

Aus der Klinik für Anästhesiologie der Ludwig-Maximilians-Universität München

Direktor: Prof. Dr. Bernhard Zwissler

Abteilung für Transfusionsmedizin und Hämostaseologie

Leiter: Prof. Dr. med. Dr. h. c. Wolfgang Schramm

Transfusion von Blutkomponenten zum Management von chemotherapieinduzierten hämatologischen Nebenwirkungen

Analyse von Behandlungsmustern, Ressourcenverbrauch und
Kosten aus der Perspektive eines deutschen Universitätsklinikums

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

vorgelegt von
Bernadette Paeßens
aus Immenstadt im Allgäu

2008

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. Dr. h. c. Wolfgang Schramm

Mitberichterstatter: Prof. Dr. Bernd Zwissler

Prof. Dr. Martin Dreyling

Prof. Dr. Gerold Stucki

Dekan: Prof. Dr. med. D. Reinhardt

Tag der mündlichen Prüfung: 14. Juli 2008

Danksagung

Ich möchte mich sehr herzlich bei meinem Doktorvater Prof. Dr. Dr. h. c. Wolfgang Schramm für die Überlassung des Themas und die Übernahme der Doktorvaterschaft bedanken.

Besonderer Dank gilt auch den Studienleitern der MAEGHIC-Studie Herrn Dr. Dr. h. c. Wolfgang Schramm, Herrn Prof. Dr. Christian Peschel und Herrn ltd. Pharmaziedirektor Rudolf Bernard für die Möglichkeit der Promotion im Rahmen dieser Studie. Ebenso danke ich allen an der Planung und Durchführung der MAEGHIC-Studie Beteiligten. Den Mitarbeitern der 3. Medizinischen Klinik des Klinikums rechts der Isar für Ihre Unterstützung bei der Datenerhebung und vor allem meinen Kolleginnen und Kollegen der Apotheke des Klinikums rechts der Isar, die durch ihr Engagement die erfolgreiche Durchführung dieses umfangreichen Projektes erst ermöglichten.

Ganz besonders danke ich Frau Dipl.-Kffr. Karin Berger und Frau Dr. Angela Ihbe-Heffinger für die gute Betreuung, ihre zahlreichen wichtigen und konstruktiven Anregungen und das Korrekturlesen. Für die sehr engagierte Unterstützung bei der statistischen Analyse danke ich Rita Shlaen und Birgit Ehlken.

Bei meinen Freundinnen Annette Tischleder und Mirela Trinkle möchte ich mich für die allgemeine Unterstützung und Korrekturlesung bedanken.

Nicht zuletzt danke ich meinen Eltern von Herzen für alles, was sie mir mit auf den Weg gegeben haben sowie für die anregenden Gespräche und Ermutigungen im letzten Jahr. Ihnen möchte ich diese Arbeit widmen.

Inhaltsverzeichnis

1	EINLEITUNG	1
1.1	Einführung in die Problemstellung	1
1.2	Fragestellung	4
1.2.1	Häufigkeit und Schweregrad hämatologischer Nebenwirkungen	5
1.2.2	Transfusion von Blutkomponenten: Behandlungsmuster und Ressourcenverbrauch ..	5
1.2.3	Kosten der Blutkomponenten	6
1.2.4	Vergütung und Abbildung im deutschen DRG-System	6
1.2.5	Einsatz von hämatologischen Wachstumsfaktoren.....	6
2	THEORETISCHER HINTERGRUND	7
2.1	Hämatologische Nebenwirkungen der Chemotherapie	7
2.1.1	Definitionen und Klassifizierung	7
2.1.2	Pathophysiologie	8
2.1.3	Indikationen für die Bluttransfusion	10
2.1.3.1	Erythrozytentransfusion	11
2.1.3.2	Thrombozytentransfusion.....	11
2.1.3.3	Transfusion von Plasma.....	12
2.1.4	Indikationen für den Einsatz hämatopoetischer Wachstumsfaktoren	13
2.1.4.1	Erythropoese stimulierende Faktoren	13
2.1.4.2	Thrombopoese stimulierende Faktoren	15
2.2	Transfusion von Blutkomponenten	16
2.2.1	Definitionen und allgemeine Grundlagen	16
2.2.2	Erythrozytenkonzentrate	16
2.2.3	Thrombozytenkonzentrate.....	17
2.2.4	Plasmapräparate	17
2.2.5	Risiken der Bluttransfusion.....	18
2.3	Ökonomische Relevanz von hämatologischen Nebenwirkungen, ihrer Prophylaxe und Therapie	22
2.3.1	Chemotherapieinduzierte Anämie	22
2.3.2	Chemotherapieinduzierte Thrombozytopenie	24
2.3.3	Vergütung im deutschen DRG-System	26
3	METHODIK DER EMPIRISCHEN UNTERSUCHUNG	29
3.1	Studiendesign	29

3.2	Patienten	29
3.3	Definitionen.....	30
3.4	Datenquellen und Erhebungsinstrumente.....	31
3.5	Datensammlung und -auswertung	32
3.5.1	Demographische und klinische Charakteristika	33
3.5.2	Hämatologische Nebenwirkungen.....	34
3.5.3	Transfusion von Blutkomponenten.....	37
3.5.3.1	Ressourcenverbrauch und Behandlungsmuster.....	38
3.5.3.2	Kosten	38
3.5.4	Gegenüberstellung von Behandlungskosten und DRG-Erlös	39
3.5.4.1	Gesamtbehandlungskosten ausgewählter Hämatotoxizitätsepisoden	39
3.5.4.2	Vergütung ausgewählter Hämatotoxizitätsepisoden.....	43
3.5.5	Statistik	43
4	ERGEBNISSE DER EMPIRISCHEN UNTERSUCHUNG	44
4.1	Patientenkollektiv	44
4.1.1	Zusammensetzung des Studienkollektivs	44
4.1.2	Vergleich von teilnahmebereiten und nicht teilnahmebereiten Fällen.....	45
4.1.3	Analysekollektiv	46
4.1.3.1	Patientencharakteristika bei Studieneinschluss.....	46
4.1.3.2	Tumorerkrankung und Tumorbehandlung	47
4.2	Häufigkeit hämatologischer Nebenwirkungen.....	49
4.2.1	Zytopenien.....	49
4.2.2	Blutungen	50
4.3	Transfusion von Blutkomponenten.....	50
4.3.1	Transfusionshäufigkeit.....	51
4.3.2	Transfusionsmenge	52
4.3.3	Standard- vs. Spezialpräparate	54
4.3.4	Transfusionstrigger.....	55
4.3.5	Alternativen zur Bluttransfusion.....	57
4.4	Subgruppenanalysen.....	57
4.4.1	Zyklen mit Zytopenie <i>NCI CTCAE v3.0</i> Grad 3/4	57
4.4.1.1	Subgruppengröße und Zusammensetzung der Subgruppe	58
4.4.1.2	Transfusionshäufigkeit	58
4.4.1.3	Transfusionsmenge.....	60
4.4.2	Zyklen mit Sepsis	61

4.4.2.1	Subgruppengröße und Zusammensetzung der Subgruppe	62
4.4.2.2	Transfusionshäufigkeit	62
4.4.2.3	Transfusionsmenge.....	63
4.5	Kosten der Blutkomponenten	64
4.6	Gegenüberstellung von Behandlungskosten und DRG-Erlös.....	65
4.6.1	Beschreibung der Subgruppe.....	66
4.6.2	Ressourcenverbrauch	67
4.6.3	Kosten	70
4.6.4	Vergütung	74
5	DISKUSSION	76
5.1	Patientenkollektiv.....	76
5.2	Häufigkeit hämatologischer Nebenwirkungen	78
5.3	Transfusion von Blutkomponenten.....	80
5.4	Kosten der Bluttransfusion	89
5.5	Vergütung und Abbildung im deutschen DRG-System	91
5.6	Limitationen	98
5.7	Ausblick.....	100
6	ZUSAMMENFASSUNG	104
7	VERZEICHNISSE	107
7.1	Abbildungsverzeichnis	107
7.2	Tabellenverzeichnis	107
7.3	Abkürzungsverzeichnis	110
7.4	Literaturverzeichnis	112
8	ANHANG.....	124
8.1	Erfassungsbogen MAEGHIC-EI: Dokumentation der Patientenakte.....	124
8.2	UE-Erfassungsbogen MAEGHIC-EI: Prospektives Patienteninterview	148

9 LEBENSLAUF 151

1 Einleitung

1.1 Einführung in die Problemstellung

Myelosuppression ist eine der häufigsten und klinisch bedeutsamsten Nebenwirkungen der Chemotherapie. Aufgrund des Wirkungsmechanismus der klassischen Zytostatika ist sie untrennbar mit der gewünschten, gegen den Tumor gerichteten Wirkung der Substanzen verbunden. Die Transfusion allogener Blutbestandteile ist dabei heute eine feste Säule in der Therapie der als Folge der Myelosuppression auftretenden postchemotherapeutischen Zytopenie. Nach einer Analyse des Einsatzes von Blutkomponenten aus dem Jahr 1997 werden etwa 30% aller Blut- und Plasmakonserven an einem deutschen Universitätsklinikum bei onkologischen Patienten eingesetzt [1].

Wie die Neuerkrankungs- und Mortalitätsraten der letzten Jahre zeigen, steigt die absolute Anzahl therapiebedürftiger onkologischer Patienten bedingt durch den demographischen Wandel [2, 3]. Gleichzeitig nehmen die therapeutischen Möglichkeiten im Kampf gegen Krebs durch die Entwicklung innovativer Substanzen und die Einführung neuer Chemotherapieprotokolle und multimodaler Therapiekonzepte von Jahr zu Jahr zu. Damit verbunden steigt auch die Anzahl behandlungsbedürftiger Nebenwirkungen, so dass im Bereich der Onkologie auch in Zukunft eine zunehmende Nachfrage nach Blutkomponenten zu erwarten ist.

Dem enormen und stetig wachsenden Bedarf an Blut stehen eine begrenzte Spenderbereitschaft und immer strengere Spenderauswahlkriterien gegenüber [4]. Seit Beginn der Neunziger Jahre des letzten Jahrhunderts wurde das Spenderscreening mittels spezifischer Infektionsmarker und anamnestischer Ausschlusskriterien stufenweise erweitert, um das transfusionsbedingte Übertragungsrisiko viraler und bakterieller Infektionen zu verringern [5]. Trotz dieser Verbesserungen ist die allogene Transfusion weiterhin mit potentiellen Risiken verbunden. Neben der limitierten Verfügbarkeit sollten Blutprodukte aus diesem Grund so rational wie möglich eingesetzt werden [6]. Strategien zur Verringerung des Transfusionsbedarfs wie der Einsatz von Hämatopoese stimulierenden Wachstumsfaktoren können in bestimmten klinischen Situationen eine wertvolle Alternative zur Bluttransfusion darstellen [7, 8].

Die finanziellen Rahmenbedingungen der Krankenhausversorgung erfordern ganz allgemein einen optimalen Einsatz der vorhandenen Ressourcen. Unter anderem aufgrund der Vielzahl therapeutischer Innovationen ist gerade in der Onkologie der allgemein auf den Krankenhäusern lastende Kostendruck besonders ausgeprägt. Die Hämotherapie selbst ist für den Leistungserbringer mit relevanten Kosten für Beschaffung und Anwendung der Blutkomponenten sowie für das Management möglicher Transfusionsreaktionen verbunden [9]. Speziell die Beschaffungskosten sind in den letzten Jahren u.a. durch die verpflichtende Einführung von Nukleinsäure-Amplifikationstechnik (NAT) gestiegen. Weitere Kosten entstehen durch Medikamente wie z.B. hämatologische Wachstumsfaktoren. Aus klinischer Erfahrung ist zudem bekannt, dass im Zusammenhang mit der chemotherapiebedingten Myelosuppression bzw. ihrer Komplikationen komplexe Hämostasestörungen auftreten können, die häufig zu einer Eskalation der Therapiekosten führen. Seit Einführung des DRG (Diagnosis related groups)-Systems hat in den Krankenhäusern das Bewusstsein für die fehlende Leistungs- und Kostentransparenz (fehlende patientenbezogenen Abrechnung) allgemein zugenommen. Die Kostenstruktur der Leistungserstellung ist allgemein weitgehend unbekannt. Informationen zum Behandlungsverhalten im klinischen Alltag sind daher von großem Interesse, um die Streuung der anfallenden Kosten sowie Kostentreiber und Ausreißer zu identifizieren.

Vor dem Hintergrund des Spannungsfeldes aus zunehmendem Bedarf, begrenzter Verfügbarkeit und den Risiken und Kosten, die mit der allogenen Transfusion verbunden sind, scheint es wichtig, das Transfusionsverhalten im Rahmen des Managements hämatologischer Nebenwirkungen der Chemotherapie zu analysieren und so zu mehr Transparenz beim Einsatz von Blut- und Blutkomponenten im klinischen Alltag beizutragen. Aus einer Analyse des lokalen Transfusionsverhaltens lassen sich wertvolle Hinweise für das Qualitätsmanagement der Transfusionspraxis ableiten und auch Informationen betreffend Ressourceneinsatz und damit verbundener Kosten für den Leistungserbringer gewinnen.

An vier Kliniken im Großraum München wurde zwischen 2005 und 2007 die so genannte *MAEGHIC-EI* Studie („Miscellaneous Adverse Events in German Hospital Oncology Service Patients induced by Chemotherapy- Economic Investigation“), eine Beobachtungsstudie zur Untersuchung von Behandlungsmustern, Ressourcenverbrauch und Kosten beim Management chemotherapiebedingter Nebenwirkungen

im klinischen Alltag durchgeführt. Mit der vorliegenden Arbeit sollen an einem Teilkollektiv dieser Studie Ressourcenverbrauch und Kosten des Managements chemotherapieinduzierter hämatologischer Nebenwirkungen unter besonderer Beachtung der Transfusion von Blutkomponenten im klinischen Alltag evaluiert werden. Die Auswertung beschränkt sich auf Patienten, die zwischen Januar 2005 und Mai 2006 am Klinikum rechts der Isar konsekutiv in die *MAEGHIC-Studie* eingeschlossen wurden.

1.2 Fragestellung

Ziel dieser Arbeit ist es, den Einsatz von Blutkomponenten zum Management von chemotherapieinduzierten hämatologischen Nebenwirkungen hinsichtlich Behandlungsmuster, Ressourcenverbrauch und Kosten im klinischen Alltag zu beschreiben. In diesem Zusammenhang soll darüber hinaus die Abbildung von Fällen mit besonders hohen transfusionsassoziierten Kosten im DRG System untersucht werden.

Dazu werden bei Patienten mit nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom und malignen Lymphomen

- Häufigkeit und Schweregrad der hämatologischen Nebenwirkungen Anämie, Thrombozytopenie, Leukozytopenie und Neutropenie im klinischen Alltag ermittelt,
- der Einsatz von Bluttransfusionen zum Management der chemotherapieinduzierten Hämatotoxizität nach Art, Menge und Häufigkeit sowie im Hinblick auf bestimmte Transfusionstrigger analysiert und
- im Rahmen von Subgruppenanalysen Patientencharakteristika identifiziert, die mit einer Erhöhung des Blutkomponentenverbrauchs assoziiert sind, sowie
- die im klinischen Alltag durch die Transfusion entstehenden Kosten abgeschätzt.

Um die Behandlungskosten hämatologischer Nebenwirkungen exemplarisch der DRG-Vergütung gegenüberzustellen, sollen für Fälle mit hohen transfusionsassoziierten Kosten

- Gesamtressourcenverbrauch und -kosten der Behandlung hämatologischer Nebenwirkungen aus der Perspektive des Krankenhauses sowie
- der Erlös dieser Fälle im DRG-System

ermittelt werden.

Zusätzlich wird der Einsatz von erythropoetischen Wachstumsfaktoren quantitativ untersucht.

1.2.1 Häufigkeit und Schweregrad hämatologischer Nebenwirkungen

Häufigkeit und Schweregrad hämatologischer Nebenwirkungen werden im Rahmen von klinischen Untersuchungen als sekundäres Zielkriterium erfasst. Während das Patientenkollektiv in klinischen Studien durch strenge Ein- und Ausschlusskriterien selektiert ist und jeweils nur bestimmte Chemotherapieschemata untersucht werden, soll im Rahmen der vorliegenden Studie das Hämatoxizitätsrisiko eines realen Patientenkollektivs aufgezeigt werden. Um die klinische Realität möglichst gut abzubilden, werden im Rahmen der empirischen Untersuchung nur wenige Ein- und Ausschlusskriterien formuliert.

