtes von der glutaminbedingten natürlichen Killer-Aktivität, so dass glutaminsupplementierte Tiere nach einer

Tumorwachstumszeit von drei Wochen signifikant geringere Tumorgewichte aufwiesen als Tiere ohne Glutaminsupplementierung. Diese Tatsache wurde von den Autoren als ein immunvermittelter Antitumoreffekt einer Glutaminapplikation gedeutet.

Zusammenfassend ist festzustellen, dass es eine eindeutige Abhängigkeit immunologischer Effektorfunktionen von der Glutaminversorgung gibt. Eine adäquate Versorgung mit Glutamin erweist sich als Voraussetzung für grundsätzlich alle Stufen der Lymphozytenaktivierung, mit Ausnahme der ganz frühen.

#### 1.6 *Einfluss des Glutamins auf den Katabolismus*

Es gibt sowohl experimentelle als auch klinische Hinweise darauf, dass Glutamin über seinen Einfluss auf das Stoffwechselverhalten der Darmmukosa und die immunmodulierenden Wirkungen im Bereich der spezifischen und unspezifischen Abwehr hinaus, auch den Proteinstoffwechsel der Muskulatur maßgeblich beeinflusst. Vor allem unter Stress, also katabolen Bedingungen, konnte gezeigt werden, dass die Supplementierung einer parenteralen Ernährung mit Glutamin zur Verbesserung der Stickstoffbilanz führen kann (Stehle et al. 1989, Ziegler et al. 1992, Jepson et al. 1988, Roth et al. 1990). Barua und Mitarbeiter fanden 1992 eine Verdoppelung der Muskelproteinsynthese, wenn Patienten postoperativ zusätzlich zur standardparenteralen Ernährung Glutamin erhielten. Glutamin scheint dabei über eine Verbesserung der zellulären Hydratation zu wirken. Der zelluläre Hydratationszustand ist wiederum eine wichtige Determinante für den Proteinabbau (Haussinger et al. 1993).

## 2. Spezielle Situation und Bedingungen während der KMT

Während einer Knochenmarktransplantation kommt es, bedingt durch das Therapiekonzept, immer wieder zu extremen Stresssituationen für den Körper des Patienten. Die Konditionierungstherapie führt zu einer ausgeprägten Schädigung der Mukosa des gesamten Gastrointestinaltraktes. Schädigung der Mukosa bedeutet Störung ihrer Barrierefunktion. Gleichzeitig bewirkt die Konditionierung eine profunde Suppression sowohl der unspezifischen als auch der spezifischen zellulären Immunität. Störung der mukosalen Barrierefunktion und schwere zelluläre Immunsuppression machen KMT-Patienten hochgradig infektfähig.

Ein weiteres toxisches Phänomen während der KMT ist die Endothelschädigung. Diese wird als auslösender Faktor für zwei Komplikationen angesehen, die im Rahmen der allogenen Knochenmarktransplantationen beobachtet werden: Die Venocclusive Disease (VOD) (Bearman 1995) der Leber (bzw. Lunge) und die mikroangiopathische hämolytische Anämie (MAHA) mit dem typischen Auftreten von Fragmentozyten im Blut (Holler et al. 1989). Beide Krankheitsformen tragen erheblich zur Morbidität und – je nach Schweregrad – zur Mortalität im Rahmen der allogenen KMT bei. Die Überlegungen zum endothelprotektiven Effekt des Glutamins über seine Bereitstellung antioxidativen Potentials (Gluthation), haben Nattakom, Charlton und Mitarbeiter 1995 veranlasst, einen Patienten mit schwerer VOD der Leber nach allogener KMT mit Glutamin (und Vitamin E) zu behandeln. Es gelang ihnen, diese Komplikation mit der beschriebenen antioxidativen Therapie zu beherrschen.

Eine weitere wichtige, immunologische Komplikation nach allogener Stammzelltransplantation ist die akute Graft-versus-Host-Reaktion (aGvHR). Eine GvHR ist eine spezifische Reaktion von Spender T-Zellen gegen minor- und major-HLA-Antigene im Gewebe des Empfängers. Das daraus resultierende Krankheitsbild nennt man Graft-versus-Host-Disease, abgekürzt GvHD.

Neben der Histokompatibilität sind für Auftreten und Schweregrad einer akuten GvHD Zytokine maßgeblich verantwortlich, die durch die Toxizität der Konditionierung (Ferrara et al. 1991) und durch Translokation von Bakterien in der Darmwand sowie deren Toxine (van Bekkum et al. 1974) ausgeschüttet werden. Wiewohl T-Zell-abhängig, erscheint eine Modulation von Inzidenz und Schwere der aGvHD möglich, wenn durch Glutaminsupplementierung die toxische Wirkung der Konditionierung auf die Darmschleimhaut und - über eine Verbesserung der Schleimhautintegrität - die bakterielle Translokation und Endotoxinfreisetzung vermindert werden.

Die Situation der allogenen Stammzelltransplantation eignet sich für die Untersuchung der klinischen Bedeutung einer Glutaminsupplementierung aus folgenden Gründen ganz besonders: Die Schädigung der interstinalen Mukosa und die schwere Immunsuppression durch die Konditionierung sowie die damit verbundene Stressphase mit der Notwendigkeit einer vollen parenteralen Ernährung führen modellhaft zu einer klinischen Situation, in der zwangsläufig ein Mangel an Glutamin mit allen, bisher überwiegend experimentell belegten Folgen eintreten muss.

Schwere Infektionen als unmittelbare Folge der gestörten immunologischen Abwehr und mukosalen Barrierefunktion sowie die aGvHD als vermutlich mittelbare Folge von Toxizität und Translokation tragen wesentlich zur Morbidität und Mortalität von Patienten nach Stammzelltransplantation bei. Sie müssten nachweisbar von den in vitro und in tierexperimentellen Untersuchungen beschriebenen, protektiven und immunmodulatorischen Effekten des Glutamins profitieren. Deshalb sollte sich die Wirksamkeit einer Ergänzung der parenteralen Aminosäurezufuhr durch Glutamin an dieser Patientengruppe besonders eindrucksvoll zeigen lassen.

## 2.1 *Bisherige klinische Studien bei Stammzelltransplantationen*

In einer ersten, randomisierten und kontrollierten Doppelblindstudie an 56 allogenen transplantierten Patienten konnten Ziegler und Mitarbeiter (Ziegler et al. 1992) zeigen, dass Patienten, die nach allogener Knochenmarktransplantation eine glutaminsupplementierte parenterale Ernährung erhielten, eine günstigere Stickstoffbilanz, eine geringere mikrobielle Kolonisation, und eine geringere Inzidenz klinischer Infektionen aufwiesen sowie früher entlassen werden konnten als die Patienten der Kontrollgruppe mit parenteraler Standardernährung. Die Supplementierung der parenteralen Ernährung mit Glutamin hatte allerdings keinen Einfluss auf die Überlebensrate, die am Tag 100 nach KMT in beiden Gruppen ähnlich war (83% in der Glutamingruppe vs. 86% in der Kontrollgruppe).

Schloerb und Amare (Schloerb et al. 1993) fanden in einer später veröffentlichten, ebenfalls randomisierten Doppelblindstudie an einer kleineren Zahl sowohl allogenen als auch autologen transplantierten Patienten als auch Patienten mit malignen Erkrankungen, dass die Supplementierung der parenteralen Ernährung die Dauer des stationären Aufenthaltes verkürzte und eine signifikante Verringerung des Gesamtkörperwassers und des extrazellulären Wassers im Vergleich mit der Standardernährung zur Folge hatte. Sie fanden, im Gegensatz zu Ziegler, keinen Unterschied in der Inzidenz klinischer Infektionen und, wie Ziegler, keinen Unterschied in der Mortalität zwischen den beiden Gruppen. Während Ziegler und Mitarbeiter in ihrer Studie die schwierig zu wertende mikrobielle Kolonisation berücksichtigten, verzichteten Schloerb und Amare auf diesen Aspekt.

Beide Arbeiten machen keine Aussagen zur aGvHD, mikroangiopathischen hämolytischen Anämie, immunologischen Parametern wie Leukozyten-subpopulationen oder Zytokinfreisetzung.

## 2.2 *Konzeption der eigenen Studie*

In den Studien von Ziegler und Schloerb wurde mit der Glutaminzufuhr am ersten Tag nach der Transplantation begonnen. Im Gegensatz dazu sollte in der vorliegenden Studie die Glutaminsupplementierung bereits mit Beginn der Konditionierung erfolgen, um einer Schädigung der Darmschleimhaut schon während des Einwirkens der Noxe effizient zu begegnen.

Ziel der Studie war es, den Stellenwert der Glutaminsupplementierung bei parenteraler Ernährung zu überprüfen. Zielgruppe waren Patienten, die einer allogenen verwandten oder nicht verwandten Stammzelltransplantation unterzogen wurden. Auf der Basis bisheriger, tierexperimentell und klinisch, in vitro und in vivo gewonnener Erkenntnisse wurde angenommen, dass die Glutaminsupplementierung einen positiven Effekt auf den Transplantationsverlauf und das Transplantationsergebnis hat.

## II. MATERIAL UND METHODIK

### 1. Konzept der Studie

#### 1.1 Fragestellung

Die Hauptfragestellung der Studie lautete:

Senkt die parenterale Glutamin-Supplementierung die Inzidenz und Schwere von Infektionen nach KMT?

Darüber hinaus sollen Beobachtungen zu weiteren Gesichtspunkten gemacht werden, wie:

1. Führt die parenterale Glutaminsupplementierung zu einer Verringerung der Morbidität in der Posttransplantationsphase?
2. Schlägt sich dies in einer niedrigeren Mortalitätsquote bis Tag 100 nieder?
3. Trägt die parenterale Glutamin-Supplementierung zur Ökonomisierung der allogenen Knochenmarktransplantation bei?

Durch die begleitende Dokumentation und Analyse klinischer Befunde sollten die postulierten Effekte einer parenteralen Glutaminsupplementierung auf die Erhaltung bzw. Wiederherstellung der Schleimhautintegrität (Milderung der therapie- bzw. infektbedingten (Darm-)Schleimhaut-Toxizität) überprüft werden.

#### 1.2 Allgemeines Studienkonzept

Um die o.g. Fragen zu untersuchen, wurde in Zusammenarbeit mit Fresenius Kabi AG Deutschland eine multizentrisch angelegte, prospektive, randomisierte, einfachblind Phase III Studie durchgeführt. Es handelte sich um eine Investigator-initiated Studie nach altem Arzneimittelrecht. Das Konzept der Studie wurde mit Fresenius diskutiert. Fresenius Kabi AG unterstützte die

Auswertung der Studie durch Finanzierung einer unabhängigen Statistikerin („Dr. Martina, Elze ClinResearch“).

Glutamin wurde auf einer Gewichtsgruppen-bezogenen, standardisierten und annähernd isonitrogenen und isokalorischen Basis in das Behandlungsprotokoll etablierter Transplantations-/Ernährungsregime, deren Effektivität und Sicherheit bei der allogenen Stammzelltransplantationen durch klinische Anwendungsstudien belegt sind, integriert.

Es fand eine Randomisierung in einen Glutamin-supplementierten und in einen nicht-supplementierten Arm statt. Des Weiteren erfolgte eine matched pair-weise Zuordnung zu Risikogruppen, wobei hier das Kriterium der Paarbildung nur die Risikozuordnung war.

In die Risikogruppen gingen ein: Erfassung vom Stadium der Krankheit und Schleimhauttoxizität des Konditionierungsregimes. Als Niedrigrisiko für die vorliegende Studie wurde definiert: CML 1. chronische Phase, MDS, AML und ALL bis erste komplette Remission und Konditionierungsregimen mit niedriger Toxizität: BU/EDX und TBI/EDX +/- ATG. Cut off für diese Patientengruppe war das Ende der ersten Remission.

Als Hochrisiko für vorliegende Studie wurde definiert:

CML akzelerierte Phase, 2. chronische Phase oder Blastenkrise, AML oder ALL jenseits der 1. kompletten Remission oder im Rezidiv und/oder intensivierte Konditionierungsregime mit höherer Schleimhauttoxizität:

TBI/(EDX)/VP16 +/- ATG, BU/TT/EDX +/- ATG, BU/VP16/EDX +/- ATG

### 1.3 Statistische Überlegungen

Die genannten Risikogruppen waren Teil der Einschluss- und Zuordnungskriterien für die Patientenauswahl. Sie waren jedoch nicht Zuordnungsmerkmal für eine der therapeutischen Gruppen in Bezug auf das Studienziel. Die

Studie wurde durchgeführt in Kenntnis der möglichen Beeinflussung des Outcome durch unterschiedliche Risikogruppen, die den Transplantationsverlauf verändern können. Damit wurde aus Gründen der Patientenzahl erschwerend in Kauf genommen, dass in Niedrig- und Hochrisikopatienten die Gabe von Dipeptamin unterschiedliche Wirkungen haben könnte. Trotz dieser Einschränkung wurde die prospektive Gesamtauswertung unter dem Aspekt Glutamin versus kein Glutamin durchgeführt, da zu erwarten war, dass sich die Unterschiede in den Risikogruppen einigermaßen nivellieren würden.

Gleiches galt für zusätzliche bekannte Einflussgrößen wie: Verwandte versus Nicht-verwandte Transplantation, Alter, Art des Transplantats (Knochenmark, periphere Stammzellen), Art der GvHR-Prophylaxe (Methotrexat versus Mofetil), Geschlecht sowie zentrumspezifische Eigenheiten. Aufgrund der limitierten Fallzahlen konnten diese Faktoren für die prospektive Auswertung keine gesonderte Berücksichtigung finden.

#### *1.4 Einschlusskriterien*

In die Studie wurden alle Patienten - männlich oder weiblich - eingeschlossen, bei denen eine Indikation zur allogenen Knochenmark- oder Blutstammzelltransplantation vorlag, mit Ausnahme der schweren aplastischen Anämie, Fanconie-Anämie und von angeborenen Störungen des hämatopoetischen Systems oder Stoffwechselerkrankungen.

Weiteres Einschlusskriterium war das Vorhandensein eines verwandten oder nicht-verwandten HLA-kompatiblen Spenders.

Als HLA kompatibel wurde für die vorliegende Studie folgendes definiert:

Bei verwandten Spendern: Serologische HLA-A-, B-, DR-Identität oder maximal ein Mismatch in GvH-Richtung entweder im A, B oder DR Locus.

Bei nicht-verwandten Spendern: Serologische HLA A, B, DR-Identität sowie molekularbiologische DRB1-Identität. DP und DQ fanden als zusätzliche Match-Kriterien keine Berücksichtigung.

Weder in der verwandten noch in der nicht-verwandten Situation wurden HLA-Unterschiede in HvG Richtung als Mismatch im Sinne der Studie gewertet.

Als Amendment wurden 02/2005 der Begriff „HLA-Mismatch im DRB1-Lokus als Antigenmismatch präzisiert. Diese Definition beruht auf dem "Second german consensus on immunogenetic donor search for allotransplantation of hematopoietic stem cells (48), in dem in der Rubrik "Acceptable HLA mismatches" ausgeführt wurde:

In this context, an antigen mismatch refers to a difference between two main antigen groups (e.g. A\*02 vs \*03 or B\*15 vs \*18 or DRB1\*01 vs 03 or DQB1\*05 vs 04) or two antigen subgroups (e.g., B\*15(76) vs B15\*(77)) as defined in Table 1 and 3.

Entsprechend obigen Konsensuskriterien wurde der Terminus "molekularbiologische DRB1-Identität" im Sinne der Studie als Identität nach "low resolution" molekulargenetischer Typisierung mit "two digit" Übereinstimmung präzisiert. DRB1 Allel Mismatches, wie sie durch High Resolution Typing detektiert werden (Beispiel DRB1\*0101 vs 0104), galten daher nicht als Mismatches im Sinne der Einschlusskriterien des Protokolls.

Aufgrund der Häufigkeit der genannten DRB1-Alleldifferenzen konnte nach Randomisierung ein ausgewogenes Verhältnis in beiden Studienarmen erwartet werden; im Sinne der Fragestellung der Studie konnten diese bei den Einschlusskriterien daher vernachlässigt werden.

Als weiteres Einschlusskriterium galt das Vorliegen einer Patienteneinwilligung im Sinne eines Informed Consent.

### 1.5 Ausschlusskriterien

Ausgeschlossen wurden Patienten mit angeborenen Stoffwechselerkrankungen oder Störungen des hämatopoetischen Systems und HLA-Differenzen über die o.g. definierten Match-Kriterien hinaus.

### 1.6 Konditionierungsregime und GvHD-Prophylaxe

Bei der Durchführung der Studie wurden bestimmte Konditionierungsschemata verwendet. Folgende Schemata wurden eingesetzt:

Als Standard-Konditionierung wurden verwendet: TBI (12 Gy)/ EDX 200 oder 120 mg/kg KG) +/- ATG, BU (16mg/kg KG) / EDX (200 oder 120 mg/kg KG) +/- ATG.

Die intensivierte Konditionierung beinhaltete: BU (10mg/kg KG) TT (720mg/m<sup>2</sup>) EDX (120mg/kg KG) und ATG, TBI (12Gy) VP 16 (60mg/kg KG), TBI (12Gy) VP 16 (45mg/kg KG EDX (120mg/kg KG) und andere, die über BU EDX oder TBI EDX hinaus eine zusätzliches Medikament enthielten.

Die Abkürzungen stehen für folgende Medikamente:

BU = Busulfan , EDX = Endoxan , TBI = Ganzkörperbestrahlung, TT = Thio-tepa, VP16 = Etoposid , ATG = Anti-Thymozyten-Globulin.