1.2.2 Transfusion von Blutkomponenten: Behandlungsmuster und Ressourcenverbrauch

Mit dem Ziel, den Stellenwert der allogenen Bluttransfusion im Rahmen des Managements chemotherapieinduzierter hämatologischer Nebenwirkungen bei Patienten mit NSCLC und Lymphomen zu beschreiben, soll der Einsatz von allogenen Blutkomponenten im klinischen Alltag quantifiziert werden. Zu diesem Zweck wird die Transfusionshäufigkeit ermittelt und die Transfusionsmenge in Hinblick auf Durchschnittsverbrauch und Streuung des Verbrauchs dargestellt. Darüber hinaus soll der Einsatz von Blutkomponenten hinsichtlich der Art der eingesetzten Blutkomponenten (Standard- vs. Spezialpräparate) und der Transfusionstrigger (Hämoglobinkonzentration bzw. Thrombozytenzahl am Tag der Transfusion) untersucht werden. Informationen über die unter Alltagsbedingungen eingesetzten Präparate und die verwendeten Transfusionstrigger liefern Hinweise für das Qualitätsmanagement am untersuchten Studienzentrum. Anhand dieser Informationen kann z.B. die Umsetzung von klinikinternen Standards und Leitlinienempfehlungen im klinischen Alltag diskutiert werden.

Im Rahmen von Subgruppenanalysen sollen Patientencharakteristika identifiziert werden, die mit einer Erhöhung des Transfusionsverbrauchs assoziiert sind. Da zu erwarten ist, dass der Substitutionsbedarf von Blutkomponenten mit dem Schweregrad der Myelosuppression korreliert, sollen Zyklen mit *NCI CTCAE v3.0* Grad ≥ 3 Zytopenie hinsichtlich Transfusionshäufigkeit- und -menge gesondert untersucht werden. In einer zweiten Subgruppenanalyse sollen die Zyklen gesondert betrachtet werden, in denen es zum Auftreten einer Sepsis kam. Schwere Infektionen und Sepsen gehören zu den bedeutendsten Nebenwirkungen bei immunkomprimierten

Patienten unter Chemotherapie. Im Zusammenhang mit dem Einsatz von Blutkomponenten sind diese interessant, da begleitend zum infektiologischen und inflammatorischen Geschehen häufig hämostaseologische Komplikationen auftreten, die u.a. durch die Transfusion von großen Mengen an Blutkomponenten behandelt werden. Die Möglichkeit, diese Subgruppenanalyse durchzuführen, hängt davon ab, ob Sepsisfälle mit assoziierten Blutungskomplikationen im untersuchten Studienkollektiv auftreten.

1.2.3 Kosten der Blutkomponenten

Um auch den ökonomischen Stellenwert der allogenen Bluttransfusion im Rahmen des Managements chemotherapieinduzierter hämatologischer Nebenwirkungen in der untersuchten Patientengruppe beschreiben zu können, sollen die Kosten der eingesetzten Blutkomponenten abgeschätzt werden. Dazu werden die durchschnittlichen, medianen, minimalen und maximalen Transfusionskosten ermittelt, die unter Alltagsbedingungen pro Patient entstehen. Um die Streuung der Transfusionskosten darzustellen und Patienten mit besonders hohen Kosten identifizieren zu können, sollen Kostenkategorien gebildet werden, in die die Patienten eingeteilt werden.

1.2.4 Vergütung und Abbildung im deutschen DRG-System

Innerhalb der Kategorie mit den höchsten Transfusionskosten sollen Fälle gewählt werden, für die die Abbildung der Behandlungskosten im deutschen DRG-System beispielhaft untersucht wird. Im Sinne einer Kasuistik werden dafür Gesamtressourcenverbrauch und -behandlungskosten ermittelt und dem jeweils tatsächlich abgerechneten Erlös gegenübergestellt. Die dadurch gewonnenen Informationen sollen zu mehr Transparenz bei der Leistungserstellung im Rahmen der Behandlung von Nebenwirkungen der Chemotherapie beitragen.

1.2.5 Einsatz von hämatologischen Wachstumsfaktoren

Erythropoetische Wachstumsfaktoren können bei Tumorpatienten unter Chemotherapie zur Verringerung des Transfusionsbedarfs eingesetzt werden. Deshalb wird im Rahmen der vorliegenden Fragestellung untersucht, in welcher Häufigkeit die Erythropoese stimulierenden Faktoren im klinischen Alltag eingesetzt werden. Die Beobachtungen sollen vor dem Hintergrund der geltenden Leitlinienempfehlungen diskutiert werden, um so die Ergebnisse der Arbeit mit den aktuellen Trends in der onkologischen Supportivtherapie zu verknüpfen.

2 Theoretischer Hintergrund

2.1 Hämatologische Nebenwirkungen der Chemotherapie

2.1.1 Definitionen und Klassifizierung

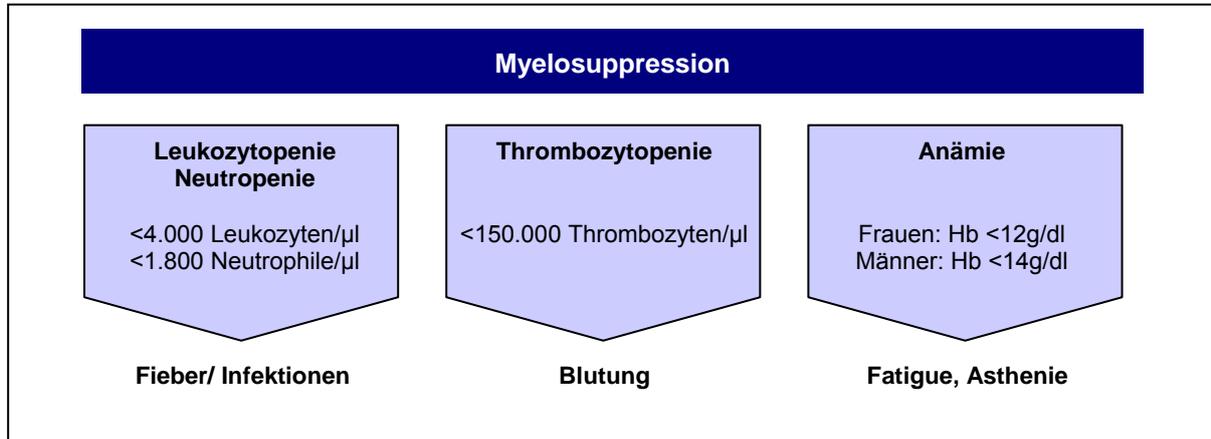


Abbildung 1: Hämatologische Nebenwirkungen: Zusammenhang zwischen Myelosuppression, Zytopenie und assoziierten Komplikationen. Hb = Hämoglobinwert (eigene Darstellung)

In der klinischen Literatur wird der Oberbegriff hämatologische Nebenwirkungen bzw. Hämatotoxizität häufig als Synonym für Myelosuppression, Zytopenie und die damit assoziierten Komplikationen verwendet. Nach §4 Absatz 13 des Arzneimittelgesetz (AMG) sind Nebenwirkungen definiert als schädliche, unbeabsichtigte Reaktionen eines Arzneimittels bei bestimmungsgemäßem Gebrauch. Schwerwiegende Nebenwirkungen verlaufen lebensbedrohend oder tödlich, führen zu einer stationären Behandlung oder zu deren Verlängerung [10]. Die Myelosuppression ist eine akute Nebenwirkung von Zytostatika auf die Zellen des Knochenmarks. Durch Beeinträchtigung der Blutbildung kommt es im peripheren Blut zum Absinken der zellulären Blutbestandteile unter den geschlechts- und altersabhängigen Referenzbereich¹. Diese so genannte Zytopenie begünstigt das Auftreten sekundärer Komplikationen wie Fieber, Infektionen, Blutungskomplikationen und Fatigue² (Abbildung 1).

Je nach Art der betroffenen Zellreihe werden Anämie, Leukozytopenie und Thrombozytopenie unterschieden (Abbildung 1). Ist gleichzeitig die Anzahl der Erythrozyten, Thrombozyten und Leukozyten erniedrigt, spricht man von einer Panzytopenie. Zur

¹ Der Referenzbereich wird von jedem Labor für die jeweilige Patientenpopulation ermittelt. Abbildung 1 gibt die unteren Grenzwerte des Referenzbereichs des Instituts für Klinische Chemie des Klinikums rechts der Isar der TU München wieder.

² Müdigkeit, Erschöpfung, Schwäche

differenzierteren Beurteilung der Beeinträchtigung der weißen Zellreihe wird die Neutrophilenzahl (ANC; absolute neutrophilic count), die Gesamtzahl der polymorphkernigen und segmentkernigen Granulozyten, herangezogen.

Im Hinblick auf die Blutersatztherapie sind Anämie und Thrombozytopenie bzw. das Auftreten von Blutungen von Bedeutung. Daneben ist bekannt, dass es bei onkologischen Patienten im Zusammenhang mit schweren Infektionen und Sepsis, für die die chemotherapiebedingte Neutropenie einen wichtigen Risikofaktor darstellt, zu komplexen Hämostasestörungen kommen kann [11]. Zu diesen zählen erhöhte Blutungsneigung sowie erhöhte Koagulabilität, die z.B. im Zusammenhang mit Verlust- und Verbrauchskoagulopathien auftreten können.

Zur Vereinheitlichung der Terminologie und zur Differenzierung der Schweregrade wurden verschiedene Klassifikationssysteme für die Nebenwirkungen der Tumorthherapie entwickelt [12]. Das am weitesten verbreitete Klassifikationssystem für akute chemotherapieinduzierte Nebenwirkungen sind die *Common Terminology Criteria for Adverse Events* des *National Cancer Institutes (NCI CTCAE)* [13]. Die Einteilung erfolgt in die Schweregrade 1 bis 5 (leicht, mäßiggradig, schwer, lebensbedrohlich und tödlich).

2.1.2 Pathophysiologie

Ort der Hämatopoese ist bei Erwachsenen vornehmlich das Knochenmark. Aus pluripotenten d.h. zur Selbsterneuerung fähigen hämatopoetischen Stammzellen entstehen dort über verschiedene Entwicklungsstufen die jungen Effektorzellen, die ins periphere Blut ausgeschwemmt werden und dort ihre endgültige Differenzierung erfahren [14, 15]. Interaktionen mit dem umliegenden hämatopoetischen Mikroenvironment und den enthaltenen Zytokinen regulieren die Blutbildung [16]. In Abbildung 2 ist die Blutbildung schematisch dargestellt [17].

Pro Kilogramm Körpergewicht werden in 24h etwa 6 Billionen Zellen neu gebildet [18]. Wird der Proliferations- und Differenzierungsfortgang der Stamm- und Vorläuferzellen jedoch z.B. durch die Chemotherapie gehemmt, können im Blut zirkulierende Zellen nicht mehr in ausreichendem Maße durch neue Blutzellen aus dem Knochenmark ersetzt werden. Der so entstehende Mangel an Effektorzellen im peripheren Blut zeigt sich im Blutbild als Zytopenie [19].

Bis auf wenige Ausnahmen, darunter Bleomycin und Asparaginase, führen alle klassischen Zytostatika zu einer Beeinträchtigung der Blutbildung von unterschiedlichem Ausmaß [20]. Besonders ausgeprägt und lang anhaltend ist die Myelosuppression durch Substanzen mit zyklusunspezifischen Wirkmechanismus (z.B. Alkylantien), die vornehmlich die pluripotenten Stammzellen schädigen und dadurch zu einer Beeinträchtigung aller Zelllinien führen [21]. Neuere Substanzen (monoklonalen Antikörper, Tyrosinkinaseinhibitoren), deren Wirkung nicht mehr über eine unspezifische Hemmung der Zellteilung erreicht wird, führen in geringerem Maße zu Myelosuppression und Zytopenie [22].

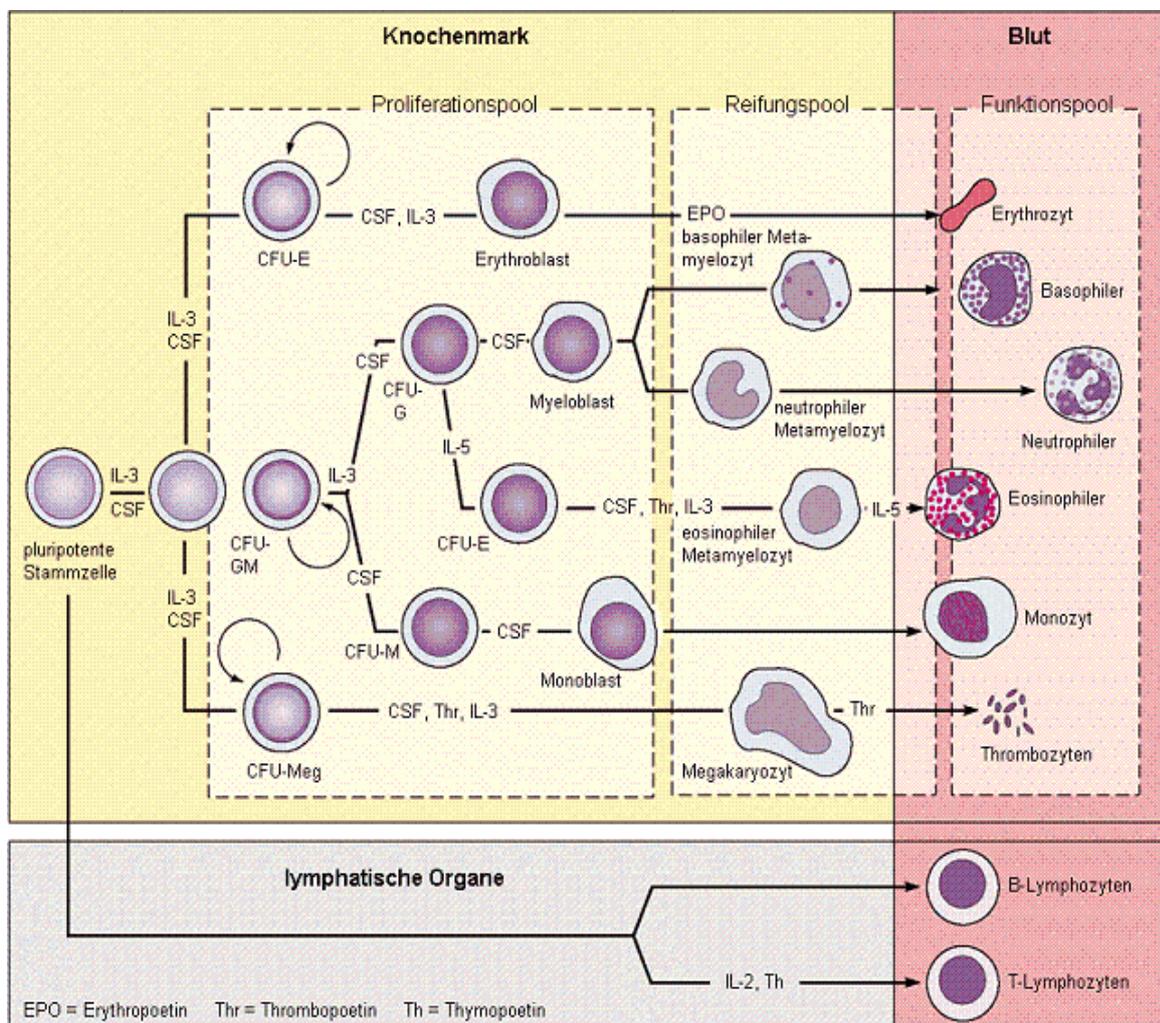


Abbildung 2: Schematische Darstellung der Blutbildung (Quelle: [17])

Neben der Art der eingesetzten Substanzen ist die Ausprägung der Myelosuppression von der Höhe der Dosis und der zeitlichen Abfolge der Applikation, also der Dosisintensität, abhängig [23]. Darüber hinaus haben Faktoren, die die Knochen-

markreserve determinieren (u.a. Patientenalter, Vortherapie mit Chemo- oder Radiotherapie, Infiltration des Knochenmarks durch maligne Zellen, Ernährungsstatus), einen direkten Einfluss auf den Myelosuppressionsgrad [19]. In Abhängigkeit von der Pharmakokinetik der myelosuppressiven Substanzen, kann eine Einschränkung der Leber- oder Nierenfunktion zur Kumulation und damit zur gesteigerten Knochenmarkstoxizität führen [24].

Die Ausprägung der sekundär entstehenden Zytopenie hängt von der Kinetik der jeweiligen Zelllinie im peripheren Blut ab. Aufgrund des hohen Zellumsatzes der Neutrophilen im Blut (Überlebensdauer 6-8h) führt eine Myelosuppression dieser Zelllinie zu einem besonders schnellen und ausgeprägten Abfall der Anzahl peripherer Zellen. In Abhängigkeit von den eingesetzten Zytostatika tritt der Nadir, der Tiefstwert der Neutrophilenzahl, zwischen vier Tagen und drei Wochen nach der Chemotherapie auf [19, 25]. Die Überlebenszeit der Thrombozyten bzw. Erythrozyten im peripheren Blut beträgt etwa fünf bis sieben bzw. 120 Tage. Thrombozytopenie und Anämie treten daher üblicherweise später auf als eine Neutropenie und scheinen im Allgemeinen weniger stark ausgeprägt zu sein [19]. Die Hemmung der Erythropoese wird im peripheren Blut teilweise auch gar nicht sichtbar, scheint unter wiederholter Chemotherapie jedoch zu kumulieren [12, 26].

2.1.3 Indikationen für die Bluttransfusion

Der Substitution von Blutkomponenten kommt bei der Versorgung von Tumorpatienten große Bedeutung zu [1]. Im Vordergrund steht die Transfusion von Erythrozyten- und Thrombozytenkonzentraten bei chemotherapiebedingter Anämie und Thrombozytopenie. Das Auftreten komplexer Hämostasestörungen, z.B. bei Sepsis kann auch eine Übertragung von Plasma (gefrorenes Frischplasma, GFP) oder Plasmaderivaten notwendig machen. Solche Blutungskomplikationen treten jedoch weitaus seltener auf als die direkt auf die Myelosuppression zurückzuführenden Zytopenien. Da die Transfusion von Granulozytenkonzentraten momentan nur im Rahmen von Studien praktiziert wird, soll im Rahmen der vorliegenden Arbeit nicht näher auf diese Behandlungsmethode eingegangen werden [27, 28]³.

³ Mögliche Indikationen für den Einsatz von Granulozytenkonzentraten: therapieresistente, lebensbedrohliche Infektionen bei einem Neutrophilenwert <500/μl, Sekundärprophylaxe bei erwarteten Neutropeniedauer von mindesten 10 Tagen oder nach vorangegangener invasiver Aspergillose [28-31].

2.1.3.1 Erythrozytentransfusion

Die Transfusion von Erythrozytenkonzentraten erfolgt im Rahmen des Managements hämatologischer Nebenwirkungen vor allem als supportive Maßnahme zur Behandlung der symptomatischen, chemotherapieinduzierten Anämie, seltener zum Ausgleich von Blutverlusten im Rahmen von Hämostasestörungen. Während bei einer akuten Anämie Volumen- und Gerinnungsfaktorenverlust im Vordergrund stehen, ist bei der chronischen Anämie, wie sie durch die chemotherapieinduzierte Hemmung der Erythropoese entstehen kann, die verminderte Sauerstoffversorgung des Gewebes klinisch von Bedeutung [32]. Aufgrund verschiedener Kompensationsmechanismen, wie z.B. der Rechtsverschiebung der Sauerstoffbindungskurve oder der Vergrößerung des Herzminutenvolumens, tolerieren Patienten mit chronischer Anämie oft sehr niedrige Hämoglobinkonzentrationen [32]. Ab einem patientenindividuellen Wert kommt es zur Hypoxie des Gewebes mit Auftreten typischer Anämie-Symptome wie eingeschränkter Leistungsfähigkeit, Schwindel, Konzentrationschwäche und chronischem Erschöpfungsgefühl [33]. Die Substitution ist dann klinisch erforderlich, um dauerhafte anämiebedingte Schäden zu verhindern.

Der Transfusionstrigger, also die Notwendigkeit einer Erythrozytensubstitution, ergibt sich aus dem klinischen Gesamtbild und nicht allein aus den Laborwerten (Hämoglobin, Hämatokrit, Erythrozytenzahl) [34]. Die Leitlinien der *DGHO* empfehlen „[die Indikation] von der Dauer, der Schwere und der Ursache der Anämie, dem klinischen Zustand, dem Alter sowie von geplanten Therapieverfahren abhängig zu machen“ [35]. Im Allgemeinen sind Erythrozytenkonzentrate bei einem Hämatokritwert von <21% (Hämoglobinkonzentration von 7,0 g/dl = 4,3 mmol/l) indiziert [34]. Eine geringe Anämietoleranz (ältere Patienten, eingeschränkte Herzkreislauffunktion) und ausgeprägte anämieassoziierte Symptome können Transfusionen auch bei Hämoglobin-Werten über 8g/dl notwendig machen [36]. Die Übertragung eines Erythrozytenkonzentrates führt bei Erwachsenen ohne gesteigerten Erythrozytenumsatz zu einer Erhöhung des Hämoglobinwertes um 1g/dl innerhalb von 2-24 Stunden [37].

2.1.3.2 Thrombozytentransfusion

Thrombozytenkonzentrate werden bei Patienten mit chemotherapiebedingter Thrombozytopenie zur Blutungsprophylaxe und zur Behandlung thrombozytopenischer Blutungen eingesetzt [38]. Der Zusammenhang zwischen einer verringerten Throm-

bozytenzahl im peripheren Blut und dem Auftreten von Blutungen und Verlängerung der Blutungszeit wurde von mehreren Autoren beschrieben [39, 40]. Thrombozyten spielen eine wichtige Rolle bei der Hämostase. Durch die Aktivierung von Thrombozyten wird die Thrombusbildung initiiert und in Gang gehalten sowie die Blutgerinnung eingeleitet [41, 42].

Nach den Leitlinien der Bundesärztekammer stellt bei einer Thrombozytenzahl unter 50.000/ μl jede schwerwiegende Blutung eine zwingende Indikation zur Thrombozytentransfusion dar [34]. Die Empfehlungen für die prophylaktische Thrombozytengabe bei Patienten mit soliden Tumoren oder Lymphomen beruhen im wesentlichen auf klinischen Erfahrungen und retrospektiven Studien [39, 43-45]. Bei hämostaseologisch stabilen Patienten ohne zusätzliche Risikofaktoren ist eine prophylaktische Thrombozytengabe erst bei Thrombozytenwerten unter 10.000/ μl indiziert [34, 35, 38]. Bei Fieber und/ oder Infektionen, starkem Thrombozytenabfall zu Beginn einer Chemotherapie oder plasmatischen Gerinnungsstörungen wird allgemein ein Transfusionsfusionstrigger von 20.000/ μl empfohlen [38, 45]. Vor invasiven Prozeduren wie chirurgischen Eingriffen, Organbiopsie oder Lumbalpunktion, sind höhere Thrombozytenwerte notwendig [34]. Die Transfusion einer therapeutischen Einheit, entsprechend einem Apheresethrombozytenkonzentrat oder einem Poolthrombozytenkonzentrat aus 4 bis 6 Einzelspender-TK führt bei einem Erwachsenen zu einem Thrombozytenanstieg von etwa 30.000/ μl ⁴ [45].

2.1.3.3 Transfusion von Plasma

Nach Empfehlungen verschiedener Fachgesellschaften ist eine Gabe von gefrorenem Frischplasma (GFP) bei bekanntem bzw. nachgewiesenem Faktormangel (verlängerte Prothrombinzeit (PT) oder partielle Thromboplastinzeit (PTT)) zur Behandlung von Blutungsepisoden oder vor einer Operation indiziert, nicht jedoch allein aufgrund erniedrigter Gerinnungsparameter oder zur Volumenersatztherapie [34, 46, 47]. Bei onkologischen Patienten kann eine solche Indikation im Zusammenhang mit Gerinnungsstörungen unterschiedlicher Genese auftreten [48]. Besonders die disseminierte intravasale Gerinnung (DIC) stellt eine häufige hämostaseologische Komplikation bei Patienten mit soliden und hämatologischen Tumoren dar und tritt im

⁴ Da der Thrombozytenanstieg von verschiedenen Faktoren, u.a. dem Blutvolumen und dem Thrombozytengehalt der Konserve, abhängt, eignet sich die Ermittlung des korrigierten Inkrements besser zur Beurteilung des Therapieerfolgs. Korrigiertes Inkrement = Inkrement (/nl) x Körperoberfläche m^2 / Anzahl transfundierter Thrombozyten ($\times 10^{11}$) [34].

metastasierten Stadium bei bis zu 15% der Patienten auf. Noch höher ist das Risiko einer DIC beim Vorliegen von (schweren) bakteriellen Infektionen, wo bis zu 50% der Patient diese schwerwiegende Gerinnungsstörung entwickeln [11]. Bedingt durch das hohe Infektionsrisiko unter myelosuppressiver Chemotherapie tragen Chemotherapiepatienten daher auch ein erhöhtes Risiko für Gerinnungsstörungen.

Aufgrund der Komplexität der Gerinnungsstörungen ist die hämostaseologische Therapie nicht standardisierbar und muss der individuellen Situation und den Laborparametern angepasst werden. Neben der Transfusion von GFP kommen Gerinnungsfaktoren, Heparin und in Abhängigkeit von der individuellen Situation zusätzlich Prothrombinkomplexpräparate (PPSB), Fibrinogenkonzentrate, Aprotinin sowie Erythrozyten- und Thrombozytenkonzentrate zum Einsatz. Als Faustregel zur Dosierung von Plasma kann davon ausgegangen werden, dass 1 ml GFP pro kg Körpergewicht den Quick-Wert um etwa 1-2% erhöht [34].

2.1.4 Indikationen für den Einsatz hämatopoetischer Wachstumsfaktoren

Während die Transfusion von Blutkomponenten lange Zeit die einzige Behandlungsmöglichkeit der chemotherapieinduzierten Myelosuppression darstellte, stehen heute rekombinante humane und gentechnologisch modifizierte Wachstumsfaktoren für das Hämatotoxizitätsmanagement zur Verfügung (Granulozyten- bzw. Granulozyten-Makrophagen-Kolonie stimulierende Faktoren (G(M)-CSF), Erythropoetinanaloge) oder befinden sich in klinischer Entwicklung (Thrombopoetinanaloge). Da Erythropoetin- und Thrombopoetinanaloge als therapeutische Alternative zur Bluttransfusion eingesetzt werden können, sollen diese beiden Substanzklassen im Folgenden kurz vorgestellt werden.

2.1.4.1 Erythropoese stimulierende Faktoren

Humanes Erythropoetin ist ein endogenes Glykoprotein-hormon, das in Abhängigkeit von der Sauerstoffsättigung des Gewebes in der Niere gebildet wird und als Hauptregulator der Erythropoese fungiert. Über die Aktivierung von Erythropoetin-Rezeptoren auf erythropoetischen Vorläuferzellen wird der programmierte Zelltod der Vorläuferzellen verzögert und die Proliferation und Differenzierung erythropoetischer Vorläuferzellen induziert [49].

In Deutschland sind derzeit drei Präparate zur Behandlung der symptomatischen Anämie bei erwachsenen Patienten mit nicht-myeloischen Tumoren, die eine Chemotherapie erhalten, zugelassen:

- Erythropoetin alpha (Erypo®): rekombinantes humanes Erythropoetin
- Erythropoetin beta (Neorecommon®): rekombinantes humanes Erythropoetin
- Darbepoetin alpha (Aranesp®): hyperglykosiliertes Erythropoetin

Im Vergleich zu r-HuEPO wurde bei Darbepoetin durch Modifikation der Aminosäuresequenz eine deutliche Verlängerung der terminalen Halbwertszeit ($t_{1/2}=4\text{h}$ vs. $t_{1/2}=74\text{h}$) und des Dosierungsintervalls erreicht (ein- bis dreimal wöchentlich vs. einmal wöchentlich bzw. alle drei Wochen) [50-52].

Die Effektivität der Erythropoese stimulierenden Wachstumsfaktoren (ESF) zur Reduktion des Transfusionsbedarfs wurden in einem aktuellen *Cochrane Review* bestätigt [7]. Unter ESF scheint darüber hinaus auch die Lebensqualität signifikant verbessert zu werden [53-57]. Kontrovers diskutiert wird, ob Erythropoese stimulierende Faktoren einen Vorteil für das Gesamtüberleben haben [7, 56] oder die Tumorkontrolle verschlechtern [58-62].

Als Orientierung für den Einsatz von r-HuEPO wurden mehrere evidenz- bzw. konsensbasierte Leitlinien entwickelt, darunter von der *European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC)*, von der *American Society of Clinical Oncology (ASCO)* und vom *National Comprehensive Cancer Network (NCCN)* [52, 63, 64]. Die neueren Empfehlungen von *EORTC* und *NCCN* beziehen sich auch auf Darbepoetin. Im Gegensatz zur Erythrozytentransfusion, die zur schnellen Korrektur schwerer bis lebensbedrohlicher Anämien erfolgt, wird der Einsatz von Erythropoese stimulierenden Faktoren zur langfristigen Anhebung der Hämoglobinkonzentration im Bereich oberhalb des Schwellenwertes für die Transfusion empfohlen (<10-12g/dl) (Tabelle 1).

Tabelle 1: Hämoglobinschwellenwert für den Einsatz von Erythropoese stimulierenden Faktoren nach ASCO, EORTC und NCCN

Fachgesellschaft	Indikation/ Hämoglobingrenzwert (g/dl)
ASCO [64]	≤10g/dl
EORTC [63]	≤10g/dl
NCCN [52]	≤10g/dl

ASCO: American Society of Clinical Oncology; **EORTC:** European Organisation for Research and Treatment of Cancer; **NCCN:** National Comprehensive Cancer Network

2.1.4.2 Thrombopoese stimulierende Faktoren

In den letzten beiden Jahrzehnten wurde auch der therapeutische Einsatz einer Reihe von Wachstumsfaktoren zur Stimulation der Thrombozytenreifeung nach myelosuppressiver Chemotherapie in klinischen Studien getestet, darunter Interleukin-11, rekombinantes Thrombopoetin bzw. dessen Analoga [65-67]. Interleukin-11 stimuliert die Megakaryozytopoese und Thrombopoese und führt so zu einer Steigerung der Thrombozytenproduktion [68]. Der Wachstumsfaktor ist seit 1997 in den USA zur Verhinderung schwerer Thrombozytopenien und zur Reduktion des Thrombozytentransfusionsbedarfs nach myelosuppressiver Chemotherapie bei Erwachsenen mit nicht-myeloischen Erkrankungen und hohem Risiko für schwere Thrombozytopenien zugelassen (Oprelvekin, Neumega®) [8, 69-71]. In den letzten Jahren steht vor allem Thrombopoetin im Fokus der Entwicklungen für den therapeutischen Einsatz. Thrombopoetin stimuliert die Megakaryozytenkolonien sowie Proliferation und Differenzierung der Megakaryozytenprogenitorzellen und führt zur Ausreifung der Megakaryozyten [72]. Nachdem die Entwicklung der zwei rekombinanten Thrombopoetin-Analoga der ersten Generation (recombinante human thrombopoetin, rHuTPO und pegylated recombinante human megakaryocyte growth and development factor, PEG-rHuMGDF) aufgrund von Antikörperbildung durch PEG-rHuMGDF eingestellt wurde [73], befindet sich momentan mit einem peptidischen Thrombopoetin-Mimetikum zur subkutanen Applikation und einem nicht-peptidischen Thrombopoetin-Mimetikum zur oralen Applikation eine zweite Generation nicht-immunogener thrombopoetischer Wachstumsfaktoren in klinischer Entwicklung [74]. Zum Einsatz der thrombopoetischen Wachstumsfaktoren bei chemotherapieinduzierter Thrombozytopenie liegen bislang jedoch noch keine Ergebnisse vor [74].

2.2 Transfusion von Blutkomponenten

2.2.1 Definitionen und allgemeine Grundlagen

Blutkomponenten sind alle zellulären Blutprodukte, darunter Erythrozytenkonzentrate, Thrombozytenkonzentrate, Granulozytenkonzentrat und therapeutisches Frischplasma [5]. Zu den Blutprodukten zählen darüber hinaus Präparationen einzelner Gerinnungsfaktoren wie z.B. Faktor VIII-Konzentrate, Prothrombinkomplexpräparate, Protein C- und Antithrombin-Konzentrate sowie Humanalbumin, humane Immunglobuline und gentechnisch hergestellte Gerinnungsfaktoren- und -inhibitorenpräparate [75]. Alle Blutprodukte sind Arzneimittel und unterliegen der Verschreibungspflicht [10, 76].

Das Transfusionsgesetz (TFG), das 1998 als Reaktion auf die Übertragung von HIV durch Blut und Blutprodukte und die daraus entstandenen Diskussionen erlassen wurde, regelt die Gewinnung von Blut und Blutbestandteilen sowie die Anwendung der Blutprodukte. Die Anforderungen an die Hersteller und Anwender der Blutprodukte werden durch die *Richtlinien zur Gewinnung von Blut und Blutbestandteilen und zur Anwendung von Blutprodukten (Hämotherapie) der Bundesärztekammer und des Paul-Ehrlich-Instituts*⁵ sowie durch die *Leitlinien zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten* näher definiert [5, 34]. Gemeinsam mit den Voten und Empfehlungen des Arbeitskreises Blut stellen sie den aktuellen Stand des medizinischen Wissens dar.