Die GvHD-Prophylaxe wurde nach dem Seattle-Protokoll (Modifikationen eingeschlossen) mit CSA (Tag -1 bis Tag  $\geq$  100) und „short course“ MTX (15 mg/m<sup>2</sup> bzw. 10 mg/m<sup>2</sup> Tag +1 und 10 mg/m<sup>2</sup> an den Tagen +3, +6 und +/-11) oder mit CSA und Mofetil (Tag 1 bis 14) durchgeführt.

### 1.7 Supportivmaßnahmen

Supportivmaßnahmen sollten zentrumspezifisch erfolgen. Die Infektionsprophylaxe umfasste die prophylaktische Gabe von oralem Ciprofloxacin (bis systemische Antibiose) und oralem Amphotericin B oder Diflucan, von (des-

infizierenden) Mundspülungen und eine systemische Herpesprophylaxe mit Acyclovir. Die adjuvante Behandlung einer CMV-Reaktivierung mit Gancyclovir oder Foscavir wurden ebenso als Supportivtherapie gewertet.

Darüber hinaus waren eine standardisierte Ulkusprophylaxe und säureprotektive Therapie vorgesehen.

### 1.8 *Glutaminsupplementierung*

Für die Supplementierung von Glutamin in der Therapiegruppe wurde kommerziell erhältliches Alanyl-Glutamin Dipeptid (Dipeptamin<sup>®</sup>), Hersteller Fresenius Kabi AG; konfektioniert als 50 ml bzw. 100 ml Lösung mit 10 g bzw. 20 g Alanyl-Glutamin verwendet. 20 g Alanyl-Glutamin entsprechen 8,2 g L-Alanin und 13,46 g L-Glutamin. Das 20%ige Konzentrat wurde bei Raumtemperatur gelagert und einer (Glukose- oder) 10%igen AS-Lösung in einem bestimmten Verhältnis zugemischt.

Die Dosierung des Dipeptamin erfolgte mit 0,5 g Dipeptamin pro Kilogramm Körpergewicht. Dies entspricht 0,34 g/kg KG reinem Glutamin.

Appliziert wurde das Präparat intravenös im Rahmen einer standardisierten parenteralen Ernährung, bestehend aus 4 - 6 g Glukose/kg KG, 1,5 g Aminosäuren/kg KG und 1 (- 2 g) Fett/kg KG, so dass insgesamt 35 kcal/kg KG erreicht wurden. Im Therapiearm wurden statt 1,5 g Standardaminosäuren 1 g Standardaminosäuren plus 0,5 g Dipeptamin/kg KG gemischt verabreicht. Als Standardaminosäurenlösung dienten bilanzierte Aminosäurenlösungen ohne Glutamin wie Aminoplasma<sup>®</sup> 10% (Braun) oder Aminosteril<sup>®</sup> 10% (Fresenius) oder die Aminosäurenkomponente von entsprechenden Komplettlösungen. In definierten Situationen wurde eine in essenziellen Aminosäuren angereicherte Lösung ohne Glutamin wie NephroTECT<sup>®</sup> 10% (Fresenius) verwandt.

Im Therapiearm begann die Zufuhr des Dipeptamins in voller Höhe (0,5 g/kgKG = 100 %) mit der Konditionierung zwischen Tag -9 bis -7 (je nach Protokoll). Dabei wurde Dipeptamin in den ersten Tagen, in denen noch keine TPE erfolgte, in 50 ml Portionen jeweils 500 oder 1000 ml 5%iger Glukose-

lösung (Hydrierung) zugegeben. Die minimale Infusionsdauer betrug 5 Stunden (0,1 g Dipeptamin/kg/h = 2,5 ml Dipeptamin/kg/h). Beispiele hierzu finden sich in Tabelle 1.

Sobald der Patient nicht mehr mindestens 50% der benötigten täglichen Kalorienmenge zu sich nahm, wurde diese Infusionstherapie innerhalb von 3 Tagen auf die volle parenterale Ernährung aufgestockt, spätestens jedoch ab Tag +1.

Aufbau der parenteralen Ernährung:

Tag 1: 50% der vollen Glc Menge + 50% der vollen AS Menge + 100% Dipeptamin

Tag 2: 100% der vollen Glc Menge + 100% der vollen AS Menge + 100% Dipeptamin

Tag 3: 100% der vollen Glc Menge + 100% der vollen AS Menge + 100% Dipeptamin + 100% der vollen Lipid-Menge.

Zur Erleichterung der Kalkulation der jeweils vorgegebenen TPE und Glutaminsupplementierung wurden nachstehende Tabellen verwendet:

*Tabelle 1: Kalkulation der zu verabreichenden Menge an Dipeptaminlösung in Abhängigkeit vom Körpergewicht.*

<b>Körpergewicht in kg</b>	<b>Dipeptamin Menge 0,5 g/kg</b>	<b>Dipeptamin Lösung 2,5 ml/kg</b>
45 bis 54	25	125
55 bis 64	30	150
65 bis 74	35	175
75 bis 84	40	200
85 bis 94	45	225
95 bis 104	50	250

Tabelle 2a: Kalkulation der TPE in der Therapiegruppe

Körpergewicht in kg	40% Glc in ml	10% AS in ml	20% Dipeptamin in ml	20% Lipide in ml
45 bis 54	750 500	500	125	250 500
55 bis 64	900 600	600	150	300 600
65 bis 74	1050 700	700	175	350 700
75 bis 84	1200 800	800	200	400 800
85 bis 94	1350 900	900	225	450 900
95 bis 104	1500 1000	1000	250	500 1000

Tabelle 2b: Kalkulation der TPE in der Therapiegruppe unter alternativer Verwendung von Aminomix® Fresenius

Körpergewicht in kg	Aminomix in ml	20% Dipeptamin in ml	20% Lipide in ml
45 bis 54	1000	125	500
55 bis 64	1200	150	600
65 bis 74	1400	175	700
75 bis 84	1600	200	800
85 bis 94	1800	225	900
95 bis 104	2000	250	1000

Tabelle 3a: Kalkulation der TPE in der Kontrollgruppe

<b>Körpergewicht in kg</b>	<b>40% Glc in ml</b>	<b>10% AS in ml</b>	<b>20% Lipide in ml</b>
45 bis 54	750 500	750	250 500
55 bis 64	900 600	900	300 600
65 bis 74	1050 700	1050	350 700
75 bis 84	1200 800	1200	400 800
85 bis 94	1350 900	1350	450 900
95 bis 104	1500 1000	1500	500 1000

Tabelle 3b: Kalkulation der TPE in der Kontrollgruppe unter alternativer Verwendung von Aminomix® Fresenius.

<b>Körpergewicht in kg</b>	<b>Aminomix in ml</b>	<b>20% Lipide in ml</b>
45 bis 54	1500	250
55 bis 64	1800	300
65 bis 74	2100	350
75 bis 84	2400	400
85 bis 94	2700	450
95 bis 104	3000	500

Die Reduktion der PE erfolgte unter Beibehaltung der vollen Glutaminspiegelbildung zum Aufbau der PE bei Konditionierung, d.h. Rücknahme der Kalorienzufuhr bei gleichzeitigem Aufbau der oralen Kalorienzufuhr. Die parenterale Ernährung wurde beendet, wenn mindestens an 3 aufeinander folgenden Tagen  $\geq 50\%$  des benötigten täglichen Kalorienbedarfs oral zugeführt werden (konnten). Als Ende der PE galt für die Analyse der Tag der letzten Gabe von zwei Ernährungskomponenten (Glukose, Aminosäure).

### 1.9 Überwachung und Anpassung der totalen parenteralen Ernährung

Die Überwachung der TPE erfolgte mittels täglicher Kontrolle von Serumglukose und 1 x wöchentlicher Kontrolle von Triglyzeriden. Bei Serumglukosekonzentrationen von über 150 mg/dl wurde die TPE mit Insulin supplementiert, so dass die Serumglukosekonzentration unter 150 mg/dl lag. Die Reduktion der Lipid-Infusion erfolgte bei Triglyzerid-Konzentration  $> 350$  mg/dl. Bei einem Ansteigen der Harnstoffwerte auf 150 mg/dl, Kreatininclearance  $< 35$  ml/min oder Einschränkung der Lebersyntheseleistung wurde täglich die venöse BGA zur Anpassung der Elektrolytsubstitution kontrolliert. Bei klinischem Verdacht auf hepatische Enzephalopathie erfolgte die tägliche Bestimmung des venösen Ammoniakwertes.

Sowohl Gesamt-Aminosäurezufuhr als auch Glutaminspiegel wurden in Abhängigkeit von der Nierenfunktion modifiziert. Abhängig von der Harnstoffserumkonzentration wurde die Aminosäurezufuhr in 3 Stufen wie folgt reduziert:

A Harnstoff  $> 120 < 150$  mg/dl

Reduktion der Gesamtaminosäurezufuhr auf 1g/kg KG

- in der Kontrollgruppe 1 g Standard AS/kg/KG
- in der Therapiegruppe 0,66 g Standard AS + 0,33 g Dipeptamin/kg/KG.

B Harnstoff > 150 mg/dl < 180 mg/dl

Weitere Reduktion der Gesamtaminosäurenmenge auf 0,75 g/kg/ KG und Substitution durch in essenziellen AS angereicherte Aminosäurenlösung, beispielsweise Nephroprotect 10%.

- in der Kontrollgruppe 0,75 g Nephroprotect/kg KG.

- in der Therapiegruppe 0,5 g Nephroprotect und 0,25 g Dipeptamin/kg KG.

Bei Störung des Säure/Basen-Haushalts Ausgleich mit Natriumbikarbonat nach der Formel (Base Excess x kg KG) x 0,3 = zu verabreichende Gesamtmenge an Natriumbikarbonat in mmol (maximale Infusionsgeschwindigkeit 50 mmol/h).

C Harnstoff > 180 mg/dl oder Kreatininclearance < 25 ml/min

**STOP Dipeptamin.**

Wenn der Harnstoff innerhalb von längstens 7 Tagen wieder unter 180 mg/dl absank, sollte mit der Gabe von Dipeptamin wieder begonnen werden, ohne dass der Patient aus der Auswertung fiel. Bei nochmaligem Überschreiten der Grenzwerte erfolgte der endgültige STOP der Dipeptamintherapie.

Das Dipeptamin wurde ebenfalls beendet, wenn Patienten eine Hämodialyse oder Hämofiltration-Nierenersatztherapie erhalten mussten. Unabhängig vom Abbruchkriterium Niereninsuffizienz konnte der Patient später wieder Dipeptamin erhalten, fiel aber aus der Studie.

Zur Kalkulation der TPE bei Niereninsuffizienz siehe folgende Tabellen 4 bis 7:

*Tabelle 4: Kalkulation der TPE in der Therapiegruppe bei Niereninsuffizienz Stufe A*

<b>Körpergewicht in kg</b>	<b>40% Glc in ml</b>	<b>10% AS in ml</b>	<b>20% Dipeptamin in ml</b>	<b>20% Lipide in ml</b>
45 bis 54	750 500	330	85	250 500
55 bis 64	900 600	400	100	300 600
65 bis 74	1050 700	460	115	350 700
75 bis 84	1200 800	530	130	400 800
85 bis 94	1350 900	600	150	450 900
95 bis 104	1500 1000	660	165	500 1000

Tabelle 5: Kalkulation der TPE in der Kontrollgruppe bei Niereninsuffizienz der Stufe A

Körpergewicht in kg	40% Glc in ml	10% AS in ml	20% Lipide in ml
45 bis 54	750 500	500	250 500
55 bis 64	900 600	600	300 600
65 bis 74	1050 700	700	350 700
75 bis 84	1200 800	800	400 800
85 bis 94	1350 900	900	450 900
95 bis 104	1500 1000	1000	500 1000

Tabelle 6: Kalkulation der Ernährung in der Therapiegruppe bei Niereninsuffizienz der Stufe B

Körpergewicht in kg	40% Glc in ml	10% AS (Nephroprotect®) in ml	20% Dipeptamin in ml	20% Lipide in ml
45 bis 54	750 500	250	60	250 500
55 bis 64	900 600	300	75	300 600
65 bis 74	1050 700	350	85	350 700
75 bis 84	1200 800	400	100	400 800
85 bis 94	1350 900	450	115	450 900
95 bis 104	1500 1000	500	125	500 1000

Tabelle 7: Kalkulation der TPE in der Kontrollgruppe bei Niereninsuffizienz Stufe B

Körpergewicht in kg	40% Glc in ml	10% AS (Nephroprotect®) in ml	20% Lipide in ml
45 bis 54	750 500	375	250 500
55 bis 64	900 600	450	300 600
65 bis 74	1050 700	525	350 700
75 bis 84	1200 800	600	400 800
85 bis 94	1350 900	675	450 900
95 bis 104	1500 1000	750	500 1000

Als zweites Kriterium für die Anpassung der Dosis des Dipeptamin und der Gesamtaminosäurezufuhr galt eine Verschlechterung der Syntheseleistung der Leber. Hierbei wurde nicht die rein exkretorische Leberinsuffizienz mit isolierter Bilirubinerhöhung berücksichtigt, sondern eine Verschlechterung der Syntheseleistung, die wie folgt definiert wurde:

TPZ trotz ausreichender Vit.- K -Substitution < 60 %, oder Pseudocholinesterase < 1000 U/ml .

Bei Verschlechterung der Lebersyntheseleistung nach o.g. Kriterien wurde die Gesamtaminosäuremenge auf 1g/kg KG reduziert, entsprechend der Vorgaben der Niereninsuffizienz Stufe A.

Das bedeutete in der Kontrollgruppe 1g Standardaminosäuren und in der Therapiegruppe 0,66 g Standard-AS + 0,33 g Dipeptamin.

### 1.10 Drop-Out-Kriterien

Zum Ausschluss aus der laufenden Studie kam es bei folgenden Vorkommnissen:

1. Überschreiten einer Serum-Harnstoff-Konzentration von 180 mg/dl  
Kreatininclearance < 25 ml/min über mehr als 7 aufeinander folgende Tage.
2. Erneutes Überschreiten von 180 mg/dl nach vorherigem Wiederabfall innerhalb von 7 Tagen.
3. Notwendigkeit einer Nierenersatztherapie.
4. Nicht ausgleichbare Störungen des Säure-Basen-Haushaltes.
5. Hyperammoniämie > 100 mg/dl oder klinisch manifeste hepatische Enzephalopathie.

## 2. Dokumentation der Ergebnisse

Die während des Zeitraums der parenteralen Ernährung gemachten Beobachtungen wurden auf Dokumentationsbögen (Prüfbögen), in der Patientenkurve und in den Arztbriefen festgehalten.

### 2.1 Dokumentierte Parameter

Folgende Parameter und Messgrößen wurden bestimmt und dokumentiert:

#### 1. Anzahl der Tage mit oral gemessener Temperatur > 38°C

Die Temperatur der Patienten wurde routinemäßig kontrolliert. Bei klinischen Anzeichen für eine Infektion wie z.B. Schüttelfrost wurde eine engmaschigere Kontrolle der Temperatur durchgeführt und dokumentiert.

Bei oral gemessener Temperatur > 38°C Blutkulturen wurden mindestens 2-3 BK aus dem liegenden Hickman-Katheter vor Beginn einer antibiotischer Therapie sowie jeweils 2-3 weitere BK bei erneutem Temperaturanstieg > 38,5°C und 1 BK täglich bei anhaltendem Fieber > 38,5°C entnommen.

2. Anzahl der am Tag gegebenen i.v. Antibiotika, Virostatika und Antimykotika abzüglich der zur CMV-und Herpesprophylaxe gegebenen Präparate, festgehalten in den täglich erstellten Therapieplänen jedes Patienten.
3. Klinische Infektionen mit Organmanifestation oder positiven Blutkulturen  
Diese wurde auf entsprechend dafür vorgesehenen Dokumentationsbögen erfasst wie z.B. Pneumonien, Harnwegsinfekte, usw. Bei klinischen Anzeichen einer Infektion wurden Abstriche und Kulturen der (klinisch) involvierten Organe entnommen. Bei Diarrhoe erfolgten Stuhlkulturen inklusive Clostridien und Toxin. Zusätzlich wurde die Anzahl der positiven Blutkulturbefunde dokumentiert.
4. Klinische Infektionen ohne Keimnachweis  
Infektionen ohne Keimnachweis wurden als solche bewertet, wenn sie klinisch eindeutig waren. Nicht als Infektion bewertet wurde das Fever of Unknown Origin (FUO), es sei denn, es führte zur Umstellung der antibiotischen Therapie. In diesem Fall wurde es als Infektion gewertet.
5. CRP-Werte  
Die Höhe des c-reaktiven Proteins wurde täglich dokumentiert und im Verlauf der Auswertung als Anzahl der Tage mit CRP > 10 mg/dl festgehalten. Ebenfalls dokumentiert wurde der e der maximal erreichte CRP Wert innerhalb des Zeitraumes des stationären Aufenthaltes.

6. Schweregrad der Mukositis

Ursprünglich sollte die Mukositis anhand des Daily Mucositis Scores dokumentiert werden. Dieser erwies sich jedoch im Klinikalltag als unpraktikabel, so dass lediglich eine Gradierung von I-IV nach WHO vorgenommen wurde.

Um eine bessere Diskriminierung der Mukositis zu erreichen, wurde bei der Auswertung zusätzlich ein Score von 4 bis 10 konstruiert.

In diesen Score gingen ein: Fähigkeit zu Schlucken, Vorhandensein von umschriebenen Läsionen, Vorhandensein von Schleimhautblutungen und Schmerzmittelbedarf. Zu den einzelnen Dimensionen wurde je nach Ausprägung 1 bis 3 Punkte nach folgendem Schema verteilt:

Anzahl der Punkte	1	2	3
Schlucken	Feste Nahrung	Flüssignahrung	Keine
Läsionen	Nein	Ja	
Blutig	Nein	Ja	
Schmerzmittel i.v.	Kein Bedarf	Intermittierender Bedarf	Kontinuierlicher Bedarf

Zwei Manifestationen der Mukositis wurden jeweils einzeln je nach ihrem Schweregrad mit einer Punktzahl von 1 bis 3 bewertet.