2.2.2 Erythrozytenkonzentrate

Als Standarderythrozytenkonzentrat wird heute das leukozytendepletierte Erythrozytenkonzentrat in Additivlösung eingesetzt [34, 35]. Es enthält bei einem Volumen von 200-350ml und einem Hämatokrit-Wert von 50-70% weniger als 1×10^6 Leukozyten. Daneben stehen gewaschene, kryokonservierte und bestrahlte Erythrozytenkonzentrate zur Verfügung. Gewaschene Erythrozytenkonzentrate sind weitgehend frei von Plasmaproteinen, Leukozyten und Thrombozyten. Sie sind indiziert, wenn auf die Gabe von leukozytendepletierten Erythrozytenkonzentraten Unverträglichkeitsreaktionen aufgetreten sind oder bei einem Patienten klinisch relevante Antikörper gegen IgA oder andere Plasmaproteine nachgewiesen wurden [5, 34, 35]. Eine Bestrahlung

⁵ Bei der Erstellung dieser Richtlinien werden auch die Vorgaben der Europäischen Union (Richtlinien 2002/98/EG und 2004/33/EG) zur Gewinnung von Blut und Blutbestandteilen umgesetzt [5].

der leukozytendepletierten Erythrozytenpräparate dient der Inaktivierung vermehrungsfähiger, immunkompetenter Lymphozyten, die potentiell zu einer Graft-versus-Host-Reaktion (GvHR) führen können [77]. Bestrahlte Erythrozytenkonzentrate sind bei allen „gerichteten Blutspenden von Blutsverwandten“ und bei Transfusionen auf einen immunkompromittierten Empfänger wie im Fall von Transfusionen bei Stamm/Knochenmarktransplantationen oder schwerem Immundefektsyndrom indiziert [34, 35]. Zur Versorgung von Patienten mit komplexen Antikörpergemischen oder mit Antikörpern gegen ubiquitäre Antigene können Erythrozyten seltener Blutgruppen unter Zugabe eines geeigneten Kryokonservierungsmittels tiefgefroren und in Abhängigkeit von der Lagerungstemperatur bis zu 30 Jahre gelagert werden (kryokonserviertes Erythrozytenkonzentrat) [5].

2.2.3 Thrombozytenkonzentrate

Für die Thrombozytentransfusion stehen heute leukozytendepletierte Pool- und Apherese-Thrombozytenkonzentrate sowie bestrahlte Thrombozytenkonzentrate zur Verfügung. Im Vergleich zu Poolpräparaten ist der Einsatz von Apheresethrombozyten oder auch „single-donor platelets“ theoretisch mit einer geringeren Exposition der Transfusionsempfänger gegenüber Fremdspendern verbunden [78]. Daraus wurde abgeleitet, dass das Risiko für Virustransmission, Alloimmunisierung, bakterielle Infektionen und Transfusionsreaktionen im Vergleich zu Pool-Thrombozytenkonzentraten verringert ist [79]. Die publizierten Daten scheinen diese Vorteile jedoch nicht zufrieden stellend zu unterstützen [80]. Auch die ASCO beurteilt die beiden Thrombozytenkonzentrat-Arten in Bezug auf „posttransfusion increments, hemostatic benefit, and side effects“ als untereinander austauschbar [38]. Der Einsatz von Apherese-Präparate wird jedoch ausdrücklich empfohlen, wenn aufgrund eines Refraktärzustands nach vorangegangener Alloimmunisierung eine HLA-kompatible Thrombozytentransfusion d.h. eine Übereinstimmung von Spender und Empfänger bezüglich der Haupthistokompatibilitätsantigene (HLA-Antigene) notwendig ist.

2.2.4 Plasmapräparate

Gefrorenes Frischplasma enthält alle Proenzyme des Gerinnungs- und Fibrinolyse-systems und deren Inaktivatoren [34]. Als Standardpräparat wird in Deutschland gefrorenes Frischplasma (GFP) eingesetzt, das von einem einzelnen Spender stammt und nach einer viermonatigen Quarantänelagerung freigegeben wird, wenn

bei der wiederholten Untersuchung des Spenders die freigaberelevanten Infektionsmarker erneut negativ sind (Quarantäneplasma). Poolplasma wird in Deutschland einer Virusinaktivierung mittels Solvent/Detergent (SD) Verfahren unterzogen, das zur Abreicherung der lipidumhüllten Viren, jedoch auch zu einem Abfall der Gerinnungsfaktoren und –inhibitoren führt. Für bestrahltes Plasma gelten die gleichen Indikationen wie für bestrahlte Erythrozytenkonzentrate und Thrombozytenkonzentrate [34].

2.2.5 Risiken der Bluttransfusion

Trotz der hohen Qualitätsstandards deutscher Blutprodukte ist die allogene Bluttransfusion auch heute noch mit potentiellen Risiken behaftet [6, 34] (Abbildung 3). Ihr Einsatz muss daher nach strenger Indikationsstellung erfolgen [34, 35, 81].

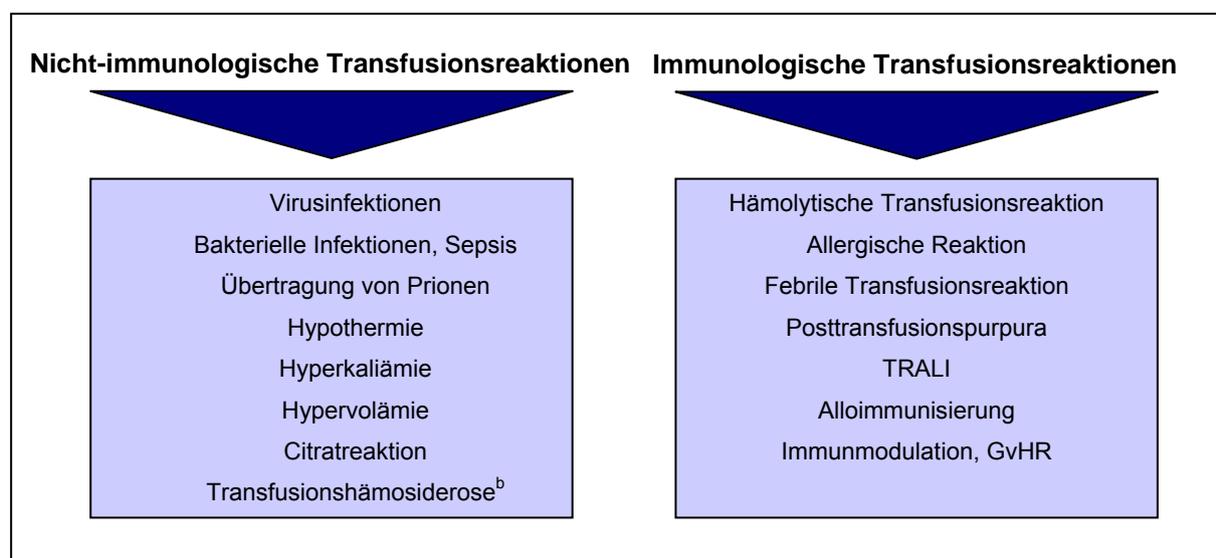


Abbildung 3: Risiken der Bluttransfusion. Hyperthermie, Hyperkaliämie und Hypervolämie können vor allem bei (schnellen) Massivtransfusionen auftreten. TRALI = Transfusionsassoziierte akute Lungeninsuffizienz, GvHr = Graft-versus-Host Reaktion (nach [82, 83])

Zu den häufigsten unerwünschten Wirkungen zählen heute die febrile nicht-hämolytische Transfusionsreaktion und milde allergische Transfusionsreaktionen, die mit einer Häufigkeit von etwa 1:5-1:200 bzw. 1:33-333 auftreten und in den meisten Fällen harmlos ablaufen (Tabelle 2). Schwere allergische Reaktionen bis hin zum anaphylaktischen Schock, hämolytische Transfusionsreaktionen, transfusionsbedingte Lungenschädigungen (TRALI) und posttransfusionelle Purpura kommen weitaus seltener vor [34].

Die Übertragung von Blutkomponenten, die mit Restleukozyten verunreinigt sind, kann beim Empfänger zur Antikörperbildung (Alloimmunisierung) mit febrilen nicht-hämolytischen Transfusionsreaktionen und Refraktärität auf Fremdsponderthrombozyten führen. Insbesondere durch die Transmission von immunkompetenten, teilungsfähigen Lymphozyten kann es zu einer Kompromittierung des Empfängerimmunsystems kommen. Mit dieser werden sowohl erhöhte Raten bakterieller Infektionen nach postoperativer Transfusion als auch längere Transplantatüberlebenszeiten bei vortransfundierten Transplantatpatienten und das Auftreten von Graft-versus-Host Reaktionen bei immunsupprimierten Patienten⁶ in Zusammenhang gebracht [84, 85]. Durch Leukozytendepletion und Bestrahlung der Blutkomponenten können diese Nebenwirkungen jedoch reduziert werden [80].

Tabelle 2: Häufigkeiten immunologischer Transfusionsreaktionen (nach [34, 86])

Transfusionsreaktion	Risiko je transfundierte Einheit
Febrile nicht-hämolytische Transfusionsreaktion	1:5-200
Allergische Reaktion, leichte Fälle	1:33-333
Allergische Reaktion, schwere Fälle	1:20.000-50.000
Hämolytische Transfusionsreaktion	1:25.000
Posttransfusionspurpura (PTP)	1:600.000
TRALI	1:5.000-7.200
GvHR	1:400.000-1.200.000

TRALI: Transfusionsassoziierte akute Lungeninsuffizienz; **GvHR:** Graft-versus-Host-Reaktion

Strengere Kriterien für die Spenderselektion wie z.B. der Nachweis spezifischer Infektionsmarker und anamnestischer Ausschlusskriterien für bestimmte Risikogruppen haben in den letzten Jahrzehnten dazu beigetragen, das Risiko für die transfusionsbedingte Übertragung von Virusinfektionen zu reduzieren [6]. Durch die Implementierung der generellen Leukozytendepletion konnte die Virussicherheit im Bezug auf die Übertragung von zellständigen –Viren wie z.B. Zytomegalievirus (CMV) zusätzlich verbessert werden [87]. Für Poolplasma wird darüber hinaus eine Virusinaktivierung und -abreicherung mittels *Solvent-Detergent* Verfahren eingeführt [88].

Unter Berücksichtigung von Infektionsinzidenz in der Blutspenderpopulation und diagnostischer Fensterperiode wurde das Risiko für die Übertragung von Hepatitis B-

⁶ In seltenen Fällen kann eine GvHR auch durch eine Bluttransfusion unter Verwandten mit gleichem HLA-Profil auftreten.

Viren, Hepatitis C- Viren und HI-Viren 1998 für Deutschland auf 1:200.000, 1:100.000 und 1:1.000.000 geschätzt [89]. Durch die Einführung sensitiverer Testmethoden, darunter die Nukleinsäureamplifikationstechniken (NAT), ließ sich vor allem das Risiko für transfusionsbedingte Hepatitis C Virus (HCV)-Infektionen deutlich senken (Tabelle 3, Abbildung 4). Das Spenderscreening mittels NAT ist seit 1999 für HCV und seit 2004 für das Humane Immunschwäche Virus (HIV) verpflichtend [90].

Tabelle 3: In Abhängigkeit von den durchgeführten Testverfahren geschätztes Risiko für infektiöse Transfusionsreaktionen in Deutschland (2002/2003) (nach [90, 91])

Transfusionsreaktion	Test	Risiko je transfundierte Einheit
HBV	HBsAg	1:260.000
	HBsAg, NAT	1:790.000
HCV	Anti-HCV	1:640.000
	Anti-HCV, NAT	1:4.200.000
HIV	Anti-HIV 1/2	1:2.300.000
	Anti-HIV 1/2, NAT	1:4.600.000
Bakterielle Kontamination		1:5.000.000 (EK)
		1:100.000 (TK)

HBsAg: Hepatitis B-Antigennachweis, **Anti-HCV:** Hepatitis C-Antikörperrnachweis, **NAT:** Nukleidsäureamplifikationstechnik, **Anti-HIV 1/2:** HIV-Antikörperrnachweis

Trotzdem muss beachtet werden, dass die Übertragung von Viren – auch bisher unbekannter Natur – und anderen Infektionserreger wie z.B. Prionen, bedingt durch Latenzzeiten und diagnostische Lücken, jedoch auch heute nicht völlig ausgeschlossen werden kann [92, 93].

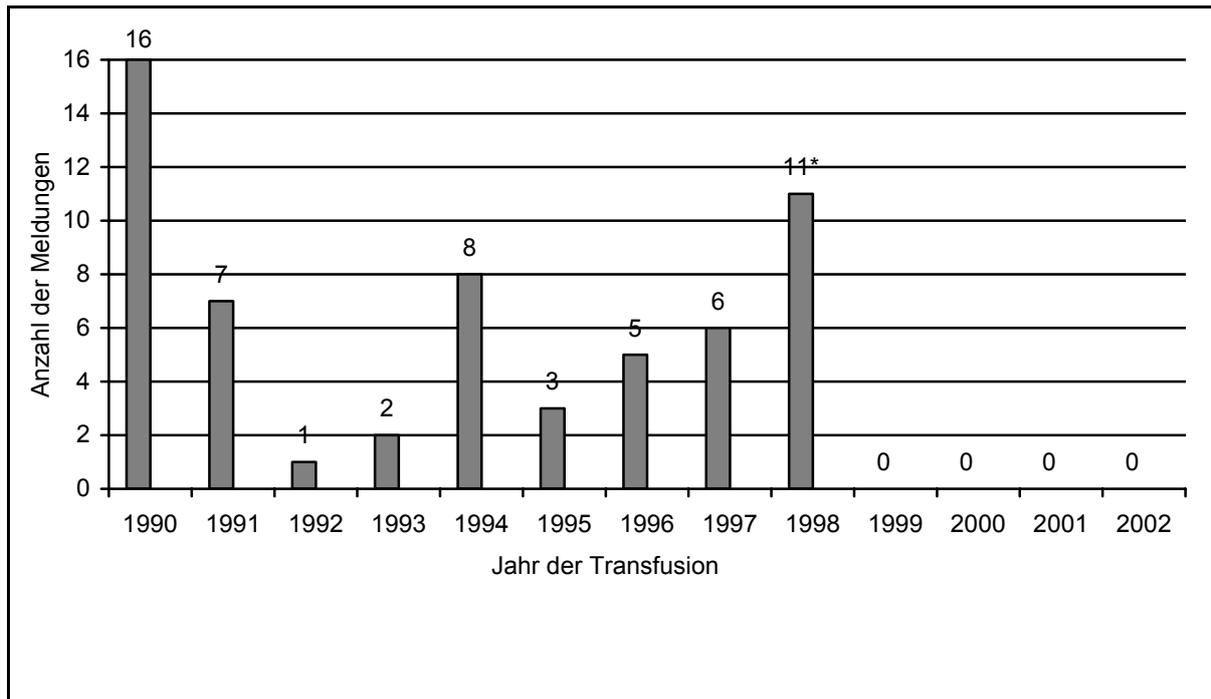


Abbildung 4: HCV-Übertragungen in der Fensterphase nach dem Zeitpunkt der Transfusion in Deutschland. * 8 Fälle aus einem Plasmapheresezentrum durch einen Spender (Graphik [90])

Mit dem Rückgang des Virusübertragungsrisikos ist das transfusionsassoziierte Sepsisrisiko in den Vordergrund getreten. Die bakterielle Kontamination der Blutkomponenten erfolgt aus dem Blut oder von der Haut des Spenders. Da Thrombozytenpräparate bei Raumtemperatur gelagert werden, ist das Wachstum von Bakterien im Vergleich zu Erythrozytenkonzentraten besonders begünstigt [94, 95]. Im Zusammenhang mit der Transfusion einer kontaminierten Blutkonserve kommt es in den meisten Fällen zu Fieber, Schüttelfrost, Blutdruckabfall zu Beginn, während oder kurz nach der Transfusion, in schweren Fällen entwickelt sich ein septischer Schock mit Nierenversagen und konsekutiver Koagulopathie [96]. Die Häufigkeit bakterieller Transfusionsreaktionen wird in den USA derzeit für Erythrozytenkonzentrate auf 1:5.000.000 und für Thrombozytenkonzentrate auf 1:100.000 geschätzt [91]. Die Mortalitätsrate im Zusammenhang mit der Transfusion bakteriell kontaminierter Blutkonserven wurde mit 1:8.000.000 für Erythrozytenkonzentrate und 1:500.000 für Thrombozytenkonzentrate angegeben⁷. Die Übertragung spezifischer Infektionskrankheiten z.B. durch Treponemen, Borrelien und Rickettsien ist dagegen sehr selten [97].

⁷ Die Schätzungen für Deutschland sind sehr weit gefasst und geben deshalb keinen guten Anhaltspunkt [34].

2.3 Ökonomische Relevanz von hämatologischen Nebenwirkungen, ihrer Prophylaxe und Therapie

Wie vor allem Studien aus dem Ausland zeigen, ist die Behandlung hämatologischer Nebenwirkungen mit großem ökonomischem Aufwand verbunden [98-102]. In Relation zu den Gesamtkosten der stationären Versorgung scheinen die Kosten des Einsatzes von Blut und Blutkomponenten vor allem für einige Patientengruppen besondere Relevanz zu besitzen. Nach einer Untersuchung an einem finnischen Universitätskrankenhaus gehören dazu neben hämatologischen Patienten unter anderem Patienten mit systemischem inflammatorischem Responsesyndrom und Sepsis [103]. Im Folgenden soll durch eine Zusammenstellung von Kostendaten zur Erythrozyten-, Thrombozyten- und Plasmatransfusion sowie zu den erythropoetischen Wachstumsfaktoren die ökonomische Relevanz des Managements hämatologischer Nebenwirkungen umrissen werden.