Zwei weitere Manifestationen wurde nur auf das Vorhandensein ja oder nein untersucht, wobei es für das Vorhandensein 2 Punkt gab und für die Abwesenheit 1 Punkt. Als Läsion oder Ulzeration galten dabei jede umschriebene Veränderung der Mundschleimhaut oder Destruktion des Epithels. Der Schweregrad der Schluckbeschwerden wurde festgemacht anhand der Tatsache, in wieweit der Patient noch welche Form von Nahrung ohne Beschwerden oral zu sich nehmen konnte. Hier wurden die Punkte 1 bis 3 vergeben.

Anhand dieser Tabelle wurde jedem Patienten täglich eine Punktzahl von 4 bis 106 zugewiesen wobei 10 die schwerste Form der Mukositis darstellte.

7. Das Stadium und der Gesamtgrad der akute GvHD wurde täglich während der ärztlichen Visite erfasst und dokumentiert. Die Einteilung richtete sich nach den Glucksberg-Kriterien.

Tabelle zur Bestimmung des organbezogenen Stadiums der akuten GvHD:

Stadium	Haut	Leber	Darm
+	makulopapulöses Exanthem < 25% der Körperoberfläche	Bilirubin 2 bis 3 mg/dl	Diarrhoe 500 bis 1000 ml tgl.
++	Exanthem 25 bis < 50% der KOF	Bilirubin 3 bis 6 mg/dl	Diarrhoe 1000 bis 1500 ml tg
+++	Exanthem > 50% der KOF, generalisierte Erythrodermie	Bilirubin 6 bis 15 mg/dl	Diarrhoe > 1500 ml tgl.
++++	Desquamation und Bullae	Bilirubin > 15 mg/dl	Schmerzen oder Ileus

Tabelle zur Bestimmung des Gesamtgrades der akuten GvHD:

Gesamtgrad	Haut	Leber	Darm
0	0	0	0
I (leicht)	+ bis ++	0	0
II (mäßig)	+ bis +++	+	+
III (schwer)	++ bis +++	++ bis +++	++ bis +++
IV (lebensbedrohlich)	++ bis ++++	++ bis ++++	++ bis ++++

8. VOD- Inzidenz und -Schweregrad

Die klinische Diagnose einer Venooclusive Disease wurde mit Hilfe der Jones Kriterien gestellt (siehe nachfolgende) Tabelle:

Hyperbilirubinämie (Bili > 2 mg/dl) + Hepatomegalie/Leberkapselschmerz + Ascites oder
Hyperbilirubinämie (Bili > 2 mg/dl) + Hepatomegalie + plötzliche Zunahme des Körpergewichtes um mehr als 2% des „base line“ Wertes oder
Hyperbilirubinämie (Bili > 2 mg/dl) + Ascites + plötzliche Zunahme des Körpergewichtes um mehr als 2% des „base line“ Wertes.

Der Schweregrad einer VOD wurde je nach klinischem Verlauf rückwirkend festgelegt nach den Kriterien von McDonald:

VOD Schweregrad	Verlaufskriterien
leicht	bildet sich ohne Behandlung zurück (selbstlimitierend)
mittelschwer	Behandlung nötig, VOD bildet sich erst nach Behandlung zurück: Diuretika wegen Flüssigkeitsretention, Schmerzmittel wegen Leberkapselschmerz
schwer	VOD als Todesursache oder über den Tag +100 hinaus

### 9. MAHA – Inzidenz und Schweregrad

Die Diagnose einer mikroangiopathischen hämolytischen Anämie (MAHA) erforderte folgende Befundkonstellation: Hämolyse mit Hyperbilirubinämie, erhöhte LDH, erniedrigtes Haptoglobin (Coombs negativ), Fragmentozyten, Thrombozytopenie (einschließlich Nichtansteigen der Thrombozytenzahl nach TK-Gabe), Niereninsuffizienz. Der Schweregrad wurde über die Höhe der LDH und den Prozentsatz von Fragmentozyten bestimmt.

Schweregrad der MAHA nach Ziegler:

Grad	LDH (U/l)	Fragmentozyten (%)	Klinische Merkmale
0	normal oder erhöht	≤ 1,2	keine
1	normal oder erhöht	≥ 1,3	subklinisch
2	erhöht	1,3 bis 4,8	leicht
3	erhöht	4,9 bis 9,6	mäßig
4	erhöht	≥ 9,7	schwer

### 10. Leukozytensubpopulationen

Ab Leukozyten > 1000/µl wurde die Leukozytenpopulation 1 x wöchentlich mikroskopisch differenziert.

### 11. Allgemeine Parameter

1. Der Karnofsky-Score wurde an den Tagen -10, 0, +7, +14, +21, +28 etc. bis zur Entlassung vom Prüfarzt erhoben und festgehalten.
2. Take, definiert als erster von drei aufeinander folgenden Tagen mit einer Anzahl von über 500 Granulozyten/µl.
3. Dauer bis zur Entlassungsfähigkeit  
Um Verzerrungen durch psychosoziale Variablen zu vermeiden, wurde, die Dauer bis zur Entlassungsfähigkeit nach KMT unabhängig

von der tatsächlichen Entlassung nach folgenden objektiven Kriterien definiert:

Fieberfreiheit (orale Temperatur < 37,5°C, adäquate enterale Ernährung (> 50% des Gesamtkalorienbedarfs) und Flüssigkeitszufuhr (> 2 l), Unabhängigkeit von i.v. Therapie, Granulozyten > 1000/µl und Thrombozyten > 15000/µl, Karnofsky ≥ 60%.

Solche psychosozialen Variablen können sein: Verfügbarkeit eines Angehörigen zur Unterstützung, Entfernung bis zum Wohnort des Patienten sowie unterschiedliche Gepflogenheiten der teilnehmenden Zentren. Die Tage bis zur Entlassungsfähigkeit wurden rückwirkend anhand der erfassten Daten ausgewertet.

#### 4. Überleben am Tag 100

### 3. Sonstiges Vorgehen

Die supportive und prophylaktische Gabe von Antibiotika erfolgte zentrumspezifisch. Kam es dann zu einer klinischen Infektion oder zu einer oral gemessenen Temperaturen > 38°C, wurde eine Breitbandantibiose im Sinne eines Eskalationsschema in Anlehnung an PEG, gemäß Praxis des jeweiligen Zentrums eingesetzt und dokumentiert.

Bei den täglichen Routineblutentnahmen wurden zusätzlich zu den oben genannten Parametern folgende Werte bestimmt:

Täglich: Blutbild (mit maschineller Differenzierung), Na, K, Glc, Hst, Krea, CRP.

Zwei mal wöchentlich: Bili, GOT, GPT, GGT, AP, LDH, GEW, Albumin, Ca, Mg, Phosphat.

Einmal wöchentlich: manuelles Diff.-BB. (wenn Leukozyten im maschinellen Diff. > 1000/µl) mit Fragmentozyten, kleine Gerinnung, Harnsäure, CSA-Spiegel, Candida- und Aspergillus-Antigen. CMV-Early Ag-Nachweis mittels APAAP, Rachenabstrich, Stuhl und Urin auf E +R + Pilze.

Für die Datenverarbeitung wurde die schriftliche Dokumentation der oben aufgeführten Parameter in dafür vorgesehenen Dokumentationsbögen übertragen. Dies erfolgte teilweise durch den zum jeweiligen Zeitpunkt behandelnden Arzt oder anhand der Aktenlage retrospektiv durch mich. Nach Abschluss der Datensammlung konnte mit der statistischen Auswertung begonnen werden.

### III. ERGEBNISSE

Die Tabellen und Berechnungen wurden von ClinResearch® erstellt.

#### 1. Daten zur Demographie und allgemeine Studiendaten

Für die statistische Analyse lagen die Daten von 100 Patienten vor. Die Full-Analysis-Population wurde nach dem Intention-to-treat-Prinzip gebildet. Die Patienten wurden über die Angabe von Zentrum/Pat. Nr. identifiziert.

Alle Tabellen und Listen wurden in deutscher Sprache erstellt, da sowohl Prüfplan als auch Daten in Deutsch abgefasst wurden. Die Gruppenbezeichnungen lauten: „Dipeptamin“ für die Gruppe mit Glutaminsupplementierung und Kontrolle für die Kontrollgruppe.

Patient Wiesbaden 9 wurde nicht randomisiert, da er HLA-Differenzen aufwies, die nicht mit den Einschlusskriterien übereinstimmten. In der tabellarischen Statistik fällt dieser Patient unter die Gruppe „Keine Behandlungsgruppe“. Die Patienten Wiesbaden 25 (Dipeptamin-Gruppe), Wiesbaden 34 (Kontrollgruppe) und Wiesbaden 48 (Kontrollgruppe) wurden von der Wirksamkeitsanalyse ausgeschlossen, da die Verlaufsdaten fehlten. Bei diesen Patienten fehlten die Akten zur retrospektiven Auswertung der Daten. Somit umfasste die Full-Analysis-Population 96 Patienten.

Die Per-Protocol-Population umfasste alle Patienten der Full-Analysis-Population unter Ausschluss aller Patienten mit Protokollverletzungen. Von den 96 Patienten der Full-Analysis-Population wurde für 8 Patienten eine Protokollverletzung dokumentiert. Diese Protokollverletzungen wurden in ihrer Form nicht im Einzelnen aufgelistet. Es handelte sich zum Großteil um quantitative Fehler in der Substitution von Glutamin in der Dipeptamingruppe. Dieses Problem war deutlich an der höheren Anzahl von Protokollverletzungen in der Dipeptamingruppe zu sehen. Oftmals wurde bei ansteigenden Nierenwerten die Dosis des Dipeptamin protokollgemäß verringert, jedoch wurde dann die Dosis nach Erholung der Nierenwerte nicht wieder adäquat angehoben, so dass es zu einer eindeutigen Protokollverletzung kam.

Des Weiteren kam es in der Kontrollgruppe in zwei Fällen fälschlicher Weise im späteren Verlauf zur Substitution von Dipeptamin. Auch diese Protokollverletzung musste zum Ausschluss führen.

Weiterhin wurden die Patienten des zweiten beteiligten Zentrums (9 Patienten) aus der Per-Protocol-Population ausgeschlossen. Bei diesen Patienten war die Einwilligung zwar erfolgt, aber nicht nachvollziehbar abgelegt. Alle Patienten dieses Zentrums waren im Jahr 1999 behandelt worden, während sich die Behandlung der Patienten aus dem Zentrum Wiesbaden über einen Zeitraum von 1998 bis 2003 erstreckte. Es war davon auszugehen, dass sich Konditionierungsschemata und Art der Chemotherapie im Laufe dieses Zeitraumes verändert haben, so dass das Patientenkollektiv des zweiten Zentrums und das Patientenkollektiv des Zentrums Wiesbaden nicht vergleichbar waren.

Damit umfasste die Per-Protocol-Population 79 Patienten.

*Abbildung 1: Anzahl der Patienten*

Anzahl der Patienten	Alle Patienten n=100		Dipeptamin n=53		Kontrolle n=46		Keine Behandlungs- gruppe n=1	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Alle Patienten	100	100	53	100	46	100	1	100
Patienten in der Full- analysis-Population	96	96	52	98,1	44	95,7		
Patienten in der Per- Protocol-Population	79	79	40	75,5	39	84,8		

Abbildung 2: Gründe für den Ausschluss aus der Analyse-Population

Gründe für den Ausschluss	Alle Patienten n=100		Dipeptamin n=53		Kontrolle n=46		Keine Behandlungsgruppe n=1	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Ausgeschlossene Patienten gesamt	21	21	13	24,5	7	15,2	1	100
Ausgeschlossene Patienten aus der Full-analysis-Population	4	4	1	1,9	2	4,3	1	100
Fehlende Verlaufsdaten	4	4	1	1,9	2	4,3	1	100
Ausgeschlossene Patienten aus der Per-Protocol-Population	17	17	12	22,6	5	10,9		
Mögliche Änderungen der Konditionierungsschemata bzw. Art der Chemotherapie im Laufe der Studie (zweites Zentrum)	9	9	6	11,03	3	6,5		
Studienabbruch wegen Protokollverletzungen	8	8	6	11,3	2	4,3		

Der genaue Beobachtungszeitraum der Wiesbadener Patienten belief sich vom 28.04.1998 bis 17.04.2003. Innerhalb der Per-Protocol-Population haben alle 79 Patienten die Dipeptamindosis protokollgemäß erhalten. In der Demographie der Patienten gab es keine signifikanten Unterschiede. Die Geschlechtsverteilung erschien nahezu identisch in beiden Gruppen. In der Altersstruktur gab es keine signifikanten Unterschiede, wobei tendenziell eher ältere Patienten in der Dipeptamingruppe vertreten waren.

Abbildung 3: Geschlechtsverteilung

Geschlecht	Alle Patienten n=100		Dipeptamin n=53		Kontrolle n=46	
	n	%	n	%	n	%
Männlich	42	53,2	21	52,5	21	53,8
Weiblich	37	46,8	19	47,5	18	46,2

Abbildung 4: Altersverteilung

Alter (Jahre)	Alle Patienten n=100		Dipeptamin n=53		Kontrolle n=46	
	n	%	n	%	n	%
≤ 20	4	5,1	2	5	2	5,1
21-31	13	16,5	7	17,5	6	15,4
31-40	26	32,9	14	35	12	30,8
41-50	24	30,4	8	20	16	41
51-60	11	13,9	8	20	3	7,7
61-70	1	1,3	1	2,5		

Alter (Jahre)	arithm. Mittelwert	Standardabweichung	Minimum	1. Quartil	Median	3. Quartil	Maximum	n
<b>Alle Patienten</b>								
Alle Patienten	39,1	10,9	16	31	38	47	62	79
Dipeptamin	39,5	12	16	33	36,5	49	62	40
Kontrolle	38,6	9,7	18	31	40	47	53	39
<b>Männliche Patienten</b>								
Alle Patienten	39,2	11,6	16	30	37,5	48	62	42
Dipeptamin	38,1	13,3	16	30	35	45	62	21
Kontrolle	40,3	9,7	23	32	44	48	52	21
<b>Weibliche Patienten</b>								
Alle Patienten	38,9	10,2	18	33	40	46	56	37
Dipeptamin	41,1	10,4	18	35	41	50	56	19
Kontrolle	36,5	9,7	18	31	37,5	43	53	18

Bei der matched pair Zuordnung zu den beiden Risikogruppen Hochrisiko und Niedrigrisiko kam es zu ausgewogenen Gruppen:

40 Niedrigrisikopatienten und 39 Hochrisikopatienten, wobei in der Dipeptamingruppe geringfügig mehr Hochrisikopatienten vertreten waren.

Abbildung 5: Matched - Pair Zuordnung

Risikoordnung	Alle Patienten n=100		Dipeptamin n=53		Kontrolle n=46	
	n	%	n	%	n	%
Niedrig	40	50,6	19	47,5	21	53,8
Hoch	39	49,4	21	52,5	18	46,2

Bei der Verteilung der bei der Transplantation verwendeten Transplantate wurde in beiden Gruppen eine gleichmäßige Verteilung zwischen verwandten und nicht-verwandten Spender erreicht. Dies ist ein weiteres wichtiges Kriterium für die Vergleichbarkeit der beiden zu untersuchenden Gruppen.

Abbildung 6: Art des Transplantates

Art des Transplantats	Alle Patienten n=100		Dipeptamin n=53		Kontrolle n=46	
	n	%	n	%	n	%
Patienten mit Angaben	79	100	40	100	39	100
KM	51	64,6	25	62,5	26	66,7
nicht verwandt	38	48,1	21	52,5	17	43,6
verwandt	13	16,5	4	10	9	23,1
PBSZ	28	35,4	15	37,5	13	33,3
nicht verwandt	15	19	6	15	9	23,1
verwandt	13	16,5	9	22,5	4	10,3

Die GvHD-Prophylaxe wurde nach international geltenden Standards durchgeführt. Auch hier war die Verteilung in den beiden zu untersuchenden Gruppen „gleichmäßig“.

Abbildung 7: GvHD-Prophylaxe

GvHD-Prophylaxe	Alle Patienten n=100		Dipeptamin n=53		Kontrolle n=46	
	n	%	n	%	n	%
CSA / MTX	72	91,1	34	85	38	97,4
CSA / MMF	4	5,1	3	7,5	1	2,6
CSA	2	2,5	2	5		
CSA / Methylp.	1	1,3	1	2,5		

In der Per-Protocol-Population kam es bei 6 Patienten zum vorzeitigen Studienabbruch, aus vier verschiedenen Gründen. Führende Gründe waren der Tod des Patienten und das Auftreten einer Niereninsuffizienz, die als Abbruchkriterium im Prüfplan festgelegt war. Beide Patienten, bei denen eine Niereninsuffizienz aufgetreten war, gehörten in die Hochrisikogruppe und erhielten Dipeptamin. Ein Patient wurde wegen inkompletter Daten ausgeschlossen.

Abbildung 8: Gründe für Studienabbruch

Gründe für Studienabbruch	Alle Patienten n=100		Dipeptamin n=53		Kontrolle n=46	
	n	%	n	%	n	%
Patienten mit vorzeitigem Studienabbruch	6	7,6	4	10	2	5,1
Leberinsuffizienz	1	1,3	1	2,5		
Niereninsuffizienz	2	2,5	2	5		
Tod des Patienten	2	2,5			2	5,1
Fehlerhafte Dokumentation	1	1,3	1	2,5		

## 2. Tage nach KMT bis zur Entlassung

Es gab keinen signifikanten Unterschied in der Dauer des Krankenhausaufenthaltes zwischen den beiden Gruppen glutaminsubstituierter Patienten und der Kontrollgruppe. Im Mittel waren die Dipeptamin-Patienten 44,6 Tage stationär und die Kontrollgruppe 47,3 Tage stationär. Im U-Tests nach Wilcoxon ergab sich ein  $p = 0,6559$  und somit kein signifikanter Unterschied. Patienten, die vor ihrer Entlassung verstarben, wurden aus dieser Analyse entfernt.