2.3.1 Chemotherapieinduzierte Anämie

Verschiedene ökonomische Untersuchungen zeigen, dass Ressourcenverbrauch und Kosten im Zusammenhang mit der medizinischen Versorgung von Patienten mit (chemotherapieinduzierter) Anämie hoch sind [98, 101, 104]. Berücksichtigt man alle in Anspruch genommenen medizinischen Leistungen, entstehen nach einer retrospektiven Analyse von Versicherungsdaten in den USA bei Tumorpatienten mit Anämie im Vergleich zu Patienten ohne Anämie durchschnittlich zusätzliche direkte Kosten in Höhe von \$18.418 pro Jahr [98]. Begrenzt auf die Behandlung der Anämie ermitteln Herold et al. im Jahr 2002 bei Patienten mit Non-Hodgkin Lymphom in Deutschland für Medikamente, Blutkomponenten, Diagnostik, ambulante und stationäre Arztkontakte durchschnittliche Kosten in Höhe von € 870 für den Zeitraum einer Behandlungslinie (6 Chemotherapiezyklen) [105].

In einer US-amerikanischen Studie betragen die Prozesskosten der Transfusion von 2 Erythrozytenkonzentraten bei Tumorpatienten aus der Perspektive des Krankenhauses zwischen \$548 und \$938 [106, 107] (Tabelle 4). Den größten Anteil an den Kosten verursachen dabei die Beschaffung und Vorbereitung der Blutkomponenten. Durch den häufigeren Einsatz von Spezialpräparaten, scheint die Erythrozytentransfusion bei Patienten mit hämatologischen Tumoren generell teurer zu sein als bei Patienten mit soliden Tumoren [106, 107]. Bereits durch Beschaffung der Blutkonserven fallen dem Krankenhaus Kosten in relevanter Höhe an, die durch die Ver-

knappung des Angebots tendenziell steigen. Der Beschaffungspreis für Erythrozytenkonzentrate liegt am Klinikum rechts der Isar derzeit bei etwa €70 pro Transfusionseinheit [108]. Darüber hinaus entstehen Personal- und Sachkosten im Zuge der hausinternen Aufarbeitung durch das Blutdepot (z.B. Bestrahlung, Kompatibilitätstestung) sowie durch Diagnostik und Administration [106, 107]. Die ökonomische Belastung infolge einer transfusionsbedingten Übertragung von Virusinfektionen wie HIV oder HCV scheint vor allem seit der Einführung von NAT eher gering zu sein [106, 109] und wird bei der Ermittlung der Transfusionskosten daher teilweise nicht mehr berücksichtigt [110].

Tabelle 4: Kosten der Transfusion von zwei Erythrozytenkonzentraten bei Tumorpatienten (Analysen aus USA und Kanada)

Tumorart	Kosten (Mittelwert)	Kostenart	Jahr ^a	Methodik	Quelle
Analyseperspektive des Krankenhauses					
Solide/ hämatologische Tumore	\$938	Direkte Kosten ^b	1998	Retrospektive Kostenanalyse	[107]
Solide Tumore	\$548	Direkte Kosten ^{b-d}	1995	Retrospektive Kostenanalyse	[106]
Hämatologische Tumore	\$569	Direkte Kosten ^{b-d}	1995	Retrospektive Kostenanalyse	[106]
Analyseperspektive der Gesellschaft					
Solide/ hämatologische Tumore	Can\$731	Direkte Kosten, indirekte Kosten ^c	1999	Expertenbefragung ^e	[110]

^a Jahr der Analyse

^b Beschaffung, Kompatibilitätstestung, Arbeitszeit, Material, Overhead

^c ambulante Erythrozytentransfusion

^d inklusiv Management von transfusionsassoziierten Nebenwirkungen

^e Aktualisierung einer Kostenstrukturanalyse aus dem Jahr 1996/1997 auf Basis einer retrospektiven Aktendokumentation [111]

Die Höhe der Transfusionskosten, die unter Berücksichtigung des tatsächlichen Transfusionsbedarfs bei chemotherapieinduzierter Anämie aus der Perspektive des Krankenhauses anfallen, konnte trotz intensiver Recherche nicht identifiziert werden. Einen Anhaltspunkt bieten Studien aus der Perspektive der Gesellschaft [109, 110]. Z.B. ermittelt Dranitsaris et al. bei Patienten mit soliden Tumoren und Lymphomen über einen Zeitraum von drei Monaten (4 Chemotherapiezyklen) Transfusionskosten in Höhe von Can\$ 1.200 pro Patient⁸.

Erythropoese stimulierende Faktoren (ESF) können theoretisch den Transfusionsbedarf reduzieren [112]. Die vorliegenden ökonomischen Untersuchungen zum Einsatz

⁸ Die Perspektive berücksichtigt neben den direkten Kosten auch die indirekten Kosten, d.h. den Arbeitsausfall der Blutspender [110]

von ESF bei chemotherapieinduzierter Anämie deuten jedoch darauf hin, dass die eingesparten Kosten der vermiedenen Transfusionen die Mehrkosten der erythropoetischen Wachstumsfaktoren auch über mehrere Chemotherapiezyklen nicht ausgleichen [109, 113]. Nach Kosten-Nutzwertuntersuchungen aus dem Ausland ist der Einsatz von ESF nur dann als kosteneffektiv im Sinne der publizierten QALY (Quality adjusted life years) -Grenzwerte⁹ anzusehen, wenn von einem Vorteil der ESF auf das Gesamtüberleben ausgegangen wird¹⁰ [115]. Ein Überlebensvorteil konnte jedoch bisher noch nicht eindeutig gezeigt werden [116].

Wie eine belgische Studie in einer Analyse von 31 Krankenhausdatenbanken zeigt, sind Erythropoese stimulierende Faktoren die wichtigste Kostenkomponente im stationären Anämiemanagement, wenn erythropoetische Wachstumsfaktoren eingesetzt werden [117]. Für Deutschland liegen bislang keine Kostenabschätzungen zum Einsatz der erythropoetischen Wachstumsfaktoren vor. Da Behandlungsmuster und Personalkosten zwischen den unterschiedlichen Gesundheitssystemen variieren können, lassen sich Ergebnisse aus dem Ausland nicht ohne weiteres übertragen [118]. In Deutschland sind die Arzneimittelkosten von Darbepoetin und Erythropoetin alfa mit €1.000-1.500 für einen Behandlungszeitraum von drei Wochen aus Krankenhaussicht vergleichbar. Wie Kostenminimierungsanalysen aus dem Ausland zeigen, können sich Kostenunterschiede zwischen den beiden ESF für den Leistungserbringer durch die tatsächlich applizierte Dosis unter Berücksichtigung einer Dosiserhöhung bei fehlendem Ansprechen und die unterschiedliche Administrationshäufigkeit ergeben [119, 120]. Die Ergebnisse der bisher vorliegenden Kostenminimierungsanalysen sind jedoch widersprüchlich [117, 119, 120].

2.3.2 Chemotherapieinduzierte Thrombozytopenie

Im Vergleich zur chemotherapieinduzierten Anämie wurden bisher wenige Daten zur chemotherapieinduzierten Thrombozytopenie und zum Einsatz von Thrombozytenkonzentraten veröffentlicht. Aus den vorliegenden Untersuchungen geht jedoch ebenfalls die Kostenrelevanz dieser Nebenwirkung hervor (Tabelle 5). Dem Kran-

⁹ Qualitätsbereinigte Lebensjahre. In der Literatur werden Grenzkosten in Höhe von £20.000-30.000 pro QALY akzeptiert [114]

¹⁰ Nach einem Health Technology Assessment (HTA) des National Institute of Clinical Excellence (NICE), einer unabhängigen Organisation in Großbritannien, liegen die geschätzten Kosten für den Einsatz von ESF bei Chemotherapiepatienten unter £30.000 pro qualitätsbereinigtem Lebensjahr, wenn von einem Vorteil auf das Gesamtüberleben ausgegangen wird, und ohne Berücksichtigung eines Überlebensvorteils über £80.000 pro QALY.

kenhaus entstehen nach einer US-amerikanischen Untersuchung aus dem Jahr 1995/1996 durch das Management von Grad 3/4 Thrombozytopenien¹¹ Mehrkosten in Höhe von durchschnittlich US\$1.000 pro Chemotherapiezyklus, die sich durch große Mengen prophylaktisch transfundierter Thrombozytenkonzentrate oder durch das Management von Blutungskomplikationen ergeben [99]. Ressourcen- und kostenintensiv sind nach den Ergebnissen der Studie nur etwa 40% der Chemotherapie-Zyklen, in denen eine Thrombozytopenie unter 50.000/ μ l auftritt.

In Deutschland wurde das Thrombozytopeniemanagement aus ökonomischer Sicht nur in einer Studie untersucht. Herold et al. ermittelten 2002 aus der Perspektive des Kostenträgers für Medikamente, Transfusionen, Diagnostik, ambulante und stationäre Arztkontakte zur Behandlung der chemotherapiebedingten Thrombozytopenie bei Patienten mit niedrigmalignem Non-Hodgkin Lymphom Kosten in Höhe von nur €157 für eine Behandlungslinie (sechs Chemotherapiezyklen) [105].

Die Gesamtkosten für die Transfusion eines Thrombozytenkonzentrats bei onkologischen Patienten werden in der Literatur mit \$100 (1997) bis \$560 (2000) angegeben (Tabelle 5). In Deutschland liegen die Beschaffungskosten der Thrombozytenkonzentrate für das Krankenhaus bei €300 bis €400 für Apheresethrombozytenkonzentrate [108]. Die darüber hinaus für das Krankenhaus anfallenden Kosten wurden bisher nicht untersucht. Es ist jedoch zu vermuten, dass analog der Erythrozytentransfusion zusätzliche Kosten in relevanter Höhe entstehen. Der Einsatz von Pool- und Apherese-Thrombozytenkonzentraten variiert heute in Abhängigkeit von Patienten-Mix, Verfügbarkeit und Kosten bzw. wirtschaftlichem Druck von Klinik zu Klinik [38]. Die Kosten-Effektivität des standardmäßigen Einsatzes von Apheresethrombozyten wurde zumindest Ende der 90iger Jahre negativ beurteilt [38, 121].

In den USA wurde 1998 ein thrombopoetischer Wachstumsfaktor zur (Sekundär-) Prophylaxe schwerer Thrombozytopenien und Reduktion von Thrombozytentransfusionen zugelassen [71]. Eine Kostenminimierungsanalyse, in der die Wachstumsfaktorgabe mit der Thrombozytentransfusion aus Sicht des Krankenhauses verglichen wurde, zeigt, dass die Kosteneinsparungen durch die Reduktion des Transfusionsbedarfs geringer sind als die zusätzlichen Kosten des Wachstumsfaktors [69]. Eine Verschiebung des Kostenverhältnis zugunsten des thrombopoetischen

¹¹ Monitoring, Blutungsprophylaxe und –behandlung

Wachstumsfaktors scheint am ehesten durch den selektiven Einsatz bei Patienten mit besonders hohem Transfusionsbedarf möglich [70].

Tabelle 5: Kosten der Thrombozytentransfusion bei Chemotherapiepatienten aus der Perspektive des Krankenhauses (Analysen aus den USA)

Tumorart	Kosten ^a	Kostenart	Jahr ^b	Methodik	Quelle
Solide/ hämatologische Tumore	\$590	Direkte Kosten ^c	1999	Retrospektive Aktendokumentation	[99]
Myeloablative Chemotherapie	\$560	Direkte Kosten ^c	1996	Markov-Modell	[122]
Solide/ hämatologische Tumore	\$551	Direkte Kosten ^{c, d}	1996	CCR	[123]
	\$389	Direkte Kosten ^{c, d}	1996	TMM	[123]
Solide/ hämatologische Tumore	\$105 ^d	Direkte Kosten ^c	1995	Retrospektive Kostenanalyse	[69]
	\$180 ^e	Direkte Kosten ^c	1995	Retrospektive Kostenanalyse	[69]

CCR: cost-to-charge ratio; **TMM:** Time-motion Methode; k.A. keine Angaben

^a Mittelwert pro Thrombozytentransfusion

^b Jahr der Analyse

^c neben den Beschaffungskosten des Thrombozytenkonzentrats sind zumindest Materialkosten und Personalkosten der Applikation berücksichtigt. Z.T. auch Kompatibilitätstestung, Overhead, Prämedikation und Nebenwirkungsmanagement

^d Poolthrombozyten,

^e Einzelspenderthrombozyten.

2.3.3 Vergütung im deutschen DRG-System

Seit 2005 werden stationäre und teilweise auch teilstationäre Leistungen in deutschen Krankenhäusern flächendeckend nach dem deutschen DRG-System abgerechnet [124]. Die Behandlungsfälle werden anhand medizinischer (Diagnosen, Begleiterkrankungen, Komplikationen, durchgeführte Behandlungen, Beatmungstunden) und demographischer (Alter, Geschlecht) Eigenschaften sowie der Verweildauer und dem Entlassungsstatus in Fallgruppen (DRGs) unterteilt. Jeder DRG-Fallpauschale ist eine bundeseinheitliche Bewertungsrelation¹² zugeordnet, die den ökonomischen Aufwand im Vergleich zu einem Standardfall angibt. Das Entgelt für einen konkreten Behandlungsfall errechnet sich in der aktuellen Konvergenzphase¹³ aus der Bewertungsrelation der DRG multipliziert mit einem krankenhausindividuellen Basisfallwert. Ab 2009 soll durch einen bundeseinheitlichen Basisfallwert für alle Krankenhäuser die gleiche Leistung jeweils den gleichen Preis haben (einheitliches pauschaliertes Vergütungssystem) [124].

¹² Synonym: Relativgewicht. Wird vom Institut für Entgelt im Krankenhaus (InEK) auf Basis der Leistungsdaten des Vorjahres jährlich neu kalkuliert.

¹³ Die Konvergenzphase (2005-2009) ist eine Übergangsphase, in der der schrittweise ein bundeseinheitliches Vergütungssystem geschaffen werden soll.

Die Einführung des DRG-Systems in Deutschland hat auf Krankenseite große Verunsicherung darüber hervorgerufen, ob sich die in Deutschland praktizierten diagnostischen und therapeutischen Maßnahmen sachgerecht mit einem DRG-System abbilden und vergüten lassen. Insbesondere im Bereich der Onkologie und dabei vor allem für die onkologischen Maximalversorger steht die Frage nach der ausreichenden Finanzierung von innovativen Verfahren im Mittelpunkt [125]. Seit der zunächst budgetneutralen Einführung der Version 1.0 des DRG-Systems 2003 wurden jährlich Anpassungen zur Berücksichtigung der deutschen Behandlungswirklichkeit und der deutschen Versorgungsstrukturen vorgenommen. Mit der Einführung neuer Zusatzentgelte wurde 2005 der großen ökonomischen Inhomogenität innerhalb der Fallpauschalen im Bereich der Hämato-Onkologie Rechnung getragen, indem für besonders kostenintensive Leistungen, die sich nicht eindeutig einer Fallpauschale zuordnen lassen (und in der Bewertungsrelation berücksichtigt werden können) eine Abrechnungsmöglichkeit für den außerhalb der Streuung der DRG liegenden Mehraufwand geschaffen wurde [124], [126]. Da Zusatzentgelte budgetneutral sind, kommt es insgesamt nicht zu einer Erhöhung, sondern zu einer Verschiebung des Klinikbudgets zwischen den verschiedenen Fachabteilungen. Für die Vergütung von neuen Untersuchungs- und Behandlungsmethoden wurden fallbezogene Entgelte (NUBs) vereinbart, die von den Kliniken individuell beim Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus (InEK) beantragt und verhandelt werden und im Gegensatz zu den Zusatzentgelten eine Möglichkeit der Zusatzfinanzierung darstellen [124].

Die Erstattung der Blutkonserven bzw. der Transfusionskosten ist im deutschen DRG-System bis zu einer einzeln definierten Maximalmenge¹⁴ in der abgerechneten Fallpauschale enthalten. Bei größeren Mengen können Zusatzentgelte der Anlage 5 Fallpauschalenvereinbarung zusätzlich abgerechnet werden [128]. Auch für die granulopoetischen Wachstumsfaktoren Filgrastim (ab 250 Millionen I.E.¹⁵), Pegfilgrastim (6mg¹⁴) und Lenograstim (300 Millionen I.E.¹⁴) existieren Zusatzentgelte nach Anlage 5 Fallpauschalenvereinbarung, so dass der überdurchschnittlich hohe ökonomische Aufwand, der bei der Kalkulation der Fallpauschale nicht berücksichtigt wurde, zumindest teilweise ausgeglichen werden kann. Für Erythropoetin alpha und

¹⁴ Maximalmengen bei Erwachsenen: weniger als 16 Transfusionseinheiten Erythrozytenkonzentrate, weniger als zwei Transfusionseinheiten Apheresethrombozyten und weniger als 16 Transfusionseinheiten Poolthrombozytenkonzentrate [127].