Abbildung 9: Tage nach KMT bis zur Entlassung

Tage nach KMT bis zur Entlassung	Alle Patienten n=100	Dipeptamin n=53	Kontrolle n=46
arithm. Mittelwert	46	44,6	47,3
Standardabweichung	20,6	14,6	25,2
Minimum	25	26	25
1. Quartil	30,5	30	31
Median	40	41	37
3. Quartil	54	57	52
Maximum	137	80	137
n	72	35	37

## 3. Inzidenz und Schwere von Infektionen

Infektionen nach KMT wurden über eine Clusteranalyse drei verschiedenen Schweregraden zugeordnet:

1. Leichte Infektionen
2. Mittelschwere Infektionen
3. Schwere Infektionen

In die Clusteranalyse gingen ein:

Anzahl der Tage mit Temp. > 38°C

Anzahl der Tage CRP < 9

Anzahl der Tage mit  $9 \geq \text{CRP} < 18$

Anzahl der Tage mit CRP  $\geq 18$

Tage mit Antibiose

Anzahl pos. Blutkulturen

Organmanifestation

Erregernachweis

Ziel einer Clusteranalyse ist es, Daten ohne Klassenzugehörigkeit zu analysieren. Objekte werden so zu Clustern zusammengefasst, dass sie sich innerhalb des Clusters möglichst ähnlich und zwischen den Clustern möglichst unähnlich sind.

Zunächst erfolgte die Aufteilung der Patienten auf lediglich zwei Cluster, nämlich leichte und schwere Infektionen.

Hier zeigte sich in der Anzahl der Infektionen kein signifikanter Unterschied zwischen der Glutamin- und der Kontrollgruppe. Es war lediglich ein Trend erkennbar zu Ungunsten der Dipeptamingruppe, in der es zu 18 schweren Infektionen im Vergleich zu 12 schweren Infektionen in der Kontrollgruppe kam ( $\chi^2$ -Tests  $p=0.9037$ ).

Abbildung 10a: Schwere der Infektion

Schwere der Infektion	Alle Patienten n=100		Dipeptamin n=53		Kontrolle n=46	
	n	%	n	%	n	%
leichte Infektion	49	62	22	55	27	69,2
schwere Infektion	30	38	18	45	12	30,8

In einer weiteren Analyse wurde dann ein drittes Cluster hinzugefügt, nämlich das der mittelschweren Infektionen. Hierdurch verringerte sich die Anzahl der schweren Infektionen auf insgesamt 4 bei exakt gleicher Verteilung zwischen den Gruppen. Auch bei den mittelschweren Infektionen zeigte sich ein Trend zu Ungunsten der Dipeptamingruppe. Es traten 16 mittelschwere Infektionen im Vergleich zu 10 mittelschweren Infektionen in der Kontrollgruppe auf. Auch diese Analyse war nicht signifikant.

*Abbildung 10b: Schwere der Infektion*

Schwere der Infektion	Alle Patienten n=100		Dipeptamin n=53		Kontrolle n=46	
	n	%	n	%	n	%
leichte Infektion	49	62	22	55	27	69,2
mittelschwere Infektion	26	32,9	16	40	10	25,6
schwere Infektion	4	5,1	2	5	2	5,1

Auch bei der weiteren Analyse der unterschiedlichen Infektionszeichen und Entzündungsparameter zeigte sich kein signifikanter Unterschied in den beiden Populationen.

Die Daten wiesen jedoch einige Trends auf:

Bei den Hochrisikopatienten der Dipeptamingruppe wurden im Median mehr Tage mit oraler Temperatur > 38°C gemessen.

Abbildung 11: Anzahl Tage mit (oralen) Temp. > 38°C

Anzahl Tage mit (oralen) Temp. > 38°C	arithm. Mittelwert	Standardabweichung	Minimum	1. Quartil	Median	3. Quartil	Maximum	n
<b>Alle Patienten, n=79</b>								
Total	7,5	8,9	0	2	4	12	42	79
Hochrisikopatienten	10,6	9	0	4	7	16	32	39
Niedrigrisikopatienten	4,5	7,8	0	0,5	2	4,5	42	40
<b>Dipeptamin, n=40</b>								
Total	8,3	9,9	0	2	3,5	13,5	32	40
Hochrisikopatienten	13,1	10,7	0	4	13	23	32	21
Niedrigrisikopatienten	3	5,4	0	0	2	2	24	19
<b>Kontrolle, n=39</b>								
Total	6,7	7,8	0	1	5	8	42	39
Hochrisikopatienten	7,7	5,4	1	5	6,5	8	19	18
Niedrigrisikopatienten	5,9	9,4	0	1	2	7	42	21

Ein ähnlicher Trend zu Ungunsten der Hochrisikopatienten in der Therapiegruppe war für die Anzahl der Tage mit i.v. Antibiotika zu beobachten.

Abbildung 12: Anzahl Tage mit i.v. Antibiose

Anzahl Tage mit i.v. Antibiose	arithm. Mittelwert	Standardabweichung	Minimum	1. Quartil	Median	3. Quartil	Maximum	n
<b>Alle Patienten, n=79</b>								
Total	34,5	21,9	0	2	28	43	134	79
Hochrisikopatienten	39,7	17,7	17	4	34	51	89	39
Niedrigrisikopatienten	29,4	24,6	0	0,5	22	31,5	134	40
<b>Dipeptamin, n=40</b>								
Total	36,1	21,7	0	2	29	50,5	89	40
Hochrisikopatienten	46,2	19,9	18	4	43	58	89	21
Niedrigrisikopatienten	24,9	18,1	0	0	21	29	83	19
<b>Kontrolle, n=39</b>								
Total	32,8	22,4	12	1	28	39	134	39
Hochrisikopatienten	32,2	10,9	17	5	31	41	53	18
Niedrigrisikopatienten	33,4	29,1	12	1	26	33	134	21

Beim kombinierten Vergleich „Anzahl der Tage mit i.v. Antibiotika multipliziert mit der Anzahl der Antibiotika“ setzte sich diese Beobachtung fort: Während die Niedrigrisikopatienten mit Dipeptamin geringere Werte als die Kontrollgruppe zeigten, war es bei den Hochrisikopatienten genau umgekehrt.

In beiden Gruppen Dipeptamin und Kontrolle war der Median der o.g. Kombination niedriger im Vergleich zu den Hochrisikopatienten aus beiden Gruppen.

Abbildung 13: Anzahl Tage mit i.v. Antibiose x Anzahl i.v. Antibiotika

Anzahl Tage mit i.v. Antibiose x Anzahl i.v. Antibiotika	arithm. Mittelwert	Standardabweichung	Minimum	1. Quartil	Median	3. Quartil	Maximum	n
<b>Alle Patienten, n=79</b>								
Total	90,8	81,8	0	42	67	94	447	79
Hochrisikopatienten	116,5	79,2	42	66	86	155	383	39
Niedrigrisikopatienten	65,8	77,2	0	31,5	50,5	71,5	447	40
<b>Dipeptamin, n=40</b>								
Total	97,1	86,8	0	38	69	148	383	40
Hochrisikopatienten	140,8	95,1	42	66	99	169	383	21
Niedrigrisikopatienten	48,8	39,9	0	16	34	72	162	19
<b>Kontrolle, n=39</b>								
Total	84,3	76,9	12	49	67	87	447	39
Hochrisikopatienten	88,1	42,5	51	66	77,5	89	238	18
Niedrigrisikopatienten	81,1	98,3	12	32	52	71	447	21

Der Vergleich der positiven Blutkulturen in den beiden Behandlungsgruppen führte nicht zu einem wirklich repräsentativen Ergebnis, da es insgesamt zu wenig positive Kulturen in der Per-Protocol-Population gab.

Abbildung 14: Anzahl positiver Blutkulturen

Anzahl pos. Blutkulturen	Alle Patienten n=100		Dipeptamin n=53		Kontrolle n=46	
	n	%	n	%	n	%
keine pos. Blutkulturen	68	86,1	35	87,5	33	84,6
1 pos. Blutkultur	8	10,1	3	7,5	5	12,8
2 pos. Blutkulturen	1	1,3	1	2,5		
3 pos. Blutkulturen	1	1,3	1	2,5		
9 pos. Blutkulturen	1	1,3			1	2,6

Bei der weiteren Auswertung der mikrobiologischen Befunde der Patienten wurde dann das Auftreten von pathologischen Erregern in Abstrichen und anderen mikrobiologischen Untersuchungen dokumentiert und analysiert. Auch hier gab es keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen.

Abbildung 15: Erregernachweis

Anzahl pos. Blutkulturen	Alle Patienten n=100		Dipeptamin n=53		Kontrolle n=46	
	n	%	n	%	n	%
Ja	29	36,7	13	32,5	16	41
Nein	50	63,3	27	67,5	23	59

Die Analyse der CRP-Werte im Verlauf des gesamten stationären Aufenthaltes ergab wie bei den anderen Infektionsmarkern keinen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen. Innerhalb von drei verschiedenen Wertebereichen des C-reaktiven Proteins wurde die Anzahl der Tage, an denen diese Werte auftraten, analysiert.

Abbildung 16: Anzahl der Tage CRP  $\geq 9$  mg/dl

Anzahl der Tage CRP $\geq 9$ mg/dl	arithm. Mittelwert	Standardabweichung	Minimum	1. Quartil	Median	3. Quartil	Maximum	n
<b>Alle Patienten, n=79</b>								
Total	50,3	20,8	2	38	45	59	118	79
Hochrisikopatienten	48,6	19,8	2	35	49	63	89	39
Niedrigrisikopatienten	51,9	21,9	25	40,5	44,5	54,5	118	40
<b>Dipeptamin, n=40</b>								
Total	52,4	16,4	31	40	47	63,5	100	40
Hochrisikopatienten	56,8	15,8	32	45	56	67	89	21
Niedrigrisikopatienten	47,5	16,1	31	40	43	47	100	19
<b>Kontrolle, n=39</b>								
Total	48,1	24,6	2	35	43	51	118	39
Hochrisikopatienten	39	20	2	31	36	49	80	18
Niedrigrisikopatienten	55,9	25,8	25	41	45	58	118	21

Abbildung 17: Anzahl der Tage CRP  $\geq 9$  mg/dl und  $< 18$  mg/dl

Anzahl der Tage CRP $\geq 9$ mg/dl und $< 18$ mg/dl	arithm. Mittelwert	Standardabweichung	Minimum	1. Quartil	Median	3. Quartil	Maximum	n
<b>Alle Patienten, n=79</b>								
Total	5,4	6,5	0	0	3	8	38	79
Hochrisikopatienten	8	7,4	0	3	7	12	38	39
Niedrigrisikopatienten	2,9	4,4	0	0	0	5	20	40
<b>Dipeptamin, n=40</b>								
Total	5,2	5,4	0	0	4,5	8	22	40
Hochrisikopatienten	7,6	6	0	3	8	11	22	21
Niedrigrisikopatienten	2,5	2,8	0	0	1	6	7	19
<b>Kontrolle, n=39</b>								
Total	5,6	7,6	0	0	3	8	38	39
Hochrisikopatienten	8,5	8,8	0	3	6,5	12	38	18
Niedrigrisikopatienten	3,2	5,5	0	0	0	3	20	21

Abbildung 18: Anzahl der Tage CRP  $\geq 18$  mg/dl

Anzahl der Tage CRP $\geq 18$ mg/dl	arithm. Mittelwert	Standardabweichung	Minimum	1. Quartil	Median	3. Quartil	Maximum	n
<b>Alle Patienten, n=79</b>								
Total	1,5	3,2	0	0	0	2	18	79
Hochrisikopatienten	2,4	4,1	0	0	0	3	18	39
Niedrigrisikopatienten	0,5	1,5	0	0	0	0	9	40
<b>Dipeptamin, n=40</b>								
Total	1,3	2,7	0	0	0	1	13	40
Hochrisikopatienten	2	3,5	0	0	0	3	13	21
Niedrigrisikopatienten	0,4	0,8	0	0	0	1	2	19
<b>Kontrolle, n=39</b>								
Total	1,7	3,7	0	0	0	2	18	39
Hochrisikopatienten	2,9	4,7	0	0	1	3	18	18
Niedrigrisikopatienten	0,6	2	0	0	0	0	9	21

#### 4. Mortalität bis Tag 100

Die Mortalität bis Tag 100 war in beiden Behandlungsgruppen gleich ( $p=0,4788$ ).

Abbildung 19: Mortalität bis Tag 100

Patient(in) lebt am Tag 100?	Alle Patienten n=100		Dipeptamin n=53		Kontrolle n=46	
	n	%	n	%	n	%
Ja	71	89,9	35	87,5	36	92,3
Nein	8	10,1	5	12,5	3	7,7

Auch in den Subgruppenanalysen nach Risikogruppen gab es keinen Unterschied (Hochrisikopatienten  $p=0,04$ , Niedrigrisikopatienten  $p=0,29$ ).

Abbildung 20: Mortalität bis Tag 100 (Subgruppenanalyse)

Patient(in) lebt an Tag 100?	Alle Patienten, n=79				Dipeptamin, n=40				Kontrolle, n=39			
	Hochrisiko- patienten		Niedrig- risiko- patienten		Hochrisiko- patienten		Niedrig- risiko- patienten		Hochrisiko- patienten		Niedrig- risiko- patienten	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Ja	32	82,1	39	97,5	17	81	18	94,7	15	83,3	21	100
Nein	7	17,9	1	2,5	4	19	1	5,3	3	16,7		

Die Todesursachen der Patienten waren ganz unterschiedlich. Auffällig war lediglich, dass 2 Patienten aus der Kontrollgruppe an einer VOD als Haupttodesursachen verstorben sind, während aus der Dipeptamingruppe keiner an dieser Komplikation verstarb. Umgekehrt war es so, dass an einer akuten GvHD als Haupttodesursache nur Patienten aus der Dipeptamingruppe verstarben. In beiden Fällen ist die Gesamtzahl jedoch so gering, dass eine signifikante Aussage nicht gemacht werden kann.

## 5. Schleimhautintegrität und Darmfunktion

Die Mundschleimhautintegrität wurde in unserer Studie anhand eines von uns entwickelten Scores quantifiziert (siehe Material und Methodik, S. 36).

In der Auswertung dieser Daten ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen. Weder bei der Anzahl der Tage mit positivem Score, noch beim minimalen, mittleren oder maximalen Score, gab es Signifikanzen.

Vom Trend her hatten die Hochrisikopatienten in der Behandlungsgruppe eher mehr mediane Mukosistage als die Gesamtheit alle Patienten, während die

Zahl der Mukosistage bei den Niedrigrisikopatienten in der Behandlungsgruppe im Median eher geringer war als in der Kontrollgruppe.

Abbildung 21: Anzahl der Tage mit einem positiven Score für Dermatomukositis

Anzahl der Tage mit einem pos. Score für Dermatomukositis	arithm. Mittelwert	Standardabweichung	Minimum	1. Quartil	Median	3. Quartil	Maximum	n
<b>Alle Patienten, n=79</b>								
Total	19,7	11,6	0	13	18	23	82	79
Hochrisikopatienten	22,4	10,2	5	17	20	25	60	39
Niedrigrisikopatienten	17,1	12,4	0	12	16	21,5	82	40
<b>Dipeptamin, n=40</b>								
Total	19,4	10,4	0	13,5	20	23	60	40
Hochrisikopatienten	24,2	10,5	12	19	23	26	60	21
Niedrigrisikopatienten	13,9	7,5	0	8	14	20	26	19
<b>Kontrolle, n=39</b>								
Total	20,1	12,8	5	13	18	22	82	39
Hochrisikopatienten	20,3	9,6	5	15	18	24	47	18
Niedrigrisikopatienten	19,9	15,2	6	13	16	22	82	21

Abbildung 22: Maximaler Score DMS

<b>Maximaler Score DMS</b>	arithm. Mittelwert	Standardabweichung	Minimum	1. Quartil	Median	3. Quartil	Maximum	n
<b>Alle Patienten, n=79</b>								
Total	8,4	1,3	4	8	9	9	10	79
Hochrisikopatienten	8,7	1,1	6	8	9	10	10	39
Niedrigrisikopatienten	8	1,4	4	7	8	9	10	40
<b>Dipeptamin, n=40</b>								
Total	8,3	1,5	4	7,5	9	9	10	40
Hochrisikopatienten	8,9	1,1	6	8	9	10	10	21
Niedrigrisikopatienten	7,6	1,6	4	6	8	9	10	19
<b>Kontrolle, n=39</b>								
Total	8,4	1,1	6	8	9	9	10	39
Hochrisikopatienten	8,5	1,2	7	7	9	9	10	18
Niedrigrisikopatienten	8,4	1,1	6	8	8	9	10	21

Abbildung 23: Minimaler Score DMS

Minimaler Score DMS	arithm. Mittelwert	Standardabweichung	Minimum	1. Quartil	Median	3. Quartil	Maximum	n
<b>Alle Patienten, n=79</b>								
Total	5,3	0,5	4	5	5	6	6	79
Hochrisikopatienten	5,2	0,4	5	5	5	5	6	39
Niedrigrisikopatienten	5,4	0,5	4	5	5	6	6	40
<b>Dipeptamin, n=40</b>								
Total	5,3	0,5	4	5	5	6	6	40
Hochrisikopatienten	5,2	0,4	5	5	5	5	6	21
Niedrigrisikopatienten	5,4	0,6	4	5	5	6	6	19
<b>Kontrolle, n=39</b>								
Total	5,3	0,5	5	5	5	6	6	39
Hochrisikopatienten	5,2	0,4	5	5	5	5	6	18
Niedrigrisikopatienten	5,4	0,5	5	5	5	6	6	21

Abbildung 24: Mittlerer Score DMS

Minimaler Score DMS	arithm. Mittelwert	Standardabweichung	Minimum	1. Quartil	Median	3. Quartil	Maximum	n
<b>Alle Patienten, n=79</b>								
Total	7,1	0,8	4	6,5	7,1	7,5	8,8	79
Hochrisikopatienten	7,3	0,8	5,5	6,7	7,2	7,9	8,8	39
Niedrigrisikopatienten	6,9	0,8	4	6,4	7	7,3	8,4	40
<b>Dipeptamin, n=40</b>								
Total	7	0,9	4	6,5	7,1	7,6	8,8	40
Hochrisikopatienten	7,4	0,8	6	7	7,3	7,8	8,8	21
Niedrigrisikopatienten	6,7	0,9	4	6	6,8	7,3	8,1	19
<b>Kontrolle, n=39</b>								
Total	7,1	0,7	5,5	6,4	7	7,4	8,6	39
Hochrisikopatienten	7,1	0,9	5,5	6,4	6,9	7,9	8,6	18
Niedrigrisikopatienten	7	0,6	6	6,8	7	7,4	8,4	21

Bei den Tagen mit i.v. Schmerzmedikation war der gleiche Trend zu beobachten wie bei den Mukosistagen: Während die Zugabe von Dipeptamin den Schmerzmittelbedarf bei Niedrigrisikopatienten zu verringern schien, lag der Schmerzmittelbedarf der Hochrisikopatienten unter Dipeptamin eher über dem Median der Kontrollgruppe.

Abbildung 25: Anzahl Tage mit i.v. Schmerzmedikation

Anzahl Tage mit i.v. Schmerzmedikation	arithm. Mittelwert	Standardabweichung	Minimum	1. Quartil	Median	3. Quartil	Maximum	n
<b>Alle Patienten, n=79</b>								
Total	16,8	8,9	0	12	16	20	60	79
Hochrisikopatienten	19,5	9,7	4	14	18	22	60	39
Niedrigrisikopatienten	14,1	7,3	0	10,5	13,5	18	43	40
<b>Dipeptamin, n=40</b>								
Total	16,7	9,8	0	11,5	16,5	20,5	60	40
Hochrisikopatienten	21,2	10,4	10	16	20	24	60	21
Niedrigrisikopatienten	11,6	6,2	0	6	12	17	23	19
<b>Kontrolle, n=39</b>								
Total	16,8	8	8	12	15	20	43	39
Hochrisikopatienten	17,4	8,5	8,5	12	16,5	20	43	18
Niedrigrisikopatienten	16,3	7,7	7,7	12	14	20	43	21

Ebenfalls durch einen Score bewertet wurde die Integrität des Gastrointestinaltraktes. Hier zeigte sich in der Anzahl der Tage mit einem positiven Score ein signifikanter Unterschied beim Vergleich der Hochrisikopatienten aus der Dipeptamingruppe und aus der Kontrollgruppe. Die Hochrisikopatienten der Dipeptamingruppe hatten signifikant mehr Tage einen positiven Score (Hochrisikopatienten,  $p=0,038$ ) für den unteren Gastrointestinaltrakt als die Hochrisikopatienten aus der Kontrollgruppe. Tendenziell war es bei den Niedrigrisikopatienten erneut umgekehrt. Die Auswertung des maximalen Scores, des minimalen Scores und des mittleren Scores ergab dann aber wieder keine Unterschiede zwischen den Gruppen, obwohl der Trend beim mittleren Score in eine ähnliche Richtung ging wie bei den bisher analysierten Parametern.

Abbildung 26: Anzahl Tage mit einem positiven Score für den unteren Gastrointestinaltrakt

Anzahl Tage mit einem pos. Score für den unteren Gastrointestinaltrakt	arithm. Mittelwert	Standardabweichung	Minimum	1. Quartil	Median	3. Quartil	Maximum	n
<b>Alle Patienten, n=79</b>								
Total	12,9	15	0	2	6	19	59	79
Hochrisikopatienten	13,6	12,7	0	4	8	19	45	39
Niedrigrisikopatienten	12,4	17	0	0,5	5,5	14	59	40
<b>Dipeptamin, n=40</b>								
Total	13,3	14	0	2,5	6,5	23,5	45	40
Hochrisikopatienten	17,9	14,1	0	6	14	27	45	21
Niedrigrisikopatienten	8,3	12,3	0	1	5	8	43	19
<b>Kontrolle, n=39</b>								
Total	12,6	16,1	0	2	6	15	59	39
Hochrisikopatienten	8,6	8,9	0	4	6	11	38	18
Niedrigrisikopatienten	16	20	0	0	8	21	59	21

Abbildung 27: Maximaler Score unterer GI

Maximaler Score unterer GI	arithm. Mittelwert	Standardabweichung	Minimum	1. Quartil	Median	3. Quartil	Maximum	n
<b>Alle Patienten, n=79</b>								
Total	2,9	2,2	0	1	3	5	8	79
Hochrisikopatienten	3,3	2,8	0	2	3	4	7	39
Niedrigrisikopatienten	2,7	2,4	0	0,5	2	5	8	40
<b>Dipeptamin, n=40</b>								
Total	2,8	2,1	0	1	3	4,5	8	40
Hochrisikopatienten	3,4	1,9	0	2	3	5	7	21
Niedrigrisikopatienten	2,2	2,1	0	1	1	33	8	19
<b>Kontrolle, n=39</b>								
Total	3,1	2,3	0	1	3	5	8	39
Hochrisikopatienten	3,1	2,8	0	2	3	4	7	18
Niedrigrisikopatienten	3,1	2,6	0	0	3	5	8	21

Abbildung 28: Minimaler Score unterer GI

Minimaler Score unterer GI	arithm. Mittelwert	Standardabweichung	Minimum	1. Quartil	Median	3. Quartil	Maximum	n
<b>Alle Patienten, n=79</b>								
Total	1,1	0,6	0	1	1	1	3	79
Hochrisikopatienten	1,3	0,6	0	1	1	2	3	39
Niedrigrisikopatienten	0,9	0,6	0	0,5	1	1	2	40
<b>Dipeptamin, n=40</b>								
Total	1,1	0,6	0	1	1	1	2	40
Hochrisikopatienten	1,2	0,5	0	1	1	2	2	21
Niedrigrisikopatienten	0,9	0,6	0	1	1	1	2	19
<b>Kontrolle, n=39</b>								
Total	1	0,7	0	1	1	1	3	39
Hochrisikopatienten	1,3	0,8	0	1	1	1	3	18
Niedrigrisikopatienten	0,8	0,6	0	0	1	1	2	21

Abbildung 29: Mittlerer Score unterer GI

Mittlerer Score unterer GI	arithm. Mittelwert	Standardabweichung	Minimum	1. Quartil	Median	3. Quartil	Maximum	n
<b>Alle Patienten, n=79</b>								
Total	1,8	1,1	0	1	1,8	2,6	6,4	79
Hochrisikopatienten	2,1	1,1	0	1,5	2	2,8	6,4	39
Niedrigrisikopatienten	1,4	1	0	0,5	1,3	2,2	3,5	40
<b>Dipeptamin, n=40</b>								
Total	1,7	1	0	1	1,7	2,6	3,9	40
Hochrisikopatienten	2,2	0,9	0	1,8	2,1	2,8	3,9	21
Niedrigrisikopatienten	1,2	0,9	0	1	1	1,6	2,8	19
<b>Kontrolle, n=39</b>								
Total	1,8	1,3	0	1	1,8	2,6	6,4	39
Hochrisikopatienten	2,1	1,4	0	1,4	1,8	2,7	6,4	18
Niedrigrisikopatienten	1,5	1,2	0	0	1,7	2,5	3,5	21

## 6. Inzidenz und Schwere der GvHD

Die Auswertung des Scores für die GvHD ergab das gleiche Phänomen wie die Auswertung des Scores für den Gastrointestinaltrakt. Die Hochrisikopatienten der Dipeptamingruppe hatten im Median signifikant mehr Tage mit einem positiven Score für die GvHD vorzuweisen als die Hochrisikopatienten der Kontrollgruppe (Hochrisikopatienten,  $p=0,024$ ). Bei den Niedrigrisikopatienten war der Unterschied hier nur marginal.

Allerdings ließ sich bei der GvHD ein zusätzlicher Trend nachweisen:

Die Hochrisikopatienten der Dipeptamingruppe hatten im Vergleich der maximalen Scores eine stärkere Ausprägung der GvHD ( $p=0,0830$ ) als die Patienten der Kontrollgruppe. Der Prozentsatz von Patienten mit behand-

lungsbedürftiger GvHD  $\geq$  °II betrug in der Dipeptamingruppe 62% im Vergleich zu 39% in der Kontrollgruppe. Dies kam durch 5 zusätzliche Patienten (24%) mit schwerer GvHD °III in der Dipeptamingruppe zustande.

Im Vergleich der minimalen und mittleren Scores gab es keine signifikanten Unterschiede.

Abbildung 30: Anzahl der Tage mit einem Score für GvHD während des stat. Aufenthalts

Anzahl der Tage mit einem Score für GvHD während des stat. Aufenthalts	arithm. Mittelwert	Standardabweichung	Minimum	1. Quartil	Median	3. Quartil	Maximum	n
<b>Alle Patienten, n=79</b>								
Total	13,7	15,8	0	0	8	26	73	79
Hochrisikopatienten	16,4	13,9	0	7	11	28	56	39
Niedrigrisikopatienten	11,1	17,1	0	0	3,5	13	73	40
<b>Dipeptamin, n=40</b>								
Total	14,9	13,1	0	1	12,5	26,5	47	40
Hochrisikopatienten	20	12,2	0	11	19	28	47	21
Niedrigrisikopatienten	9,2	11,9	0	0	2	14	35	19
<b>Kontrolle, n=39</b>								
Total	12,4	18,2	0	0	6	11	73	39
Hochrisikopatienten	12,1	14,9	0	2	7,5	11	56	18
Niedrigrisikopatienten	12,8	20,9	0	0	4	11	73	21

Abbildung 31: Ausprägung des GvHD Scores

Aus- prägung des GvHD Scores	Alle Patienten, n=79				Dipeptamin, n=40				Kontrolle, n=39			
	Hochrisiko- patienten		Niedrig- risiko- patienten		Hochrisiko- patienten		Niedrig- risiko- patienten		Hochrisiko- patienten		Niedrig- risiko- patienten	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Pat. mit Angaben	39	100	40	100	21	100	19	100	18	100	21	100
Maximaler Score	39	100	40	100	21	100	19	100	18	100	21	100
Grad 0	5	12,8	17	42,5	1	4,8	9	47,4	4	22,2	8	38,1
Grad I	14	35,9	16	40	7	33,3	8	42,1	7	38,9	8	38,1
Grad II	15	38,5	4	10	8	38,1	2	10,5	7	38,9	2	9,5
Grad III	5	12,8	2	5	5	23,8					2	9,5
Grad IV			1	2,5							1	4,8
Minimaler Score	39	100	40	100	21	100	19	100	18	100	21	100
Grad 0	5	12,8	17	42,5	1	4,8	9	47,4	4	22,2	8	38,1
Grad I	32	82,1	23	57,5	19	90,5	10	52,6	13	72,2	13	61,9
Grad II	2	5,1			1	4,8			1	5,6		
Mittlerer Score	39	100	40	100	21	100	19	100	18	100	21	100
Grad 0	5	12,8	17	42,5	1	4,8	9	47,4	4	22,2	8	38,1
Grad I	29	74,4	19	47,5	16	100	9	47,4	13	72,2	10	47,6
Grad II	5	12,8	3	7,5	4	4,8	1	5,3	1	5,6	2	9,5
Grad III			1	2,5							1	4,8

## 7. VOD-Inzidenz

Das Auftreten einer VOD und der Schweregrad der VOD wurden mit dem Score nach McDonald dokumentiert und bewertet. Zwischen den Behandlungsgruppen gab es jedoch weder ein Unterschied in der Inzidenz der VOD noch in ihrer Ausprägung.

Abbildung 32: Schweregrad der VOD nach McDonald

Schweregrad der VOD nach McDonald	Alle Patienten, n=79				Dipeptamin, n=40				Kontrolle, n=39			
	Hochrisikopatienten		Niedrigrisikopatienten		Hochrisikopatienten		Niedrigrisikopatienten		Hochrisikopatienten		Niedrigrisikopatienten	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Keine Angaben	1	2,6							1	5,6		
Keine VOD	37	94,4	38	95	21	100	18	94,7	16	88,9	20	95,2
Mittelschwere VOD	1	2,6	2	5			1	5,3				
Schwere VOD									1	5,6	1	4,8

Abbildung 33: Schweregrad der VOD nach McDonald

Schweregrad der VOD nach McDonald	Alle Patienten n=100		Dipeptamin n=53		Kontrolle n=46	
	n	%	n	%	n	%
Keine Angaben	1	1,3			1	2,6
Keine VOD	75	94,9	39	97,5	36	92,3
Mittelschwere VOD	3	3,8	1	2,5		
Schwere VOD					2	5,1

## 8. Inzidenz und Schweregrad der Mikroangiopathischen Hämolytischen Anämie

Die Beurteilung der MAHA erfolgte nach Ziegler. Wie bei der VOD gab es auch hier bei kleinen Fallzahlen keinen signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen in der Inzidenz und dem Schweregrad der Erkrankung.

Es fällt lediglich auf, dass beide Patienten mit einer MAHA °II in der Dipeptamingruppe waren. Insgesamt hatten 3 Patienten in der Dipeptamingruppe eine MAHA  $\geq$  °I und ein Patient in der Kontrollgruppe ( $p=0,095$  für Hochrisikopatienten,  $p=0,94$  für Niedrigrisikopatienten).

Abbildung 34: MAHA

MAHA	Alle Patienten, n=79				Dipeptamin, n=40				Kontrolle, n=39			
	Hochrisiko-patienten		Niedrig-risiko-patienten		Hochrisiko-patienten		Niedrig-risiko-patienten		Hochrisiko-patienten		Niedrig-risiko-patienten	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Pat. mit Angaben	39	100	40	100	21	100	19	100	18	100	21	100
Maximaler Score	39	100	40	100	21	100	19	100	18	100	21	100
Grad 0	36	92,3	38	95	18	85,7	18	94,7	18	100	20	95,2
Grad 1	1	2,6	1	2,5	1	4,8					1	4,8
Grad 2	2	5,1	1	2,5	2	9,5	1	5,3				
Minimaler Score	39	100	40	100	21	100	19	100	18	100	21	100
Grad 0	36	92,3	38	95	18	85,7	18	94,7	18	100	20	95,2
Grad 1	3	7,7	2	5	3	14,3	1	5,3			1	4,8
Mittlerer Score	39	100	40	100	21	100	19	100	18	100	21	100
Grad 0	36	92,3	38	95	18	85,7	18	94,7	18	100	20	95,2
Grad 1	1	2,6	2	5	1	4,8	1	5,3			1	4,8
Grad 2	2	5,1			2	9,5						

## 9. Zeitpunkt des Takes (Engraftment)

Nach Analyse der Daten zeigte sich kein signifikanter Unterschied in der Anzahl der Tage nach Stammzelltransplantation bis zum Take.

Abbildung 35: Erster von 3 aufeinanderfolgenden Tagen nach KMT mit Gran > 500

Erster von 3 aufeinanderfolgenden Tagen nach KMT mit Gran > 500	arithm. Mittelwert	Standardabweichung	Minimum	1. Quartil	Median	3. Quartil	Maximum	n
<b>Alle Patienten, n=79</b>								
Total	18,3	5,5	11	15	17	21	43	79
Hochrisikopatienten	17,7	7	11	12	16	21	43	39
Niedrigrisikopatienten	18,9	3,6	12	16	18	22	27	40
<b>Dipeptamin, n=40</b>								
Total	17,3	4,1	11	14	17	21	26	40
Hochrisikopatienten	17,3	4,9	11	13	17	21	26	21
Niedrigrisikopatienten	17,3	3,2	12	15	16,5	20	23	19
<b>Kontrolle, n=39</b>								
Total	19,4	6,6	12	16	18	21	43	39
Hochrisikopatienten	18,2	9,3	12	12	16	17,5	43	18
Niedrigrisikopatienten	20,2	3,4	13	18	21	23	27	21

## IV. DISKUSSION

Seit Einführung der hämatologischen Stammzelltransplantation zur Behandlung von malignen hämatologischen Erkrankungen vor 40 Jahren erkannte man, dass diese eine lebensrettende Therapie für viele Patienten sein kann. Allerdings verursachen die zytotoxischen Konditionierungsregime, die GvHD und weitere Komplikationen eine signifikante Morbidität und Mortalität.

Die toxischen Auswirkungen auf sich schnell teilende Zellen im Gastrointestinaltrakt bewirken oft eine Enteritis, schmerzhafte Mukositis, orale Ulzerationen, verminderte orale Nahrungsaufnahme, Übelkeit, Erbrechen und Durchfall.

Unabhängig vom Ernährungszustand der Patienten vor Transplantation benötigen die meisten Kranken eine parenterale Ernährung, um der Unterernährung entgegen zu wirken. Weisford und Mitarbeiter zeigten eine verbesserte Überlebensrate bei Erwachsenen und Kindern, die autologen und allogenen Transplantationen unterzogen wurden und zur Unterstützung parenterale Ernährung erhalten hatten. Die parenterale Ernährung als Standardtherapie hielt Einzug in die Transplantationsmedizin.

### 1. Dipeptaminsubstitution in Stresssituationen

Aufgrund seiner Instabilität im sauren Milieu war Glutamin lange Jahre nicht Bestandteil von Aminosäurelösungen.