¹⁵ Für Erwachsene

beta sowie Darbepoetin existieren dagegen weder Zusatzentgelte noch die Abrechnungsmöglichkeit als neue Untersuchungs- und Behandlungsmethode (NUB). Die Anwendung dieser teuren Arzneimittel muss daher zu 100% durch die abgerechnete Fallpauschale abdeckt werden.

Neben der Abbildung innovativer Behandlungsmethoden ist die Abrechnung der stationären Wiederaufnahme zur Behandlung von Komplikationen für den Fachbereich Onkologie noch nicht zufriedenstellend gelöst. Nach den Kodierrichtlinien muss eine Wiederaufnahme aufgrund von Komplikationen innerhalb der oberen Grenzverweildauer mit dem vorausgegangenen Krankenhausaufenthalt zusammengelegt werden [128]. Hier fehlt weiterhin die von der deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO) geforderte Definition von Komplikation, die die kalkulierten Nebenwirkungen der Chemotherapie eindeutig von dieser Regelung ausschließt und eine Abrechnung als neue Fallpauschale im offiziellen Regelwerk etabliert [129].

3 Methodik der empirischen Untersuchung

3.1 Studiendesign

Behandlungsmuster, Ressourcenverbrauch und Kosten des Managements chemotherapieinduzierter hämatologischer Nebenwirkungen wurden in einer multizentrischen, longitudinalen Beobachtungsstudie bei hämato-onkologischen Patienten prospektiv untersucht. Die vorliegende Arbeit basiert auf einer monozentrischen Analyse der Daten der Abteilung für Hämato-Onkologie am Klinikum rechts der Isar in München. Außer einer Intensivstation waren alle Teileinheiten der Abteilung in die Studie einbezogen (zwei Normalstationen, eine Tagesklinik). Das Klinikum rechts der Isar ist Universitätsklinikum der Technischen Universität München und mit etwa 1.100 Betten das zweitgrößte Klinikum in München. Ein Schwerpunkt des Leistungsspektrums ist die Behandlung hämato-onkologischer Patienten, die von einem interdisziplinären Tumortherapezentrum über die stationäre, teilstationäre und ambulante Versorgung koordiniert wird. Der Studieneinschluss erfolgte konsekutiv bei Beginn der Erst- bzw. Zweitlinienbehandlung. Der Beobachtungszeitraum entsprach der Dauer einer Behandlungslinie und erstreckte sich etwa über ein halbes Jahr. Demographische, klinische und ökonomische Daten wurden entsprechend einem „bottom-up“ Ansatz erhoben bzw. erfasst.

3.2 Patienten

Die Untersuchung erfolgte an Patienten mit nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom und malignen Lymphomen. Unter den malignen Lymphomen wurden Morbus Hodgkin, chronisch lymphatische Leukämie, Plasmozytom und sonstige Non-Hodgkin Lymphome eingeschlossen. Die Tumorentitäten wurden gewählt, da der überwiegende Anteil der NSCLC- und Lymphompatienten mehreren Zyklen einer (Radio-)Chemotherapie mit hohem Myelotoxizitätspotential erhält und für die betroffenen Patienten daher von einem hohen Risiko für hämatologische Nebenwirkungen ausgegangen werden konnte. Darüber hinaus wurden die beiden Tumorentitäten gewählt, um mit der Untersuchung sowohl hämatologische als auch solide Tumore abzubilden zu können. Für die Studie kamen alle Patienten mit den genannten Tumorerkrankungen in Frage, bei denen mindestens zwei Chemotherapiegaben am Studienzentrum geplant waren und von denen eine schriftliche Einverständniserklärung für die Studienteilnahme vorlag. In Bezug auf das eingesetzte Therapiekonzept

(Immuno-Chemotherapie, Radio-Chemotherapie) wurden keine Vorgaben gemacht. Es musste sich jedoch um den ersten oder zweiten Behandlungsversuch der aktuell therapierten Lymphom- oder Lungenkrebserkrankung handeln. Kam es bei einem Studienteilnehmer aufgrund eines Tumorprogresses zum Beginn einer neuen Behandlungslinie, war ein Zweiteinschluss möglich, soweit es sich um die zweite Behandlungslinie handelte. Patienten, die mit einer Hochdosischemotherapie behandelt wurden, waren von der Studienteilnahme ausgeschlossen.

3.3 Definitionen

Behandlungslinie

Als eine Behandlungslinie galt der Zeitraum von Beginn einer Chemotherapie bis zum geplanten Ende oder Abbruch bzw. Umstellung der Therapie wegen Krankheitsprogress. Laut Ein- und Ausschlusskriterien der *MAEGHIC*-Studie konnte es sich um den ersten oder zweiten Behandlungsversuch der aktuell therapierten Lungenkrebs- oder Lymphomerkrankung handeln.

Fall

Ein Fall war definiert als eine Behandlungslinie eines Patienten.

Patient

Ein Patient konnte bis zu zweimal in die Studie eingeschlossen werden. Für die Auswertung auf Patientenebene wurden alle Zweiteinschlüsse ausgeschlossen.

Chemotherapiezyklus

Aufeinanderfolge von Chemotherapiegaben und Behandlungspausen. Zykluslänge und Anzahl der Behandlungstage unterscheiden sich je nach Chemotherapieschema.

Chemotherapiegabe

Ein- oder mehrtägige Applikation von Zytostatika, mit einem Abstand von mindestens 7 therapiefreien Tagen zur darauf folgenden Chemotherapiegabe. Z.B. R-CHOP (Tag 0: Rituximab, Tag 1: CHOP): Gabe entspricht Zyklus, aber ABVD (Tag 1 und 15: ABVD): ein Zyklus besteht aus zwei Gaben.

Sepsis

Infektion *NCI CTCAE v3.0* Grad 4 [13]. Ein Abgleich mit den Sepsiskriterien der *Consensus Conference* des *American College of Chest Physicians* und der *Society of Critical Care Medicine* wurde nicht vorgenommen [130, 131].

Sepsisepisode

Zeitraum der sepsisassoziierten stationären Krankenhausbehandlung, die durch das Auftreten einer Sepsis laut UE-Erfassungsbogen und eine gleichzeitige Rehospitalisierung bzw. Verlängerung des stationären Chemotherapieaufenthaltes definiert war. Der Beginn des Sepsisaufenthaltes war die Krankenhauseinweisung, wenn diese aufgrund einer Infektion bzw. der Sepsis erfolgte, oder, im Fall einer Verlängerung des Chemotherapie- Aufenthaltes, jeweils der erste Tag der Antibiotikagabe. Die Anzahl der Sepsisepisoden entsprach der Anzahl der Sepsispatienten, daher werden beide Begriffe Sepsispatient und Sepsisepisode verwendet.

3.4 Datenquellen und Erhebungsinstrumente

Als Datenquellen und Erhebungsinstrumente dienten der zur Verblindung notwendige Identifikationsbogen, die Patientenakte, der *UE-Erfassungsbogen*, ein Formular zur Erfassung der chemotherapiebedingten unerwünschten Ereignisse im Rahmen eines Patienteninterviews, sowie das klinikinterne Warenwirtschaftssystem (SAP) (Tabelle 6). Die Daten aus Patientenakte und *UE-Erfassungsbogen* wurden nach Beendigung der Beobachtungsphase durch einen geschulten Apotheker in eine vorprogrammierte *ACCESS*-Datenbank eingegeben. Die Erfassungsbögen für die Dokumentation der Patientenakte und die Erfassung der unerwünschten Ereignisse befinden sich im Anhang.

Tabelle 6: Demographische, klinische und ökonomische Parameter: verwendete Datenquellen bzw. Erhebungsinstrumente

Parameter	Datenquelle/Erhebungsinstrumente
Demographische und klinische Charakteristika	
Alter	
Geschlecht	
Performance Status	
Begleiterkrankungen	Patientenakte, Identifikationsbogen ^a
Tumorart, Tumorstadium	
Tumorbehandlung: Chemotherapieschema, Behandlungslinie, Operation, Bestrahlung	
Hämatologische Nebenwirkungen (nach NCI CTCAE v3.0 [13])	
Anämie	
Thrombozytopenie	UE-Erfassungsbogen
Leukozytopenie, Neutropenie	
Blutungen	
Transfusion von Blutkomponenten: Ressourcenverbrauch und Behandlungsmuster	
Art und Anzahl der Transfusionseinheiten	
Transfusionstrigger (Hämoglobinkonzentration in g/dL, Thrombozytenzahl/µl am Transfusionstag)	Patientenakte
Subgruppe mit maximalen Kosten für Blutkomponenten: Gesamtressourcenverbrauch und Erlös der Behandlungsepisode	
Ressourcenverbrauch	
Rehospitalisierung bzw. Verlängerung des stationären Aufenthaltes (Aufenthaltsdauer, Versorgungsart) ^b	UE-Erfassungsbogen ^b , Patientenakte
Arzneimittel ^c	
Erythrozyten-, Thrombozyten-, Plasmakonzentrate	
Enterale und parenterale Ernährung	
Nicht-medikamentöse therapeutische Maßnahmen	
Diagnostische Maßnahmen	
Erlös	SAP

^a Tumorart, Geschlecht sowie Alter und ECOG Performance Status bei Studieneinschluss wurden für teilnahmebereite und nicht teilnahmebereite Patienten im Identifikationsbogen erhoben

^b Rehospitalisierungen wurden im UE-Erfassungsbogen prospektiv erhoben, um auch Einweisungen an andere Kliniken zu erfassen.

^c mit Ausnahme von Arzneimittel zur Behandlung von Begleiterkrankung und von Arzneimitteln, die im Rahmen der Tumortherapie eingesetzt werden

3.5 Datensammlung und -auswertung

Datenerhebung und -erfassung erfolgten im Rahmen einer größeren Studie, in der zwischen Januar 2005 und Juni 2007 an vier Kliniken im Großraum München Management und Kosten von chemotherapiebedingten hämatologischen und nicht-hämatologischen Nebenwirkungen untersucht wurden. Die so genannte *MAEGHIC-EI* Studie (Miscellaneous Adverse Events in German Hospital Oncology Service

Patients induced by Chemotherapy- Economic Investigation) wurde von den Ethikkommissionen der *Technischen Universität München* sowie der *Ludwigs-Maximilians-Universität München* geprüft und genehmigt. Die vorliegende Untersuchung beschränkt sich auf Patienten, die zwischen Januar 2005 und Mai 2006 am Klinikum rechts der Isar konsekutiv in die *MAEGHIC-EI* Studie eingeschlossen wurden.

Alle personenbezogenen Daten wurden anonymisiert und gemäß den Vorgaben des Datenschutzes erfasst und ausgewertet. Zur Zuordnung der Patientendaten wurden Codenummern verwendet, deren Deanonymisierung nur den behandelnden Zentren möglich war.

3.5.1 Demographische und klinische Charakteristika

Teilnahmebereite und nicht teilnahmebereite Fälle

Alter, Geschlecht, Tumorerkrankung und ECOG Performance Status wurden bei Studieneinschluss für teilnahmebereite und nicht teilnahmebereite Fälle im Identifikationsbogen des Studienzentrums dokumentiert. Um zu überprüfen, ob die teilnahmebereiten Fälle alle Fälle mit den genannten Ein- und Ausschlusskriterien am Klinikum rechts der Isar widerspiegeln, wurden die Charakteristika von teilnahmebereiten und nicht teilnahmebereiten Fällen anhand des Identifikationsbogens auf Fallebene ausgewertet. Für alle anderen Auswertungen wurden die Daten aus Patientenakte und –interview herangezogen.

Analysekollektiv

Für die teilnahmebereiten Fälle wurden demographische Angaben, Komorbidität, Allgemeinzustand (ECOG Performance Status) sowie Angaben zur Tumorerkrankung und -therapie aus der Patientenakte erfasst. Alter, ECOG Performance Status, Tumorart und -stadium bei Ersteinschluss wurden auf Patientenebene ausgewertet. Die Parameter Behandlungslinie und Behandlungsschema wurden auf Fallebene, d.h. unter Berücksichtigung der Angaben bei Erst- und Zweiteinschluss ausgewertet.

Bestimmung des Charlson Comorbidity Index

Als Maß für den Komorbiditätsgrad des Patientenkollektivs wurde der Charlson Comorbidity Index (CCI) dargestellt. Der CCI enthält 19 Krankheitszustände, die entsprechend des jeweiligen Einflusses auf das Mortalitätsrisikos mit einem Punkt-

wert von 1-6 bewertet werden. Der Komorbiditätsindex ergibt sich als Gesamtpunktzahl von 0-37 aus der Summe der gewichteten Komorbiditäten [132]. Zur Darstellung der Ergebnisse wurden die Kategorien 0, 1-2, 3-4 und ≥ 5 gebildet. Aufgrund von Datenlücken konnte der CCI nur für 95 Patienten (53%) bestimmt werden. Deshalb wurden zusätzlich die wichtigsten Komorbiditäten nach Organsystemen angegeben (Herz, Lunge, Niere, Leber bzw. thromboembolische Ereignisse, Tabelle 7). Andere Begleiterkrankungen wurden für diese Auswertung nicht berücksichtigt.

Tabelle 7: Einteilung der Komorbidität nach Organsystem

Kategorie	Begleiterkrankungen
Herz	Hypertonie, KHK, Angina pectoris, Herzinsuffizienz, Herzrhythmusstörungen, Mitralklappeninsuffizienz, Aortenklappeninsuffizienz, Kardiomyopathie
Lunge	Chronisch obstruktive Lungenerkrankung, Asthma
Leber	Milde-moderate Lebererkrankungen (Fettleber, Hepatitiden, Ikterus, Erhöhung der Transaminasen)
Niere	Niereninsuffizienz, Nierensteinleiden, Schrumpfnieren, Nierenzysten
Thromboembolische Ereignisse	Herzinfarkt, Periphere arterielle Verschlusskrankheit, Schlaganfall, Lungenembolie, Thrombose

3.5.2 Hämatologische Nebenwirkungen

Mit Hilfe eines nach den Bedürfnissen der *MAEGHIC*-Studie entworfenen Erfassungsbogens (*UE-Erfassungsbogen*) wurde das Auftreten von unerwünschten hämatologischen Ereignissen vor jeder Chemotherapiegabe (vgl. Definition in Kapitel 3.3) durch einen Apotheker oder Arzt im Rahmen eines Patienteninterviews erfasst und hinsichtlich des Kausalzusammenhangs mit der Chemotherapie bewertet.¹⁶ War ein persönliches Patienteninterview nicht möglich, wurden die studienrelevanten Informationen nach der gleichen Systematik telefonisch erfragt. Die Einteilung der Nebenwirkungen erfolgte nach den *Common Terminology Criteria for Adverse Events v3.0* des *National Cancer Institutes (NCI CTCAE v3.0)* (Tabelle 8) [13].

¹⁶ Die Erfassung der Nebenwirkungen erfolgte maximal einmal wöchentlich.

Tabelle 8: Klassifikation hämatologischer Nebenwirkungen nach NCI CTCAE v3.0

	Grad 1	Grad 2	Grad 3	Grad 4
Hämoglobin	LLN ^{a,b} -10,0g/dl	10,0-8,0g/dl	8,0-6,5g/dl	<6,5g/dl
Neutrophile (ANC)	LLN ^a -1 500/ μ l	1 500-1 000/ μ l	1 000-500/ μ l	<500/ μ l
Leukozyten	LLN ^a -3 000/ μ l	2000-3 000/ μ l	2 000-1 000/ μ l	<1 000/ μ l
Thrombozyten	LLN ^a -75 000/ μ l	75-50 000/ μ l	50 000- 25 000/ μ l	<25 000/ μ l
Blutung	Mild, keine Transfusion	-	Transfusionsbedürftig	Massive Blutung, interventionsbedürftig

^a LLN: Lower Limit of Normal, unterer Grenzwert des Referenzbereichs

^b Geschlechtsspezifische Unterschiede nicht berücksichtigt

Die Parameter Anämie, Thrombozytopenie, Leukozytopenie, Neutropenie zum Zeitpunkt des erwarteten Nadirs wurden aus der Akte ermittelt. Da nicht alle Blutuntersuchungen am Klinikum rechts der Isar stattfanden, wurde durch eine schriftliche Mitteilung an den niedergelassenen Arzt der Versuch unternommen, den Rücklauf der extern ermittelten Blutuntersuchungsergebnisse zu optimieren. Da es sich um eine Beobachtungsstudie handelte, bestand für die Patienten jedoch über die Empfehlungen des behandelnden Arztes hinaus keine Pflicht einer regelmäßigen Blutbildkontrolle. Die Anzahl der auswertbaren Blutwerte entspricht daher in etwa der Häufigkeit von Nadirblutbildkontrollen im klinischen Alltag. Das Auftreten von Blutungen und Infektionen wurde in einem Patienteninterview prospektiv erfasst. Bei Hinweis auf eine Infektion wurde der Schweregrad der Infektion bzw. das Auftreten einer Sepsis mit Hilfe der Patientenakte oder durch Rücksprache mit dem behandelnden Arzt überprüft. Die Einteilung in die Klassifikation der *NCI CTCAE* erfolgte auf Grundlage der ärztlichen Beurteilung und ohne die Berücksichtigung der Sepsiskriterien nach *ACCP/SCCM* [130, 131].

Die Kausalitätsbeurteilung erfolgte in Anlehnung an die Kriterien des *World Health Organisation Uppsala Monitoring Centre (WHO-UMC)* [133, 134]. Da für den Zweck dieser Studie die Unterscheidung zwischen den Kategorien möglich und unwahrscheinlich ausschlaggebend war, wurde zur Vereinfachung eine modifizierte fünfstufige Bewertung mit den Kategorien sicher, wahrscheinlich, möglich, unwahrscheinlich und kein Zusammenhang verwendet (Tabelle 9).

Tabelle 9: Kausalitätsbeurteilung unerwünschter Ereignisse in Anlehnung an *WHO-UMC* [134]

Begriff	Kriterium
Sicher	<p>Klinisches Ereignis/ auffällige Laborwerte</p> <ul style="list-style-type: none"> mit plausiblen zeitlichen Zusammenhang zur Gabe des Arzneimittels nicht durch andere Umstände, wie Begleiterkrankungen oder Komedikation erklärbar plausible Reaktion auf Absetzen oder Reexposition pharmakologisch oder phänomenologisch bestimmtes Ereignis, falls notwendig durch Reexpositionsverfahren
Wahrscheinlich	<p>Klinisches Ereignis/ auffällige Laborwerte</p> <ul style="list-style-type: none"> mit plausiblen zeitlichen Zusammenhang zur Gabe des Arzneimittels wahrscheinlich nicht durch andere Umstände, wie Begleiterkrankungen oder Komedikation erklärbar plausible Reaktion auf Absetzen Reexposition nicht notwendig
Möglich	<p>Klinisches Ereignis/ auffällige Laborwerte</p> <ul style="list-style-type: none"> mit plausiblen zeitlichen Zusammenhang zur Gabe des Arzneimittels auch durch Begleiterkrankungen oder Komedikation erklärbar keine Informationen über die Reaktion beim Absetzen notwendig mit bekanntem pharmakologischen Zusammenhang
Unwahrscheinlich	<p>Klinisches Ereignis/ auffällige Laborwerte</p> <ul style="list-style-type: none"> unwahrscheinlicher zeitlicher Zusammenhang zur Gabe des Arzneimittels
Kein Zusammenhang	<p>Klinisches Ereignis/ auffällige Laborwerte</p> <ul style="list-style-type: none"> unwahrscheinlicher zeitlicher Zusammenhang zur Gabe des Arzneimittels eindeutig durch Begleiterkrankungen oder Komedikation erklärbar

Thrombozytopenie, Leukozytopenie und Neutropenie wurden jeweils als zumindest mögliche Folge der Chemotherapie gewertet, da andere Ursachen im Vergleich zum Einfluss der Chemotherapie von untergeordneter Bedeutung sind. Im Fall einer Anämie wurde der Kausalzusammenhang mit der Chemotherapie als möglich betrachtet, wenn sich der Hämoglobinwert im Vergleich zum Ausgangswert vor Beginn der Behandlungslinie um mindestens einen Schweregrad verschlechtert hatte. Bei einer vorbestehenden Anämie, die sich unter Chemotherapie nicht weiter verschlechterte, wurde von einer reinen Tumoranämie ausgegangen und der Kausalzusammenhang mit der Chemotherapie als unwahrscheinlich angesehen. Für Infektionen wurde der Kausalzusammenhang mit der Chemotherapie immer als zumindest möglich angesehen. Für Blutungen wurde ein zumindest möglicher Kausalzusammenhang mit der Chemotherapie angegeben, wenn vor Beginn der

Chemotherapie beim Patienten keine Blutungen (z.B. Nasenbluten, Zahnfleischbluten) aufgetreten waren. Lag die Thrombozytenzahl in dem Zyklus, in dem die Blutung auftrat, unter 20.000/ μ l, wurde unabhängig vom Schweregrad der Blutung ebenfalls von einem möglichen Zusammenhang ausgegangen.

Häufigkeit hämatologischer Nebenwirkungen

Die Häufigkeit von Anämie, Thrombozytopenie, Leukozytopenie, Neutropenie und von Blutungen wurde deskriptiv auf der Patientenebene analysiert. Bezüglich der Zytopenien wurden die Schweregrade 3/4 nach *NCI CTCAE v3.0* ausgewertet [13]. Im Fall der Blutungen wurden alle Schweregrade (Grad 1-4) in der Auswertung berücksichtigt. Zur Ermittlung der Häufigkeiten wurde das Gesamtkollektiv als Bezugsgröße verwendet. In der Analyse wurden nur die unerwünschten Ereignisse berücksichtigt, für die ein sicherer, wahrscheinlicher oder möglicher Zusammenhang mit der Chemotherapie bestand. Beim Vorliegen von Datenlücken für die Kausalitätsbeurteilung wurden die Kriterien herangezogen, die bei der Datenerhebung verwendet wurden.

3.5.3 Transfusion von Blutkomponenten

In Bezug auf die Transfusion von Blutkomponenten wurden Art und Menge der transfundierten Einheiten sowie die hämatologischen Parameter Hämoglobinkonzentration in g/dL bzw. Thrombozytenzahl/ μ l am Tag der Transfusion aus der Patientenakte ermittelt. Eine Transfusionseinheit (TE) entsprach einem Erythrozytenkonzentrat mit 250ml, einem Apheresethrombozytenkonzentrat mit 200-350ml und einem Plasmakonzentrat mit 200ml. Als Standardblutkomponenten wurden leukozytendepletierte Erythrozytenkonzentrate, leukozytendepletierte Apheresethrombozytenkonzentrate und gepooltes gefrorenes Frischplasma betrachtet. Bestrahlte, gewaschene, CMV-negativ getestete oder kryokonservierte Blutkonserven wurden als Spezialpräparate eingestuft. Lagen an einem Tag für einen Parameter mehrere Blutuntersuchungsergebnisse vor, wurde jeweils der niedrigste Wert des Tages dokumentiert.

3.5.3.1 Ressourcenverbrauch und Behandlungsmuster

Gesamtkollektiv

Zur Darstellung des Transfusionsverhaltens wurde die Transfusionshäufigkeit auf Zyklus-, Patienten- und Fallebene sowie die Transfusionsmenge auf Zyklus- und Patientenebene analysiert. Die Transfusionshäufigkeit bezeichnet den prozentualen Anteil der transfundierten Zyklen, Patienten oder Fälle an deren Gesamtzahl. Die Begriffe Transfusionshäufigkeit und Transfusionsrate werden synonym verwendet. Mit der durchschnittlichen Transfusionsmenge pro Zyklus bzw. Patient wird die durchschnittliche Anzahl transfundierter Einheiten bezogen auf die Gesamtzahl tatsächlich mit dem jeweiligen Blutprodukt transfundierter Zyklen bzw. Patienten angegeben.

Als Transfusionstrigger wurden die hämatologischen Parameter „Hämoglobinkonzentration“ in g/dL und „Thrombozytenzahl“ pro μl am Tag der Transfusion ausgewertet. Die Analyse der Transfusionstrigger erfolgte auf Ebene der Transfusionseinheiten. Ermittelt wurde der Einsatz der transfundierten Einheiten in Abhängigkeit von den Transfusionstriggern. Dazu wurden folgende Hämoglobinwert- und Thrombozytenzahl-Kategorien festgelegt: Hämoglobin $\geq 10\text{g/dl}$, $<10,0-9,0\text{g/dl}$, $<9,0-8,0\text{g/dl}$, $<8,0-6,5\text{g/dl}$ und $<6,5\text{g/dl}$ und Thrombozytenzahl $\geq 50.000/\mu\text{l}$, $<50.000-21.000$, $<21.000-11.000/\mu\text{l}$ und $<11.000/\mu\text{l}$. Unabhängig von der Anzahl der transfundierten Einheiten wurde für die Auswertung jeweils der niedrigste Hämoglobin- und Thrombozytenwert des Transfusionstages herangezogen.

Subgruppenanalysen

Transfusionshäufigkeit und -menge wurden für Zyklen mit *NCI CTCAE v3.0* Grad 3/4 Zytopenie und für Zyklen mit Sepsis gesondert analysiert, da für diese Zyklen ein hoher Verbrauch an Blutkomponenten erwartet wurde. Von der Subgruppenanalyse der Sepsiszyklen waren die Patienten ausgeschlossen, die außerhalb des Klinikums rechts der Isar wegen Sepsis behandelt worden waren.

3.5.3.2 Kosten

Zur Darstellung der Kosten, die beim Management hämatologischer Nebenwirkungen durch die Transfusion von Blutkomponenten entstehen, wurden die Kosten der Blutprodukte pro Patient errechnet. Als Bezugsgröße wurde die Anzahl Patienten, die

während des Beobachtungszeitraums mindestens eine Transfusion erhalten hatten, gewählt. Zur Berechnung der Kosten wurde die unter Berücksichtigung der Transfusionsart aus der Krankenakte ermittelte Anzahl der transfundierten Einheiten mit den Kosten multipliziert, die den anfordernden Stationen vom Blutdepot des Klinikums rechts der Isar pro Transfusionseinheit belastet werden. Zusatzleistungen des Blutdepots wie z.B. die CMV-Testung wurden mit den zusätzlich anfallenden Kosten bewertet. Die Kosten stammen aus dem Jahr 2006.

Zur Identifizierung von Patienten mit hohen Kosten für Blutkomponenten wurden Kostenkategorien gebildet und eine Einteilung der Patienten entsprechend ihrer Blutkomponentenkosten vorgenommen. In Abhängigkeit von den medianen Kosten wurden fünf Kostenkategorien festgelegt (Tabelle 10).

Tabelle 10: Kostenkategorien: Verteilung der Kosten der Blutkomponenten

Kategorie	Kosten in Euro
≤1x median	≤154,6
>1-4x median	>154,6-618,4
>4-10x median	>618,4-1.546,0
>10-30x median	>1.546-4.638
>30x median	>4.638

3.5.4 Gegenüberstellung von Behandlungskosten und DRG-Erlös

Innerhalb der Kategorie mit den höchsten Kosten für Blutkomponenten (>30x Median) wurde die Abbildung der Behandlungskosten hämatologischer Nebenwirkungen im deutschen DRG-System beispielhaft untersucht. Im Sinne einer Kasuistik wurden für diese Patienten, die im folgenden als Hochkostenpatienten bezeichnet werden, die Gesamtbehandlungskosten der Hämatotoxizitätsepisode aus der Perspektive des Krankenhauses ermittelt und dem jeweiligen DRG-Erlös gegenübergestellt.

3.5.4.1 Gesamtbehandlungskosten ausgewählter Hämatotoxizitätsepisoden

Zur Ermittlung der Gesamtbehandlungskosten wurde der gesamte Ressourcenverbrauch, einschließlich Rehospitalisierung bzw. Verlängerung eines Krankenhausaufenthaltes, medikamentöser und nicht-medikamentöser Therapie sowie diagnosti-

scher Maßnahmen während der Behandlungsepisode der hämatologischen Nebenwirkung aus der Patientenakte erfasst. Nebenwirkungsbedingte Änderungen der Basismedikation im Rahmen von chemotherapiebedingten Rehospitalisierungen fanden bei der Ressourcendokumentation der *MAEGHIC-EI* Studie Berücksichtigung, nicht jedoch die Basismedikation zur Therapie von Begleiterkrankungen. Rehospitalisierungen aufgrund von Nebenwirkungen wurden im Rahmen der UE-Erfassung zusätzlich prospektiv abgefragt, um auch die Krankenhauseinweisungen an andere Kliniken zu erfassen.

Ressourcenverbrauch und direkte Kosten wurden für jede Behandlungsepisode aus der Perspektive des Klinikums rechts der Isar ermittelt. Die direkten Kosten waren definiert als die Kosten für eine Verlängerung der stationären Versorgung oder eine Rehospitalisierung aufgrund der hämatologischen Nebenwirkung inklusive Arzneimittel, Ernährungstherapie, Transfusionen, therapeutische und diagnostische Maßnahmen über diesen Zeitraum (Tabelle 11). Nicht berücksichtigt wurden die Kosten für Zytostatika, Klinikaufenthalte zur Applikation der Chemotherapie und andere Kosten, die mit der Tumorbehandlung (z.B. Staging) oder mit dem Management von Begleiterkrankungen in Verbindung gebracht werden konnten.

Tabelle 11: Ressourcenverbrauch zum Management der Hochkostenpatienten aus der Perspektive des Krankenhauses

Stat. Versorgung ^a [Tage]	Transfusionen [TE]	Arzneimittel ^{a,b} [Stück]	Diagnostik ^{a,b} [Maßnahmen]	Therapeutische Maßnahmen ^{a,b} [Maßnahmen bzw. Tage]
<ul style="list-style-type: none"> • Normalstation • Intensivstation 	<ul style="list-style-type: none"> • Erythrozytenkonzentrate • Thrombozytenkonzentrate • Plasmapräparate 	<ul style="list-style-type: none"> • Antiinfektive Therapie: Antibiotika, Antimykotika, Virusstatika, G(M)-CSF • Antiinflammatorische Therapie: Hydrocortison • Supportive Therapie: Volumensubstitution, Catecholamine • (Par)enterale Ernährung 	<ul style="list-style-type: none"> • Blutdiagnostik, Serumdiagnostik • Mikrobiologische Diagnostik • Bildgebenden Diagnostik: Röntgen, CT, Ultraschall • Funktionelle Diagnostik: EKG, Lungenfunktions-test 	<ul style="list-style-type: none"> • Arzneistoffspiegelbestimmung • Nierenersatzverfahren • Konsiliarische Behandlungen • Monitoring von Atmung, Herz und Kreislauf • Maschinelle Beatmung

^a Rehospitalisierung bzw. Verlängerung des stationären Aufenthaltes wegen der hämatologischen Nebenwirkung

^b Ausgenommen Arzneimittel, diagnostische und therapeutische Verfahren, die zur Therapie einer Begleiterkrankung oder der Tumorerkrankung eingesetzt wurden.

Die Kostenbewertung erfolgte auf Basis von krankenhausinternen Kostendaten, offiziellen Tarif- und Preislisten (Tabelle 12).

Tabelle 12: Kostenbewertung des Ressourcenverbrauchs und verwendete Datenquellen

Ressourcen	Kosten pro Einheit	Quelle
Stationäre Versorgung pro Pflgetag	€250-1160	stationsindividuelle Durchschnittskosten pro Tag, Abteilung für Controlling MRI ^a
Transfusionen	€ pro Transfusionseinheit	Beschaffungskosten, Blutdepot MRI
Arzneimittel ^b	€ pro Stück	Beschaffungskosten, Krankenhausapotheke MRI
Diagnostik ^c	€ pro diagnostische Maßnahme	Punktzahl: Tarif der Deutschen Krankenhausgesellschaft (DKG-NT), Spalte 3 Punktwert: interner Verrechnungspreis der leistungserbringenden Abteilung, MRI
Sonstige therapeutische Maßnahmen ^c	€ pro therapeutische Maßnahme	Punktzahl: Tarif der Deutschen Krankenhausgesellschaft (DKG-NT), Spalte 3 Punktwert: interner Verrechnungspreis der leistungserbringenden Abteilung, MRI

^a vgl. Tabelle 11, Kosten diagnostischer und therapeutischer Maßnahmen, die nicht von der versorgenden Abteilung erbracht wurden, wurden zusätzlich addiert.

^b Arzneimittel, Ernährungstherapie

^c nicht von der versorgenden Abteilung erbracht

Hotelleistung, Sachleistungen, ärztliche und pflegerische Betreuung

Alle Leistungen, die von der behandelnden Station erbracht wurden, gingen über die stationsindividuellen Durchschnittskosten pro Tag in die Gesamtkosten ein. Dazu wurde die Dauer der stationären Versorgung (Anzahl der Belegtage zur Behandlung der hämatologischen Nebenwirkung) mit den durchschnittlichen Tageskosten der behandelnden Station, die von der Abteilung für Controlling für die hausinterne Aufteilung der DRG-Erlöse jährlich ermittelt werden, bewertet. Die stationsindividuellen Durchschnittskosten pro Tag enthalten pflegerischen und ärztlichen Aufwand, medizinischen Bedarf, Wirtschafts- und Verwaltungsbedarf sowie eine Umlage der Gemeinkosten. Die Kostenangaben für die Leistung der versorgenden Abteilung stammen aus dem Jahr 2006 und wurden nicht diskontiert.