Nachdem ein Glutamin-Dimer entwickelt wurde, welches es erstmals ermöglichte, Glutamin in der parenteralen Ernährung einzusetzen, konnten viele klinische Studien außerhalb der Transplantationsmedizin die wichtige Rolle von Glutamin in der parenteralen Ernährung zeigen. Besonders untersucht wurde der Einfluss von Glutamin bei Patienten, die besonderen Belastungen

ausgesetzt wurden, wie z.B. nach operativen Eingriffen, Aufenthalt auf Intensivstationen, Sepsis, schwerem Trauma usw.

Novak und Mitarbeiter konnten 2002 in einer Metaanalyse von 550 Abstracts und Artikeln aufweisen, dass bei operativ behandelten Patienten die Glutaminsupplementierung eine Reduktion der Dauer des Krankenhausaufenthaltes und der durch Infekte verursachten Komplikationen zur Folge hat, ohne jedoch die Mortalität wesentlich zu beeinflussen.

Die Subgruppenanalyse innerhalb dieser Untersuchung ergab einen interessanten Trend: Bei den so genannten „kritisch kranken Patienten“ stand die Glutaminsupplementierung in direktem Zusammenhang mit einer reduzierten Rate an Komplikationen und einer verringerten Mortalitätsrate. Also bei jenen Patienten, die während des Krankenhausaufenthaltes durch die Schwere der Verletzung oder durch Komplikationen unter maximalen Stress gesetzt wurden. Am deutlichsten waren diese Effekte bei den Patienten zu beobachten, die Glutamin in der zulässigen Maximaldosis erhalten hatten.

Richard D. Griffiths und Mitarbeiter veröffentlichten 2002 eine prospektive, randomisierte, doppelblinde Studie mit 84 Patienten auf einer Intensivstation. Die Daten dieser Studie weisen darauf hin, dass die Supplementierung von Glutamin (Dipeptamin<sup>®</sup>) bei Patienten mit nosokomialen Infektionen auf Intensivstationen zwar nicht zu einer Verringerung der Wahrscheinlichkeit führt, eine solche Infektion zu erwerben, aber es verringert das Risiko, an einer solchen zu versterben. Eine Gruppe erhielt eine mit Dipeptamin versetzte parenterale Ernährung, die andere eine isonitrogene, isokalorische Standardernährung ohne Dipeptamin. Die verbesserte Überlebensrate nach 6 Monaten in der Dipeptamingruppe war zurückzuführen auf eine verringerte Zahl von Organversagen während des Aufenthaltes auf der Intensivstation.

Van der Hulst und Mitarbeiter untersuchten 1993 den Effekt von Glutamin auf die Integrität der Mukosa des Dünndarms nach operativen Eingriffen. Zwanzig Patienten wurden randomisiert und in zwei Gruppen geteilt. Beide Gruppen

erhielten eine isokalorische und isonitrogene parenterale Ernährung für 10 bis 14 Tage. Zehn Patienten wurden mit der Ernährung Dipeptamin in einer Dosis von 0,23 g/kg KG pro Tag zugeführt. Es wurden vor Beginn der Therapie und nach Abschluss der Therapie sowohl gastroscopische Biopsien aus dem Bereich der Papille genommen, als auch der Lactulose-Mannitol-Permeabilitätstest durchgeführt. Bei der Auswertung der Daten zeigte sich eine unveränderte Höhe der Zotten in der Dipeptamingruppe, während es in der Kontrollgruppe zu einer Zottenatrophie gekommen war. Ob die Reduktion in der Zottenhöhe jedoch zu einer höheren Permeabilität führt und somit zu einer vermehrten Translokation von Keimen, bleibt fraglich, da auch in dieser Studie im Zuckerpermeabilitätstest keine signifikanten Unterschiede auftraten und somit trotz der Zottenatrophie kein Unterschied in der Permeabilität.

Wenig später wurden die ersten Studien veröffentlicht, in denen Glutamin-Alanin im Zusammenhang mit der Stammzelltransplantation untersucht wurde.

Die Stammzelltransplantation stellt auf Grund des klinischen Verlaufes ein perfektes Beispiel für Stresssituationen dar, in denen der menschliche Organismus, vorangehenden Studien zu Folge, einen erhöhten Bedarf an Dipeptamin hat. Die hohe Belastung für den menschlichen Organismus gründet sich auf verschiedene Faktoren. Zum einen kommt es als unerwünschte Folge der Konditionierungstherapie zu einer ausgeprägten Schädigung der Mukosa des gesamten Gastrointestinaltraktes. Diese Schädigung der Mukosa bedeutet eine Störung der Barrierefunktion des Gastrointestinaltraktes. Gleichzeitig bewirkt die Konditionierung eine profunde Suppression sowohl der unspezifischen als auch der spezifischen zellulären Immunität. Beides zusammen, Störung der mukosalen Barrierefunktion und schwere Immunsuppression, machen SZT-Patienten hochgradig infektanfällig.

Ein weiterer Faktor für die hohe Belastung der Patienten ist das mögliche Auftreten einer GvHD, die nicht nur abhängig ist vom Grad der Histokompati-

bilität zwischen Spender und Empfänger, sondern auch von der Toxizität der Konditionierung.

Hinzu kommt abschließend noch die durch die Konditionierung bedingte Schädigung des Endothels, die vermutlich verantwortlich ist für das Auftreten zweier für die Stammzelltransplantation typische Erkrankungen: die MAHA und die VOD (Bearnann 1995).

Die erste Studie, die dann diese verschiedenen Aspekte untersuchte, wurde von Ziegler und Mitarbeiter 1992 veröffentlicht.

In einer Doppelblindstudie untersuchte er die Wirkung von 0,57 g/kg KG/Tag Glutamin, parenteral verabreicht bei Erwachsenen mit malignen Erkrankungen, die sich einer allogenen SZT unterzogen. Es befanden sich 24 Patienten in der Gruppe, die mit Glutamin versorgt wurde und 21 in der Kontrollgruppe. Die verabreichte Kontrollsubstanz war eine glutaminfreie, standardisierte, isokalorische und isonitrogene Lösung. Mit der Gabe des Glutamins wurde in dieser Studie am 1. Tag nach der Transplantation begonnen. Sein Ziel war es zu untersuchen, ob die Patienten, die mit Glutamin behandelt wurden, eine verbesserte Stickstoffbilanz hatten und eine verminderte Krankenhausmorbidity aufwiesen, verglichen mit Patienten, die eine parenterale Ernährung nach Standard erhielten. Ziegler schloss nach den Daten dieser Studie auf eine verbesserte Stickstoffbilanz, ein signifikant kürzerer Krankenhausaufenthalt, weniger positive Blutkulturen, Rachenabstriche und positive Stuhlkulturen unter Glutaminsupplementierung. Ebenso waren klinische Infektionen in der Gruppe der Patienten, die Dipeptamin erhalten hatten, weniger häufig. Auf Grund dieser Daten konnte also eine deutliche Reduktion der Stressreaktion für die Patienten gezeigt werden, die während der Transplantation Glutamin erhalten hatten.

Ebenso konnten die Autoren in der Dipeptamingruppe einen höheren Prozentsatz von Blutlymphozyten und eine höhere Anzahl an CD3<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup> und CD8<sup>+</sup> Lymphozyten belegen. In der Anzahl der Tage mit Gabe von Antibiotika, Auftreten von GvHD, Zeit bis zum Engraftment, Mukositis score und maximaler

Temperatur gab es in dieser Studie keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen.

Andere Studien kamen zu teilweise ähnlichen, aber auch unterschiedlichen Ergebnissen.

Schloerb, Amare und Mitarbeiter publizierten 1993 eine Studie mit 29 erwachsenen Patienten, von denen 15 autolog und 14 allogene transplantiert wurden. Nicht alle eingeschlossenen Patienten wurden wegen einer leukämischen Erkrankung transplantiert. Zwei Patienten wurden wegen eines Brustkrebses und ein Patient wegen eines Seminoms autolog transplantiert. Schloerb selbst verwies in der Diskussion seiner Studie darauf, dass durch den Einschluss von Patienten mit anderen Grunderkrankungen die Ergebnisse möglicherweise verfälscht bzw. verschleiert wurden.

Sie konnten zeigen, dass Patienten ohne Glutamin häufiger positive Blutkulturen aufwiesen als jene mit Glutamin in der parenteralen Ernährung. Ebenso kam es bei den Patienten mit Glutamin zu einer kürzeren Verweildauer im Krankenhaus. Bei anderen Parametern – klinische Infektionen, Antibiotikage, Fiebertage, Mukositis-Score und Zeit bis zum Engraftment - konnten in dieser Studie keine Unterschiede ausgemacht werden.

Pytlík und Mitarbeiter (2002) untersuchten 40 Patienten, die einer autologen Stammzelltransplantation unterzogen werden sollten. Die Grunderkrankung spielte keine Rolle als Einschlusskriterium, so dass ein sehr heterogenes Kollektiv entstand. Einundzwanzig Patienten erhielten 20 g i.v. Glutamin am Tag, 19 Patienten erhielten eine standardisierte, glutaminfreie, parenterale Ernährung.

Bei den Patienten, die innerhalb dieser Studie Glutamin erhalten hatten, kam es zu einer signifikant geringeren Anzahl an Tagen mit Durchfall. Andere klinisch messbare Vorteile konnten nicht festgestellt werden.

Erstaunlicherweise wurde klar, dass die Patienten, die Glutamin erhalten hatten, insgesamt eine tendenziell schwerere Mukositis entwickelten als die Patienten ohne Dipeptamin. Wahrscheinlich verursacht durch die schwerere Mukositis hatten die Patienten mit Glutamin ebenso einen längeren Bedarf an Opioiden.

Bei den zusätzlich noch untersuchten Parametern wie z.B. klinische Infektionen, Tage mit Fieber, positive Blutkulturen, Take, Dauer des Krankenhausaufenthaltes ließen sich zwischen den beiden Gruppen keine signifikanten Unterschiede feststellen. Welche Bedeutung die Tatsache hat, dass in dieser Studie 13 Patienten ein Rezidiv hatten, wobei 10 aus der Dipeptamingruppe stammten, muss offen bleiben.

Zusätzliche Variablen wurden in dieses Gebiet eingeführt, als man begann, Glutamin nicht nur auf dem parenteralen Weg zu geben, sondern auch den enteralen Weg zu wählen. Die Idee, die hinter diesem Therapieschema stand, war, dass Glutamin der wesentliche Energieträger für die Enterozyten und für die lymphatischen Zellen des Gastrointestinaltraktes ist und wahrscheinlich direkt von den Enterozyten aus dem Lumen aufgenommen wird, um als Energieträger verwendet zu werden (Windmueller et al. 1980 und 1982).

Anderson und Mitarbeiter (1998) gaben in ihrer Studie eine Dosis von 4,0 g/m<sup>2</sup>/Tag Glutamin bei 106 allogenen und 87 autologen transplantierten Patienten. Autologen transplantierten Patienten, die oral Glutamin erhalten hatten, hatten weniger Mundschmerz und weniger Bedarf an Opiaten. Verwandt allogenen transplantierten Patienten, die Glutamin erhalten hatten, hatten einen höheren und längeren Bedarf an Opiaten, während sich bei nicht verwandten transplantierten Patienten mit Glutamin kein Unterschied im Schmerzmittelbedarf zeigte.

Nach Zusammenfassung der Gruppen zeigte sich nach 28 Tagen bei der Gruppe der Patienten mit Glutamin eine bessere Überlebensrate verglichen mit der ohne Glutamin in der Ernährung. Allerdings war dieser Vorteil 100

Tage nach Transplantation nicht mehr signifikant. Bei weiteren untersuchten Parametern wie Tage im Krankenhaus, Bedarf an Antibiotika, akuter oder chronischer GvHD ergaben sich keine Unterschiede.

Weitere Studien, in denen der orale Applikationsweg bei autologen und allo-genen Transplantationen untersucht wurde, konnten keine statistisch relevanten Unterschiede belegen, mit Blick auf die Anzahl der Tage mit parenteraler Ernährung, Dauer des Krankenhausaufenthaltes, Anzahl der Tage mit Mukositis sowie maximalem Score der Mukositis, und Anzahl der Tage mit Durchfall bzw. Schwere des Durchfalls (Coghlin Dickson et al. 2000).

Als man schließlich versuchte, die Gabe von oralem und enteralem Glutamin zu kombinieren, ließen sich auch hier keine Unterschiede in der Dauer des Krankenhausaufenthaltes, Tagen mit parenteraler Ernährung, Tag des Takes, Mukositis oder Score für den unteren Gastrointestinaltrakt aufzeigen (Schloerb et al. 1999).

In einer Metaanalyse von Arfons aus dem Jahre 2005, in der alle englischsprachigen Veröffentlichungen zwischen 1980 und 2004 enthalten waren, die allein oder in Kombination folgende Stichworte beinhalteten: Glutamin, parenterale Ernährung, HSCT, Lipide, wurde der Nutzen von parenteraler Ernährung während der Stammzelltransplantation untersucht. Die Autoren kamen aufgrund der Datenlage zu dem Schluss, dass die parenterale Ernährung nicht als Routinetherapie genutzt werden sollte, sondern nur für die Patienten eingesetzt werden sollte, die eine enterale Ernährung nicht tolerieren.

Wichtiger in diesem Zusammenhang erscheint jedoch, dass die Patienten, die im Rahmen der Transplantation Methotrexat erhalten hatten, u.a. eine höhere Morbidität und Mortalität mit Glutamin aufwiesen als ohne Glutamin.

## **2. Glutaminsupplementierung bei der allogenen Knochenmark/ Stammzelltransplantation (SZT): eigenes Studienkonzept**

In Anlehnung an diese und noch weiteren Studien haben wir versucht, die Einflüsse von Glutamin in der parenteralen Ernährung während der allogenen Knochenmarktransplantation zu untersuchen. Unser Anliegen war es, verschiedene Kritikpunkte der vorangegangenen Studien nicht zu wiederholen, um aussagefähigere Ergebnisse zu erhalten.

Alle vorangegangenen Studien beinhalteten Patienten, die nicht nur allogene, sondern auch autolog transplantiert wurden. Allein wegen des deutlich unterschiedlichen Risikoprofils der beiden Transplantationsmethoden ergeben sich erhebliche Zweifel bezüglich der Vergleichbarkeit von Ergebnissen. In die eigene Studie wurden daher nur allogene transplantierte Patienten eingeschlossen. Bei der Auswahl der Patienten für unsere Studie wurde ebenfalls darauf geachtet, ein relativ uniformes Patientengut zu erreichen. Es wurden daher nur Patienten mit malignen hämatologischen Systemerkrankungen eingeschlossen. Im Gegensatz hierzu waren bei Schloerb, Amare und Mitarbeiter (1993) Patienten dabei, die an einem soliden Tumor, an der Schwere Aplastischen Anämie (SAA), Fanconi Anämie, angeborenen Störungen des hämatopoietischen Systems oder Stoffwechselerkrankungen erkrankt waren.

Darüber hinaus wurde eine Einteilung unseres Kollektivs in Hochrisiko- und Niedrigrisikotransplantationen vorgenommen. Durch eine balancierte Randomisierung kamen zwei gut vergleichbare Gruppen zustande (insgesamt 72 Patienten, 34 Patienten in der Dipeptamingruppe und 38 in der Kontrollgruppe). Bei der Auswertung unserer Daten zeigte sich, dass mit der Berücksichtigung der Grunderkrankung und der Vortherapie und der daraus abgeleiteten Einteilung in die verschiedenen Risikogruppen tatsächlich wirksame Risiken erfasst wurden, da in der Hochrisikogruppe eine höhere Zahl von Todesfällen zu verzeichnen war. In keiner der anderen Studien war bis dahin eine solche Risikoeinteilung vorgenommen worden.

Ein weiterer Vorteil unserer Studie im Vergleich zu anderen Studien (Ziegler 1992, Schloerb and Amare 1993, Pytlik et al. 2002, usw.) ist die relativ hohe Anzahl an Patienten.

Im Hinblick auf den Applikationsweg des Dipeptamins entschieden wir uns für die parenterale Gabe von Glutamin, da dadurch die mit einer enteralen Gabe verbundenen Probleme ausgeschaltet werden konnten. Bei allen Studien nämlich, in denen Glutamin oral gegeben wurde, war es aufgrund mangelnder Compliance der Patienten zu Schwierigkeiten in der Dosierung des Glutamins und so durch die unterschiedlich verabreichten Dosen zu schwer vergleichbaren Ergebnissen gekommen.

Ein weiterer unserer Meinung nach entscheidender Vorteil unserer Studie im Vergleich zu den anderen ist der Zeitpunkt, an dem mit der Substitution des Dipeptamins begonnen wurde. Die Substituierung des Glutamins begann je nach Konditionierungsschema mit der Konditionierung zwischen Tag -9 und -7, nicht wie bei anderen Studie erst am Tage der Transplantation. Die Dosis des Glutamins wurde als kommerziell erhältliches Alanyl-Glutamin Dipeptid (Dipeptamin<sup>®</sup>), Hersteller: Fresenius AG; relativ hochdosiert und gewichtsadaptiert verabreicht: 20 g Alanyl-Glutamin entsprechen 8,2 g L-Alanin und 13,46 g L-Glutamin. Die Patienten erhielten 0,5 g Dipeptamin<sup>®</sup> pro Kilogramm Körpergewicht (entspricht 0,34 g/kg KG reinem Glutamin).

### **3. Eigene Ergebnisse**

#### *3.1 Ergebnisse zur Reduktion der Stressreaktion*

##### 3.1.1 Krankenhausverweildauer

Um eine Aussage zur Frage der Reduktion der Stressreaktion unter Glutaminsupplementierung machen zu können, wurden die Parameter untersucht, die auch schon in den Vorgängerstudien herangezogen worden waren. Durch dieses Vorgehen ist eine unmittelbare Vergleichbarkeit unserer Ergebnisse mit denen der Voruntersucher gewährleistet.

Ziegler und Mitarbeiter (1992) und Schloerb und Mitarbeiter konnten unter Glutaminsupplementierung eine Verkürzung der Krankenhausverweildauer zeigen. Anders bei den Studien von Anderson und Mitarbeiter (1998) und Pytlik und Mitarbeiter (2002), die keinen Unterschied zwischen der Therapie- und der Kontrollgruppe finden konnten. Unsere Daten belegen ebenfalls keinen Unterschied in der Verweildauer zwischen beiden Gruppen.

Wie es zu diesen unterschiedlichen Ergebnissen kommt, bleibt unklar. Allerdings fällt auf, dass die aktuelleren Studien eher unser Ergebnis zur Verweildauer wiedergeben und dass die Studien, die in den frühen 90er Jahren durchgeführt wurden, zu dem Ergebnis der kürzeren Verweildauer kamen. Seit den 90iger Jahren haben sich die Rahmenbedingungen in der Transplantationsmedizin deutlich verändert. Die Veränderungen reichen von äußeren Bedingungen wie der Abschaffung der Laminar Air Flow Einheiten, über insgesamt deutlich verkürzte Verweildauern bis zu neuen Substanzen und Therapieschemata. Nachdem über diese Begleitumstände in den Publikationen nicht detailliert berichtet wurde, müssen Erklärungsversuche Spekulation bleiben.

### 3.1.2 Anzahl positiver Blutkulturen

Als weiteren Surrogatmarker der Reduktion der Stressreaktion beschreiben Ziegler und Mitarbeiter in ihrer Veröffentlichung, dass es in der Behandlungsgruppe zu einer geringeren Zahl positiver Blutkulturen kam. Der postulierte Mechanismus für dieses Ergebnis ist die Erhaltung der Darmintegrität und die Vermeidung einer bakteriellen Translokation über den geschädigten Darm. In unserer Studie konnten wir in der Zahl der Bakteriämien keinen Unterschied zwischen beiden Therapiearmen beweisen. Einschränkend ist zu diesem Punkt zu sagen, dass die Gesamtzahl der positiven Blutkulturen in unserer Studie so gering war, dass man möglicherweise nicht von einem repräsentativen Ergebnis sprechen kann.

### 3.1.3 Mortalität am Tag 100

Alfons, Lazarus und Mitarbeiter schlossen aus ihrer Metaanalyse im Jahre 2005, dass die Kombination von Methotrexat und Glutaminsupplementierung bei transplantierten Patienten wegen erhöhter Mukositisraten und schlechterem Überleben nicht empfohlen werden könne.

Die Datenlage unserer Studie kann dies nicht bestätigen. Wir konnten keinen Unterschied im Überleben bis Tag 100 zwischen beiden Therapiearmen ausmachen. Der größte Teil der in unserer Studie eingeschlossenen Patienten hatte CSA und niedrigdosiertes MTX als GvHD-Prophylaxe erhalten. Vierunddreißig Patienten erhielten Dipeptamin und 38 kein Dipeptamin. Insgesamt kam es zu 8 Todesfällen innerhalb von 100 Tagen, 5 im Dipeptaminarm, 3 im Kontrollarm. Möglicherweise ist die Zahl der Ergebnisse in beiden Therapiearmen jedoch zu gering, um sichere Schlüsse ziehen zu können.

### 3.1.4 Schleimhautintegrität und Darmfunktion

Die Effekte von Glutamin auf die Mukositis werden immer noch sehr kontrovers diskutiert. Vorrangegangene Studien haben zunächst keinen positiven Effekt des Glutamins im Hinblick auf die Mukositis feststellen können (Schloerb et al. 1999, Ziegler et al. 1992). In einer neueren Studie aus dem

Jahre 1998 von Anderson und Mitarbeiter wurde ein Effekt auf die Mukositis im Sinne einer geringeren Häufigkeit des Auftretens und einem geringeren Bedarf an Opiaten beschrieben. In dieser Untersuchung war das Glutamin oral verabreicht worden, in einer relativ geringen Dosis.

Ein direkter Vergleich der Daten unserer Studie mit den Ergebnissen der Studie von Anderson und Mitarbeiter erscheint auf Grund der unterschiedlichen Applikationswege des Glutamins nicht sinnvoll, da bis heute nicht geklärt ist, ob das Glutamin seine vermutete schleimhautprotektive Funktion über den enteralen oder den parenteralen Weg entfaltet. In einer weiteren Studie aus dem Jahre 2003 konnten Picirello und Mitarbeiter, bei parenteraler Gabe von Glutamin, ebenfalls eine Reduktion des Dermat mukositis-Scores (DMS) nachweisen.

Anhand eines klinischen Scoringsystems, welches von uns entwickelt wurde, ließ sich unter den Bedingungen unserer Studie an der Gesamtpopulation kein Effekt der Dipeptaminsupplementierung auf die Schleimhautintegrität belegen. Bei der Betrachtung der Anzahl der Tage mit i.v. Schmerzmedikation als indirektem Marker für die Schwere der Mukositis ergab sich in der Gesamtgruppe der Dipeptamin- versus Kontrollpatienten ebenfalls kein Unterschied. Betrachtet man Niedrig- und Hochrisikopatienten jedoch getrennt, so ließ sich ein interessanter Trend beobachten, der innerhalb unserer Studie in verschiedenen Varianten immer wieder augenfällig wird: Während nämlich die Hochrisikopatienten in unserer Studie von der Glutamingabe anscheinend nicht profitierten, sondern im Gegenteil eher länger Schmerzmittel brauchten, scheinen die Niedrigrisikopatienten von der Gabe eher profitiert zu haben.

Abgesehen von ihrer Funktion als Resorptionsfläche für Nahrungsbestandteile erfüllt die Mukosa des Gastrointestinaltraktes eine weitere wesentliche Funktion. Sie bildet eine wichtige Barriere gegen Toxine und Bakterien, die sich im Lumen des Gastrointestinaltraktes befinden.

Um die Integrität der Darmmukosa zu beurteilen, war in unserer Studie zunächst ein Zucker-Permeabilitätstest vorgesehen. Nachdem dieser Test aus logistischen Gründen nicht durchführbar war, mussten wir uns auf Erhebung eines Scores für den unteren Gastrointestinaltrakt beschränken. Dieser lässt zwar keine ausreichenden Rückschlüsse auf die Schleimhautintegrität zu, warf aber in sofern interessante Aspekte auf, als sich bei der Analyse des unteren GI-Scores ein ähnliches Phänomen zeigte, wie wir es schon bei Schmerzmittelbedarf beobachtet hatten.

Die Hochrisikopatienten der Dipeptamingruppe hatten signifikant mehr Tage einen positiven Score (Hochrisikopatienten  $z = -2,01$   $p = 0,0381$ ) für den unteren Gastrointestinaltrakt als die Hochrisikopatienten aus der Kontrollgruppe. Es war also wieder zu beobachten, dass die Hochrisikopatienten offensichtlich von der Gabe des Glutamins nicht profitieren.

Auf Grund der vorangegangenen Studien hätte man eher erwartet, dass das Glutamin gerade bei Hochrisikopatienten seine schleimhautprotektiven Eigenschaften entfaltet und es so zu einem geringeren Score in der Glutamingruppe käme.

Wie sind diese beiden Ergebnisse zu erklären, dass Hochrisikopatienten sowohl bezüglich der Dermatomukositis und der Darmintegrität von einer Dipeptaminsupplementierung der parenteralen Ernährung keine Vorteile, sondern eher Nachteile hatten, während die Niedrigrisikopatienten von einer Gabe profitierten?

Definitionsgemäß hatten Hochrisikopatienten mehr Vortherapien oder eine intensivere Konditionierung erhalten als Niedrigrisikopatienten. Die toxischere Vorbehandlung bedeutete eine schwerere Schädigung der Mundschleimhaut und der Darmmukosa durch die verabreichten Zytostatika, möglicherweise ähnlich dem zuvor beobachteten Methotrexat-Effekt. Dies könnte also ein Milieu geschaffen haben, in dem das Dipeptamin zu einer weiteren Schädigung der Mundschleimhaut und der Darmmukosa beigetragen haben könnte.

### 3.1.5 Inzidenz und Schwere der GvHD (Transplantat-gegen-Wirt-Reaktion)

Bei der Auswertung des Gradings für die GvHD zeigte sich das gleiche Phänomen wie bei der Auswertung des Scores für den Gastrointestinaltrakt. Hochrisikopatienten der Dipeptamingruppe hatten an signifikant mehr Tagen einen positiven Score für die Darm-GvHD vorzuweisen als Hochrisikopatienten der Kontrollgruppe ( $p=0,0239$ ). Bei den Niedrigrisikopatienten zeigte sich hier kein Unterschied. Neben der Häufigkeit der Darm-GvHD ließ sich bei der Ausprägung, das heißt dem Schweregrad der Reaktion, ein Trend zu einer stärkeren Ausprägung ( $p=0,0830$ ) bei Hochrisikopatienten mit Glutamin beobachten. Im Vergleich der minimalen und mittleren Scores gab es keine signifikanten Unterschiede.

Warum kam es zu diesen Beobachtungen? Betrachtet man die bisher veröffentlichten Studien, hätte man erwartet, dass alle Patienten in der Stresssituation einer allogenen Stammzelltransplantation von der Glutamingabe profitierten. Denn über eine Reduktion der proinflammatorischen Zytokine im Gastrointestinaltrakt wäre ein positiver Effekt des Glutamins in allen Gruppen zu erwarten (Moise Coeffier et al. 2001).

Dem war ganz offensichtlich nicht so. Es scheint vielmehr so, dass es bestimmte Bedingungen gibt, in denen die Gabe von Glutamin auch hier eher schädlich als nützlich ist.

Glutamin ist auch das erste Substrat für sämtliche Zellen der Immunabwehr. Mehr Glutamin könnte damit mehr GvHD auslösen. Ferrara und Mitarbeiter (2006) beschreiben in ihrer Theorie zur Entstehung der GvHD einen entscheidenden Punkt, nachdem die Vorschädigung des Gewebes durch die Entwicklung eines proinflammatorischen Milieus eine entscheidende Rolle bei der weiteren Entwicklung der Immunreaktion spielt. Da wir davon ausgehen müssen, dass die Gewebeschädigung bei den Hochrisikopatienten ausgeprägter ist, kann diese Tatsache dazu geführt haben, dass das Dipeptamin in diesem Milieu mehr negative als positive Effekte hatte.

Jamie Ferraras Theorie zur Entstehung der GvHD gibt damit nicht nur Hinweise, warum es beim Schmerzmittelbedarf und beim Score für den unteren Gastrointestinaltrakt zu einem schlechteren Abschneiden der Hochrisikopatienten unter Glutamin gekommen ist. Sie lässt auch eine Erklärung für die Ergebnisse bezüglich des Schweregrades einer GvHD zu.

Ferrara beschreibt, dass der erste Schritt zur Entstehung einer GvHD bereits getan wird durch die Gewebeschädigung der Konditionierungsregime. D.h. es wird schon vor der eigentlichen Transplantation ein Milieu geschaffen, in dem das Immunsystem bereits in eine erhöhte „Alarmbereitschaft“ versetzt wird, abhängig von der Heftigkeit der Vortherapie und der Konditionierung. Die Intensität der Konditionierung ist wiederum abhängig von der Grunderkrankung, den eingesetzten Medikamenten und ggf. der Strahlendosis innerhalb des jeweiligen Konditionierungsschemas. Alle Faktoren, die in unserer Studie auch Einfluss auf die Einteilung in Niedrigrisiko- und Hochrisikopatienten genommen haben.

Hochdosischemotherapien und Bestrahlungen, typisch für viele Konditionierungsschemata, aktivieren die Antigen-präsentierenden Zellen des Empfängers. Diese sind ihrerseits entscheidend für die Stimulation der Spender-Lymphozyten, die mit dem Transplantat auf den Empfänger übertragen werden.

Wesentlich für diesen Prozess ist auch die Ganzkörperbestrahlung, die in unserer Studie nur Hochrisikopatienten erhalten hatten. Denn sie aktiviert im Empfängergewebe die Produktion von proinflammatorischen Zytokinen, insbesondere TNF- $\alpha$ , welches auch Glutamin abhängig produziert wird (Hörig et al. 1993) und IL-1. Des Weiteren induziert die Bestrahlung den Tod endothelialer Zellen. Dieser führt zu Schädigung der Integrität der Darmmukosa (Schlomchik et al. 1999, Krongold et al. 1980) und somit zu vermehrtem Eintritt von Lipopolysacchariden in den Blutkreislauf. Es ist bekannt, dass erhöhte Serumspiegel von LPS in direktem Zusammenhang stehen zum Ausmaß

histopathologischer Veränderungen der Darmschleimhaut (Cooke et al. 1998, Fegan et al. 1990).

Wenn man jetzt in ein solches Milieu, in dem das Immunsystem bereits voll aktiviert ist, Glutamin gibt, wäre es denkbar, dass es damit zu einer weiteren Steigerung der Aktivität des Immunsystems und somit eher zu einer weiteren Schädigung des Gewebes führen kann.

Gibt man das Glutamin allerdings in ein Milieu, in dem das Immunsystem nicht maximal aktiviert ist, wie in unserer Studie bei den Niedrigrisikopatienten, bleiben diese negativen Effekte aus, und Glutamin kann seine in anderen Studien bereits gezeigte protektive Funktion entfalten. Diese protektiven Effekte wurden in bisherigen Arbeiten unter anderem auch aus der Unterstützung der Zellen des Immunsystems durch Glutamin als Substrat hergeleitet (Crawford et al. 1985). So ist Glutamin als Substrat für Lymphozyten essenziell, und die IL2-Synthese in Lymphozyten ist unter anderem von der Glutaminverfügbarkeit abhängig (Calder et al. 1992). Diese immunmodulatorischen Effekte können also positiv unterstützend wirken oder zu einer überschießenden Reaktion führen, die dann eher negative Folgen hat.

Eine Trennung der toxischen und möglicherweise immunologisch bedingten Schleimhautschäden ist im Fall unserer Studie nur bedingt möglich, da sowohl der untere GI-Score als auch das GvHD-Grading auf klinischen Zeichen beruhen, die unter anderem die Durchfallmenge mit einbeziehen. Doch selbst wenn eine Doppelerfassung des gleichen Phänomens in zwei verschiedenen Scores vorliegen sollte: Die Beobachtung, dass Hochrisikopatienten mit Blick auf GvHD und den Score für den unteren Gastrointestinaltrakt nicht von der Gabe des Glutamins profitiert haben, bleibt.

## 3.2 *Infektionen*

### 3.2.1 Klinische Infektionen

Auch bei den klinischen Infektionen ließen sich ähnliche Beobachtungen machen. Zunächst zeigt sich bei der Betrachtung des Gesamtkollektives kein Unterschied im Auftreten von Infektionen in der Therapie- oder Kontrollgruppe. Allerdings kam es in der Gruppe, die mit Dipeptamin supplementiert wurde, zu einer tendenziell erhöhten Anzahl von schweren Infektionen (18 schwere Infektionen im Vergleich zu 12 schweren Infektionen in der Kontrollgruppe).

Glutamin könnte auch hier durch seine immunmodulatorischen Eigenschaften (wie z.B. der Schutz von T-Zellen vor der Apoptose, Wie-Kuo Chang et al. 2002, oder die positive Beeinflussung der Neutrophilenfunktion durch Glutamin, Tania C. Pithon-Curi et al. 2002, und die Glutamin-abhängige Produktion von Interleukinen, Hörig et al. 1993, sowie die Rolle, die es im Zellzyklus der Lymphozyten spielt und bei der Produktion von Glutathion in Lymphozyten) auf das Immunsystem Einfluss nehmen, und so heftigere Immunreaktionen unterstützen. Möglicherweise könnte es dadurch aber auch die Entstehung von schweren Infektionen aus leichten Infektionen fördern.

### 3.2.2 Tage mit Temperatur größer 38°C

Ein anderer Marker für die Schwere von Infektionen oder aber auch für die Intensität der Immunreaktion sind die Fiebertage. Wieder ergaben sich unter Glutamin in der Nierigrisikogruppe keine Unterschiede, während bei den Hochrisikopatienten mit Glutamin im Median mehr Tage mit oral gemessener Temperatur > 38° C gemessen wurden.

## 3.3 *VOD und MAHA*

Die Veno-Occlusive-Disease (VOD, heute bekannt als SOS = Sinusoidal Obstruction Syndrome) und MAHA entstehen beide durch eine Schädigung des Endothels. Bei der VOD resultiert eine Blockade von kleinen, intra-

hepatischen Venen durch abgelöstes Gewebe (McDonald 1993) in einer postsinusoidalen Obstruktion und einer portalen Hypertension. (Bearmann et al. 1995). Nach Standardkonditionierungen ist die VOD eine regelmäßig auftretende Komplikation während der Knochenmark- und Stammzelltransplantation.

Mehrere Studien konnten zeigen, dass Gluthation offensichtlich in der Lage ist, Zellen gegen den unter Chemotherapie auftretenden oxidativen Stress abzuschildern. Es erschien uns daher interessant, die Inzidenz der oben beschriebenen, transplantationsassoziierten Komplikationen mit und ohne Glutaminsupplementierung zu vergleichen.

Auftreten und Schweregrad einer VOD wurden mit dem Score nach McDonald dokumentiert und bewertet. Zwischen den Behandlungsgruppen gab es jedoch weder ein Unterschied in der Inzidenz der VOD noch in ihrer Ausprägung. Einschränkend bleibt zu sagen, dass nur insgesamt 3 Patienten eine VOD im Verlaufe des stationären Aufenthaltes entwickelten und somit eine zu geringe Anzahl an Patienten in die Auswertung eingingen, um einen Unterschied zwischen der Dipeptamin und der Kontrollgruppe feststellen zu können.

Auch beim Schweregrad und bei der Ausbildung einer MAHA gab es keinen Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

#### 3.4 *Zeitpunkt des Takes*

Ziegler veröffentlichte in seiner Studie ein rascheres Engraftment nach SZT in der Dipeptamingruppe. Es kam nicht nur früher zu einem Lymphozytencount > 500 Zellen/ $\mu$ l, sondern auch zu einer Veränderung der Lymphozytenpopulationen, wie bereits erwähnt.

In unserer Analyse konnten wir keinen Vorteil im Eintreten des Takes in der Glutamingruppe gegenüber der Kontrollgruppe festmachen.

#### **4. Zusammenfassung**

Betrachtet man unser Kollektiv von allogenen transplantierten Patienten jeweils nur in Bezug auf die Hauptgruppen mit bzw. ohne Dipeptaminsubstitution, so lassen sich weder die positiven Effekte von Ziegler und Schloerb, noch die negativen Effekte von Arfons und Mitarbeiter reproduzieren.

Wir konnten weder im Hinblick auf die Krankenhausverweildauer, die Rate an Infektionen oder positiven Blutkulturen, noch im Hinblick auf die Schleimhauttoxizität oder Sterblichkeit bis Tag 100 signifikante Unterschiede zwischen beiden Gruppen feststellen.

Analysiert man dagegen Patienten mit hohem Risiko für therapiebedingte Toxizitäten (Hochrisikopatienten) getrennt von solchen mit niedrigem Toxizitätsrisiko (Niedrigrisikopatienten), ergibt sich ein differenziertes Bild:

Danach scheinen Niedrigrisikopatienten durchaus von der Glutaminsubstitution zu profitieren - zumindest haben Patienten im Behandlungsarm tendenziell weniger schwere Infektionen, weniger Mukositis, einen geringeren Bedarf an Schmerzmitteln und parenteraler Ernährung sowie weniger Durchfall und akute GvHD als Niedrigrisikopatienten im Kontrollarm.

Hier scheint sich also die Theorie zu bestätigen, nach der eine Aufrechterhaltung eines ausreichenden Glutaminspiegels und eine Wahrung der Schleimhautintegrität zu einer geringeren Morbidität der betroffenen Patienten führen.

Ein gegenteiliger Trend lässt sich aber bei den Patienten mit hohem Risiko für therapiebedingte Toxizitäten festmachen: Gerade die Patienten, die durch wiederholte oder schleimhauttoxische Therapien am meisten gefährdet sind, scheinen von einer Glutaminsubstitution im Rahmen der allogenen Stamm-

zelltransplantation nicht nur keine Vorteile zu haben, sondern im Gegenteil unter Glutamin sogar mehr Morbidität zu entwickeln.

Am deutlichsten wird dies bei der Zahl der Tage mit akuter GvHD und mit Durchfällen, die in der Glutamingruppe bei Hochrisikopatienten jeweils signifikant häufiger sind als bei Hochrisikopatienten im Kontrollarm.

Aber auch die Gefahr, eine ausgeprägte Mukositis oder schwere Infektion zu entwickeln, ist nach Glutaminsubstitution tendenziell höher als ohne.

Eine denkbare Erklärung für diese divergierenden Effekte könnte in der speziellen immunologischen Situation nach allogener SZT liegen - danach ist die immunologisch vermittelte, zytotoxische Aktivität von Spenderimmunzellen gegen Gewebe des Empfängers umso größer, je mehr dieses Gewebe durch Chemotherapie und Infekte vorgeschädigt wurde.

Werden Spenderimmunzellen in einem solcherart pro-inflammatorischen Milieu zusätzlich ausreichend mit Glutamin versorgt, könnte dies zu mehr Entzündung und mehr Transplantat-gegen-Wirt-Reaktionen führen und somit die Situation von Hochrisikopatienten eher verschlechtern als verbessern.

Über einen unterschiedlichen Anteil an Hoch- bzw. Niedrigrisikopatienten ließen sich mit einem solchen Modell auch die widersprüchlichen Ergebnisse der bisherigen Studien zu einer Glutaminsubstitution nach Stammzelltransplantation erklären.

Die hier diskutierten Ergebnisse sind überwiegend Trends, die aus Gründen der limitierten Fallzahl in den Subgruppen keine Signifikanz erreichen. Für eine sichere Therapieempfehlung müssten unsere Ergebnisse daher an einer größeren Fallzahl bestätigt werden. Nachdem die beobachteten Trends jedoch in ihrer Richtung kohärent und in sich schlüssig sind, sollten sie zumindest Anlass sein, eine Substitution von Glutamin im Kontext der allogenen Stammzelltransplantation mit besonderer Vorsicht zu handhaben.

## V. LITERATUR

Alpers, D. H. (2000). "Is glutamine a unique fuel for small intestinal cells?" Curr Opin Gastroenterol **16**(2): 155.

Anderson, P. M., N. K. Ramsay, et al. (1998). "Effect of low-dose oral glutamine on painful stomatitis during bone marrow transplantation." Bone Marrow Transplant **22**(4): 339-44.

Baskerville, A., P. Hambleton, et al. (1980). "Pathological features of glutaminase toxicity." Br J Exp Pathol **61**(2): 132-8.

Bearman, S. I. (1995). "The syndrome of hepatic veno-occlusive disease after marrow transplantation." Blood **85**(11): 3005-20.

Calder, P. C. (1994). "Glutamine and the immune system." Clin Nutr **13**(1): 2-8.

Calder, P. C. and E. A. Newsholme (1992). "Polyunsaturated fatty acids suppress human peripheral blood lymphocyte proliferation and interleukin-2 production." Clin Sci (Lond) **82**(6): 695-700.

Chang, W. K., K. D. Yang, et al. (2002). "Glutamine protects activated human T cells from apoptosis by up-regulating glutathione and Bcl-2 levels." Clinical Immunology **104**: 151-60.

Coghlin Dickson, T.M., R. M. Wong, et al. (2000) "Effect of oral glutamine supplementation during bone marrow transplantation." J Parent Ent Nutr **24**(2): 61-6.

Cooke, K. R., G. R. Hill, et al. (1998). "Tumor necrosis factor- alpha production to lipopolysaccharide stimulation by donor cells predicts the severity of experimental acute graft-versus-host disease." J Clin Invest **102**(10): 1882-91.

Crawford, J. and H. J. Cohen (1985). "The essential role of L-glutamine in lymphocyte differentiation in vitro." J Cell Physiol **124**(2): 275-82.

Deitch, E. A. (1994). "Bacterial translocation: the influence of dietary variables." Gut **35**(1 Suppl): S23-7.

Dudrick, P. S., P. Sarantos, et al. (1993). "Dexamethasone stimulation of glutaminase expression in mesenteric lymph nodes." Am J Surg **165**(1): 34-9.

Fahr, M. J., J. Kornbluth, et al. (1994). "Harry M. Vars Research Award. Glutamine enhances immunoregulation of tumor growth." JPEN J Parenter Enteral Nutr **18**(6): 471-6.

- Fegan, C., C. H. Poynton, et al. (1990). "The gut mucosal barrier in bone marrow transplantation." Bone Marrow Transplant **5**(6): 373-7.
- Ferrara, J. L. and H. J. Deeg (1991). "Graft-versus-host disease." N Engl J Med **324**(10): 667-74.
- Ferrara, J. L. and Reddy, P. (2006). "Pathophysiology of Graft-versus-Host Disease." Semin Hematol **43**: 3-10.
- Fox, A. D., S. A. Kripke, et al. (1988). "Effect of a glutamine-supplemented enteral diet on methotrexate-induced enterocolitis." JPEN J Parenter Enteral Nutr **12**(4): 325-31.
- Frankel, W. L., W. Zhang, et al. (1993). "Glutamine enhancement of structure and function in transplanted small intestine in the rat." JPEN J Parenter Enteral Nutr **17**(1): 47-55.
- Griffiths, M. and D. Keast (1990). "The effect of glutamine on murine splenic leukocyte responses to T and B cell mitogens." Immunol Cell Biol **68** ( Pt 6): 405-8.
- Griffiths, R. D., K. D. Allen, et al. (2002). "Infection, multiple organ failure, and survival in the intensive care unit: influence of glutamine-supplemented parenteral nutrition on acquired infection." Nutrition **18**(7-8): 546-52.
- Grimble, G. (1993). "Glutamine, glutamate and pyroglutamate - facts and fantasies." Clin Nutr **12**(1): 66-9.
- Grimble, R. F. (1995). "The effect of glutamine and other amino acids on cytokine biology." Clin Nutr **14**(2): 130.
- Haussinger, D., E. Roth, et al. (1993). "Cellular hydration state: an important determinant of protein catabolism in health and disease." Lancet **341**(8856): 1330-2.
- Holler, E., H. J. Kolb, et al. (1989). "Microangiopathy in patients on cyclosporine prophylaxis who developed acute graft-versus-host disease after HLA-identical bone marrow transplantation." Blood **73**(7): 2018-24.
- Horig, H., G. C. Spagnoli, et al. (1993). "Exogenous glutamine requirement is confined to late events of T cell activation." J Cell Biochem **53**(4): 343-51.
- Jankowski, J. A., R. A. Goodlad, et al. (1994). "Maintenance of normal intestinal mucosa: function, structure, and adaptation." Gut **35**(1 Suppl): S1-4.
- Jepson, M. M., P. C. Bates, et al. (1988). "Relationship between glutamine concentration and protein synthesis in rat skeletal muscle." Am J Physiol **255**(2 Pt 1): E166-72.

- Juretic, A., G. C. Spagnoli, et al. (1994). "Glutamine requirements in the generation of lymphokine-activated killer cells." Clin Nutr **13**(1): 42-9.
- Kinney, J. M. (1995). "Metabolic responses of the critically ill patient." Crit Care Clin **11**(3): 569-85.
- Korngold, R. and J. Sprent (1980). "Negative selection of T cells causing lethal graft-versus-host disease across minor histocompatibility barriers. Role of the H-2 complex." J Exp Med **151**(5): 1114-24.
- McDonald, G. B., M. S. Hinds, et al. (1993). "Veno-occlusive disease of the liver and multiorgan failure after bone marrow transplantation: a cohort study of 355 patients." Ann Intern Med **118**(4): 255-67.
- Menzies, I. S., M. F. Laker, et al. (1979). "Abnormal intestinal permeability to sugars in villous atrophy." Lancet **2**(8152): 1107-9.
- Nattakom, T. V., A. Charlton, et al. (1995). "Use of vitamin E and glutamine in the successful treatment of severe veno-occlusive disease following bone marrow transplantation." Nutr Clin Pract **10**(1): 16-8.
- Newsholme, E. A. and A. L. Carrie (1994). "Quantitative aspects of glucose and glutamine metabolism by intestinal cells." Gut **35**(1 Suppl): S13-7.
- Novak, F., D. K. Heyland, et al. (2002). "Glutamine supplementation in serious illness: a systematic review of the evidence." Crit Care Med **30**(9): 2022-9.
- Parry-Billings, M., R. J. Baigrie, et al. (1992). "Effects of major and minor surgery on plasma glutamine and cytokine levels." Arch Surg **127**(10): 1237-40.
- Pithon-Curi, T. C., A. G. Trezena, et al. (2002). "Evidence that glutamine is involved in neutrophil function." Cell Biochem Funct **20**: 81-6.
- Pytlik, R., P. Benes, et al. (2002). "Standardized parenteral alanyl-glutamine dipeptide supplementation is not beneficial in autologous transplant patients: a randomized, double-blind, placebo controlled study." Bone Marrow Transplant **30**(12): 953-61.
- Roth, E., J. Karner, et al. (1990). "Glutamine: an anabolic effector?" JPEN J Parenter Enteral Nutr **14**(4 Suppl): 130S-136S.
- Roumen, R. M., T. Hendriks, et al. (1993). "Intestinal permeability after severe trauma and hemorrhagic shock is increased without relation to septic complications." Arch Surg **128**(4): 453-7.
- Schloerb, P. R. and M. Amare (1993). "Total parenteral nutrition with glutamine in bone marrow transplantation and other clinical applications (a randomized, double-blind study)." JPEN J Parenter Enteral Nutr **17**(5): 407-13.

- Schloerb, P.R. and B. S. Skikne (1999). "Oral and parenteral glutamine in bone marrow transplantation: a randomized, double-blind study." J Parenter Enteral Nutr **23**: 117-22.
- Shlomchik, W. D., M. S. Couzens, et al. (1999). "Prevention of graft versus host disease by inactivation of host antigen-presenting cells." Science **285**(5426): 412-5.
- Souba, W. W. (1993). "Total parenteral nutrition with glutamine in bone marrow transplantation and other clinical applications." JPEN J Parenter Enteral Nutr **17**(5): 403.
- Souba, W. W., V. S. Klimberg, et al. (1990). "Oral glutamine reduces bacterial translocation following abdominal radiation." J Surg Res **48**(1): 1-5.
- Spittler, A., S. Winkler, et al. (1995). "Influence of glutamine on the phenotype and function of human monocytes." Blood **86**(4): 1564-9.
- Stehle, P., J. Zander, et al. (1989). "Effect of parenteral glutamine peptide supplements on muscle glutamine loss and nitrogen balance after major surgery." Lancet **1**(8632): 231-3.
- Tremel, H., B. Kienle, et al. (1994). "Glutamine dipeptide-supplemented parenteral nutrition maintains intestinal function in the critically ill." Gastroenterology **107**(6): 1595-601.
- van Bekkum, D. W., J. Roodenburg, et al. (1974). "Mitigation of secondary disease of allogeneic mouse radiation chimeras by modification of the intestinal microflora." J Natl Cancer Inst **52**(2): 401-4.
- van der Hulst, R. R., B. K. van Kreel, et al. (1993). "Glutamine and the preservation of gut integrity." Lancet **341**(8857): 1363-5.
- Wallace, C. and D. Keast (1992). "Glutamine and macrophage function." Metabolism **41**(9): 1016-20.
- Windmueller, H. G. (1982). "Glutamine utilization by the small intestine." Adv Enzymol Relat Areas Mol Biol **53**: 201-37.
- Windmueller, H. G. and A. E. Spaeth (1980). "Respiratory fuels and nitrogen metabolism in vivo in small intestine of fed rats. Quantitative importance of glutamine, glutamate, and aspartate." J Biol Chem **255**(1): 107-12.
- Zhang, W., W. L. Frankel, et al. (1993). "Improvement of structure and function in orthotopic small bowel transplantation in the rat by glutamine." Transplantation **56**(3): 512-7.

Ziegler, T. R., L. S. Young, et al. (1992). "Clinical and metabolic efficacy of glutamine-supplemented parenteral nutrition after bone marrow transplantation. A randomized, double-blind, controlled study." Ann Intern Med **116**(10): 821-8.

## **VI. DANKSAGUNG**

Sehr herzlich möchte ich an dieser Stelle Herrn Professor Dr. med. Michael Schleunig danken, der mir durch die Themenstellung die Möglichkeit der Dissertation bot.

Frau Dr. Baurmann danke ich für die Begleitung und die Hilfe bei der praktischen Ausführung meiner Arbeit. Mein Dank soll ganz besonders die außerordentlich zugewandte Betreuung, die jederzeit prompte Unterstützung bei meinen Fragen und die Hilfsbereitschaft bei Problemen jeder Art würdigen.

Insbesondere möchte ich mich auch bei ihr für die oft sehr zeitintensive und kompetente Hilfe bei der Fertigstellung der Arbeit bedanken.

Weiterhin ein großes Dankeschön allen Mitarbeitern, insbesondere hier zu erwähnen Frau Karin Davis, des Zentrums für Knochenmarktransplantation der DKD Wiesbaden für die Unterstützung und Hilfsbereitschaft.

Nicht zuletzt möchte ich meiner Familie danken, meiner Frau Tanja Jessen, ohne die der Abschluss der Arbeit unmöglich gewesen wäre.

## VII. LEBENS LAUF

### Persönliche Daten

Name: Philip Jessen  
Anschrift: Freudenbergstr. 146a  
65201 Wiesbaden  
Telefon: 0611/2051301  
E-Mail: [p.jessen@mahlzeit.net](mailto:p.jessen@mahlzeit.net)  
Geburtsdatum und -ort: 11.2.1974, Flensburg/Schleswig-Holstein  
Nationalität: deutsch  
Familienstand: verheiratet, 1 Kind

### Schulbildung

1980 – 1985 Grundschule Domschule zu Lübeck  
1990 – 1991 Highschool Diploma Inland Lakes Michigan USA  
1985 – 1994 Gymnasium Johanneum zu Lübeck,  
Gutenbergschule Wiesbaden

### Zivildienst

1994 – 1996 ASB Wiesbaden Mobile Krankenpflege

### Studium

04.1996 – 04.2003 Medizinstudium an der Johannes Gutenberg-Universität,  
Mainz (Gesamtnote: 1,83)

### Promotion

04/2003 – 2008 Glutaminsupplementierung bei der allogenen  
Knochenmark/Stammzelltransplantation (KMT)

### Beruflicher Werdegang

01.11.2003 – 31.10.2004 Arzt im Praktikum Unfallchirurgie HSK, Wiesbaden  
01.11.2004 – 31.03.2006 Assistenzarzt Unfallchirurgie HSK, Wiesbaden  
01.04.2006 – 31.10.2006 Assistenzarzt auf der chirurgischen Intermediate-Care-  
Unit  
01.11.2006 – 30.06.2008 Assistenzarzt Unfallchirurgie HSK, Wiesbaden  
seit 01.07.2008 Assistenzarzt Orthopädie St.-Josefs-Hospital, Wiesbaden

Wiesbaden, den 21.07.2008