Tabelle 13: Zusammensetzung der der stationären Versorgungskosten

Kostenart	Komponenten	% (Min-Max) ^a
Personal	Ärztlicher Dienst, Pflegedienst, Wache	52-67
Medizinischer Bedarf	Verbands- und Verbrauchsmittel, Narkose- und OP-Bedarf, Laborbedarf, Röntgen- und Nuklearbedarf, Instandhaltung medizinischer Bereich	5-20
Wirtschafts- und Verwaltungsbedarf	Büromaterial	1-2
Gemeinkostenumlage	Gebäude/ Reinigung, Versorgungsstellen (z.B. Apotheke, Wäsche, Zentrallager), personalbezogene (z.B. Betriebsarzt, Personalrat, -wäsche) und sonstige (z.B. Finanzverwaltung) Umlagen	18-31

^a Betrachtet wurden eine internistische Intensivstation, eine kardiologische Intensivstation, eine hämatologische Intensivstation sowie eine hämato-onkologische Normalstation

Arzneimittel und Blutkonserven

Art und Menge der eingesetzten Arzneimittel und Blutkonserven wurden für jeden Patient aus der Krankenakte ermittelt. Zur Berechnung der Arzneimittelkosten wurden die Beschaffungskosten der Krankenhausapotheke des Klinikums rechts der Isar herangezogen. Für Erythrozyten-, Thrombozyten- und Plasmakonzentrate wurden die Kosten verwendet, die den anfordernden Stationen vom Blutdepot des Klinikums rechts der Isar belastet wurden. Kosten der Arzneimittel und Blutkonserven stammen aus dem Jahr 2007.

Therapeutische und diagnostische Maßnahmen

Die Ermittlung des Ressourcenverbrauchs für therapeutische Maßnahmen (z.B. konsiliarische Behandlungen, Nierenersatzverfahren, Monitoring von Atmung, Herz und Kreislauf, maschinelle Beatmung) sowie für bildgebende, mikrobiologische und funktionelle diagnostische Maßnahmen erfolgte ebenfalls für jeden Patienten aus der Patientenakte. Art und Menge der Blutuntersuchungen (Blut-, Serums- und Gerinnungsdiagnostik) wurden mit Hilfe der Leistungserfassung des klinikinternen Warenwirtschaftssystem ermittelt. Mit Ausnahme von Leistungen, die von der versorgenden Station erbracht wurden (z.B. Monitoring, maschinelle Beatmung), erfolgte die Bewertung der Leistungen über die Punktzahl nach DKG-NT Band 1, Spalte 3 (Tarif der deutschen Krankenhausgesellschaft für die Abrechnung erbrachter Leistungen und für die Kostenerstattung vom Arzt an das Krankenhaus) [135]. Zur Ermittlung der Kosten wurde die Punktzahl mit dem aktuellen Punktwert der jeweiligen leistungs-

erbringenden Abteilung multipliziert. Die Kosten stammen aus dem Jahr 2006 und wurden nicht diskontiert.

3.5.4.2 Vergütung ausgewählter Hämatoxizitätsepisoden

Die Vergütung der betrachteten Behandlungsepisoden wurde mit Hilfe des klinikinternen Warenwirtschaftssystem für jede Episode recherchiert. Die angegebenen Erlöse entsprechen nicht dem optimalen Erlös des jeweiligen Falles, sondern der Vergütung im klinischen Alltag.

3.5.5 Statistik

Die Auswertung der Daten erfolgte mit dem SAS Statistik Software-Paket Version 8.2[®] und Microsoft Office Excel 2003[®]. Für die deskriptive statistischen Analyse der klinischen Daten und des Transfusionsverbrauchs im Gesamtkollektiv wurden arithmetisches Mittel, Median, Minimum und Maximum angegeben. Als Streumaß wurde die Standardabweichung ermittelt. Zum Vergleich von teilnahmebereiten und nicht teilnahmebereiten Fällen wurden explorative Testverfahren eingesetzt. Zur Gegenüberstellung von Häufigkeiten fand der *Chi-Quadrat-Test* und für schwach besetzte Zellen der *Fischer-Exakt-Test* Anwendung (Tumorerkrankung, ECOG Performance Status). Zum Vergleich des Patientenalters wurde der nicht-parametrische Rangsummentest nach *Mann-Whitney* unter zweiseitiger Fragestellung eingesetzt, da sich das Patientenalter als nicht normalverteilt zeigte. Als statistisch signifikant wurden alle Unterschiede mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit kleiner 0,05 akzeptiert.

4 Ergebnisse der empirischen Untersuchung

4.1 Patientenkollektiv

4.1.1 Zusammensetzung des Studienkollektivs

Es wurden insgesamt 260 Aufklärungsgespräche durchgeführt, um 202 Fälle in die Studie einzuschließen. 58 Patienten lehnten die Teilnahme an der Studie ab. Ein Patient zog sein Einverständnis nachträglich zurück. Damit ergab sich eine Teilnahmebereitschaft von 77% auf Fallebene. Zwölf der eingeschlossenen Patienten verletzten die Ein- und Ausschlusskriterien und wurden deshalb von der Auswertung ausgeschlossen. Von diesen wurde bei einem Patienten die geplante Chemotherapie nicht begonnen, bei zwei Patienten waren weniger als zwei Chemotherapiegaben am Studienzentrum geplant und neun Patienten waren bereits mit mehr als einer Behandlungslinie vortherapiert worden.

In die Auswertung gingen Daten von 180 Patienten bzw. 189 Fällen (73%) ein. Auf Zyklenebene lagen 633 Chemotherapiezyklen zur Auswertung vor. Die Zusammensetzung des Studienkollektivs gibt Abbildung 5 wieder.

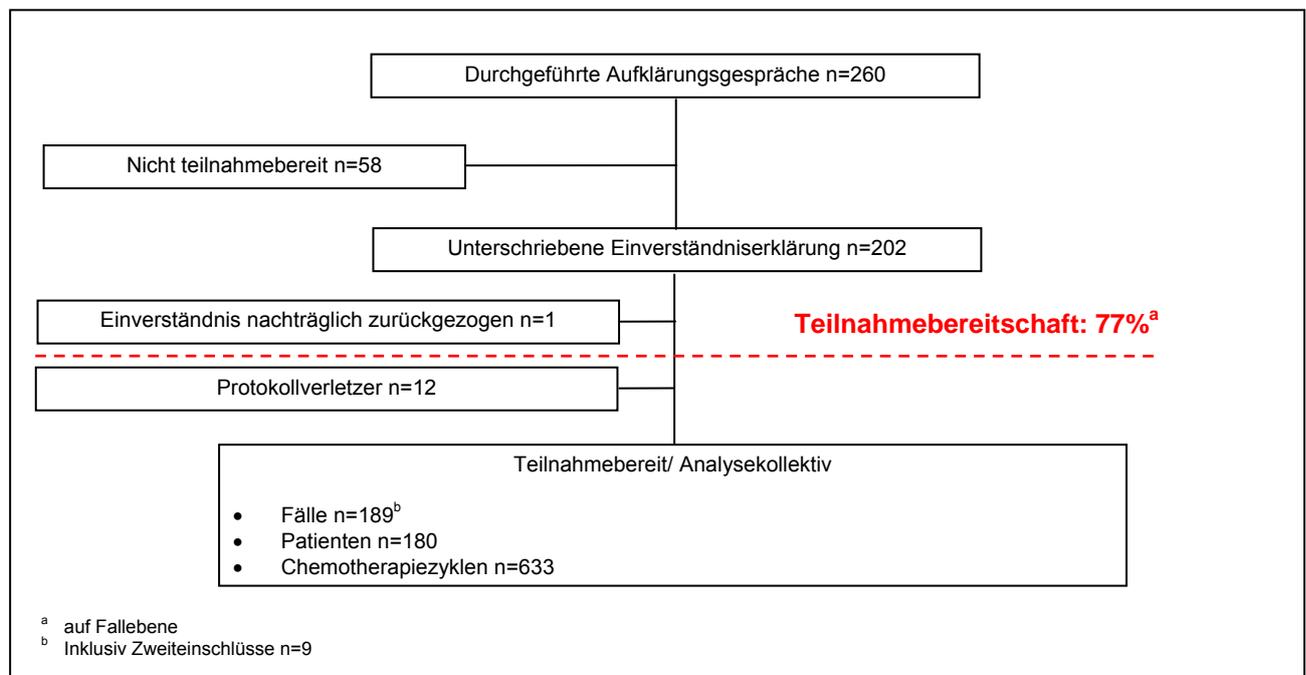


Abbildung 5: Zusammensetzung des Studienkollektivs

4.1.2 Vergleich von teilnahmebereiten und nicht teilnahmebereiten Fällen

Um zu überprüfen, ob sich teilnahmebereite und nicht teilnahmebereite Patienten voneinander unterscheiden, wurde der Identifikationsbogen ausgewertet. Geschlecht, Alter bei Studieneinschluss, Tumorart und ECOG Performance Status wurden differenziert nach der Teilnahmebereitschaft auf Fallebene dargestellt. Die Geschlechterverteilung war in beiden Gruppen vergleichbar. Mit 64,3 Jahren waren die Nicht-Teilnehmer bei Studieneinschluss im Mittel älter als die Teilnehmer. Darüber hinaus zeigte sich bei den Nicht-Teilnehmern ein größerer Anteil von Fällen mit Bronchialkarzinom, chronisch lymphatischer Leukämie und einem ECOG Performance Status von ≥ 2 . Alter und Performance Status unterschieden sich in den beiden Gruppen signifikant. Einen Überblick über die Charakteristika von teilnahmebereiten und nicht teilnahmebereiten Fällen gibt Tabelle 14.

Tabelle 14: Charakteristika der angesprochenen Fälle bei Studieneinschluss laut Dokumentation im Identifikationsbogen (inklusive Doppeleinschluss und –ansprache)

	Anzahl Fälle (%)		p-Wert
	Teilnahmebereit n=189 ^a	Nicht teilnahmebereit n=59 ^b	
Geschlecht			0,7581 ^c (ns)
Weiblich	79 (41,8)	26 (44,1)	
Männlich	110 (58,2)	33 (55,9)	
Alter (Jahre)			0,0026 ^d (s)
Mittelwert	58,8	64,3	
Standardabweichung	13,1	12,1	
Median	61,5	65,0	
Min – Max	17,4 - 84,2	17,4 - 84,3	
Tumorart			0,638 ^e (ns)
NSCLC	86 (47,8)	33 (56)	
Non-Hodgkin Lymphom	62 (34,4)	17 (29)	
Morbus Hodgkin	12 (6,7)	2 (3)	
CLL	5 (2,8)	3 (5)	
Plasmozytom	15 (8,3)	4 (7)	
ECOG Performance Status			0,0048 ^c (s)
0-1	162 (85,7)	41 (69,5)	
≥ 2	27 (14,3)	18 (30,5)	

s: signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen, **ns:** nicht signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen, **NSCLC:** Non small cell lung cancer (nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom), **CLL:** Chronisch lymphatische Leukämie, **ECOG:** Eastern Cooperative Oncology Group

^a Protokollverletzer in der vorliegenden Auswertung nicht enthalten (n=12)

^b Nicht teilnahmebereit zum Zeitpunkt der Aufklärung (n=58), nachträglich zurückgezogenes Einverständnis (n=1)

^c Chi-square Test; ^d Mann-Whitney-Wilcoxon Test ; ^e Fisher's Exact Test

4.1.3 Analysekollektiv

Zur Charakterisierung des Auswertungskollektivs wurden die Angaben aus der Patientenakte ausgewertet. Patientencharakteristika bei Studieneinschluss sowie die Angaben zur Tumorerkrankung wurden auf Patientenebene dargestellt. Die Auswertung der Angaben zur Tumorthherapie erfolgte auf Fallebene.

4.1.3.1 Patientencharakteristika bei Studieneinschluss

Von den 180 Patienten im Analysekollektiv waren 107 Patienten (59,4%) männlich und 73 (40,6%) weiblich. Das Alter der Patienten lag bei Studieneinschluss zwischen 17 und 84 Jahren. Durchschnittliches und medianes Alter unterschieden sich mit 58,7 und 61,5 Jahren nur gering. 155 von 180 Patienten hatten bei Studieneinschluss einen ECOG Performance Status von ≤ 1 (Tabelle 15).

Tabelle 15: Allgemeine Charakteristika der Studienteilnehmer bei Ersteinschluss laut Dokumentation in der Patientenakte

	Anzahl Patienten (%) n=180 ^a
Geschlecht	
Weiblich	73 (40,6)
Männlich	107 (59,4)
Alter (Jahre)	
Mittelwert	58,7
Standardabweichung	13,2
Median	61,5
Min – Max	17/ 84
ECOG Performance Status	
0-1	155 (86,1)
≥ 2	25 (13,9)

ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group

^a Zweiteinschlüsse (n=9) und Protokollverletzer (n=12) nicht in der vorliegenden Analyse enthalten

Für über 80% der Patienten waren bei Studieneinschluss Begleiterkrankungen in der Vorgeschichte dokumentiert. Am häufigsten waren Herzkrankheiten (48,3%) und thromboembolische Ereignisse (25%). Der Charlson Comorbidity Index konnte aufgrund von Datenlücken nur für 95 Patienten errechnet werden. Mehr als 90% der auswertbaren Patienten hatten einen Charlson Comorbidity Index von ≤ 2 (Tabelle 16).

Tabelle 16: Angaben zu den Begleiterkrankungen der Studienteilnehmer bei Ersteinschluss

	Anzahl Patienten (%) n=180 ^a
Begleiterkrankungen (n=180)	
Ja	145 (80,6)
Nein	25 (13,9)
k.A.	10 (5,6)
Begleiterkrankung nach Organsystemen ^b	
Herz ^c	87 (48,3)
Lunge ^d	25 (13,9)
Thromboembolische Ereignisse ^e	45 (25,0)
Leber ^f	11 (6,1)
Niere ^g	20 (11,1)
Charlson Comorbidity Index (n=95)	
0	31 (32,6)
1-2	57 (60,0)
3-4	4 (4,2)
≥5	3 (3,2)

^a Zweiteinschlüsse (n=9) und Protokollverletzer (n=12) nicht in der vorliegenden Analyse enthalten

^b **Herz:** Hypertonie, KHK, Angina pectoris, Herzinsuffizienz, Herzrhythmusstörungen, Mitralklappeninsuffizienz, Aortenklappeninsuffizienz, Kardiomyopathie; **Lunge:** COPD, Asthma; **Thromboembolische Ereignisse:** Herzinfarkt, PAVK, Schlaganfall, Lungenembolie, Thrombose; **Leber:** Milde-moderate Lebererkrankungen, z.B. Fettleber, Hepatitiden, Ikterus, Transaminaseerhöhung; **Niere:** Niereninsuffizienz, Nierensteinleiden, Schrumpfniere, Nierenzysten

^c Datenlücken n=13

^d Datenlücken n=15

^e Datenlücken n=16

^f Datenlücken n=18

^g Datenlücken n=16

4.1.3.2 Tumorerkrankung und Tumorbehandlung

Der Großteil der 180 auswertbaren Patienten wurde wegen nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom (NSCLC) oder Non-Hodgkin Lymphom behandelt. Das nicht-kleinzellige Bronchialkarzinom stellte mit 47,2% (85 Patienten) die häufigste Tumorerkrankung dar. Morbus Hodgkin, chronisch lymphatische Leukämie und Plasmozytom kamen seltener vor (8,3%, 3,3%, 7,8%). Während das Tumorstadium bei den Lymphomen stark variierte, lag bei einem Großteil der Patienten mit NSCLC ein fortgeschrittenes Krankheitsstadium vor (Stadium III/IV= 76 Patienten, 89,4%) (Tabelle 17).

Tabelle 17: Angaben zur Tumorerkrankung der Studienteilnehmer bei Ersteinschluss

	Anzahl Patienten (%) n=180 ^a	
	Tumorart	Tumorstadium III/IV
Gesamt		115 (63,9) ^b
NSCLC	85 (47,2)	76 (89,4) ^c
Non-Hodgkin Lymphom	60 (33,3)	2 (13,3) ^d
Morbus Hodgkin	15 (8,3)	24 (40,0) ^e
CLL	6 (3,3)	2 (33,3) ^f
Plasmozytom	14 (7,8)	11 (78,6) ^f

NSCLC: Non small cell lung cancer (nicht-kleinzelliges Bronchiakarzinom), **NHL:** Non-Hodgkin Lymphom, **CLL:** Chronisch lymphatische Leukämie;

^a Zweiteinschlüsse (n=9) und Protokollverletzer (n=12) nicht in der vorliegenden Analyse enthalten

^b Datenlücken n=12

^c Datenlücken n=5

^d Datenlücken n=5

^e Datenlücken n=1

Die Angaben zur Tumorbehandlung wurden unter Berücksichtigung der Zweiteinschlüsse auf Fallebene ausgewertet. Abbildung 7 gibt einen Überblick über Art und Häufigkeit der eingesetzten Chemotherapieschemata.

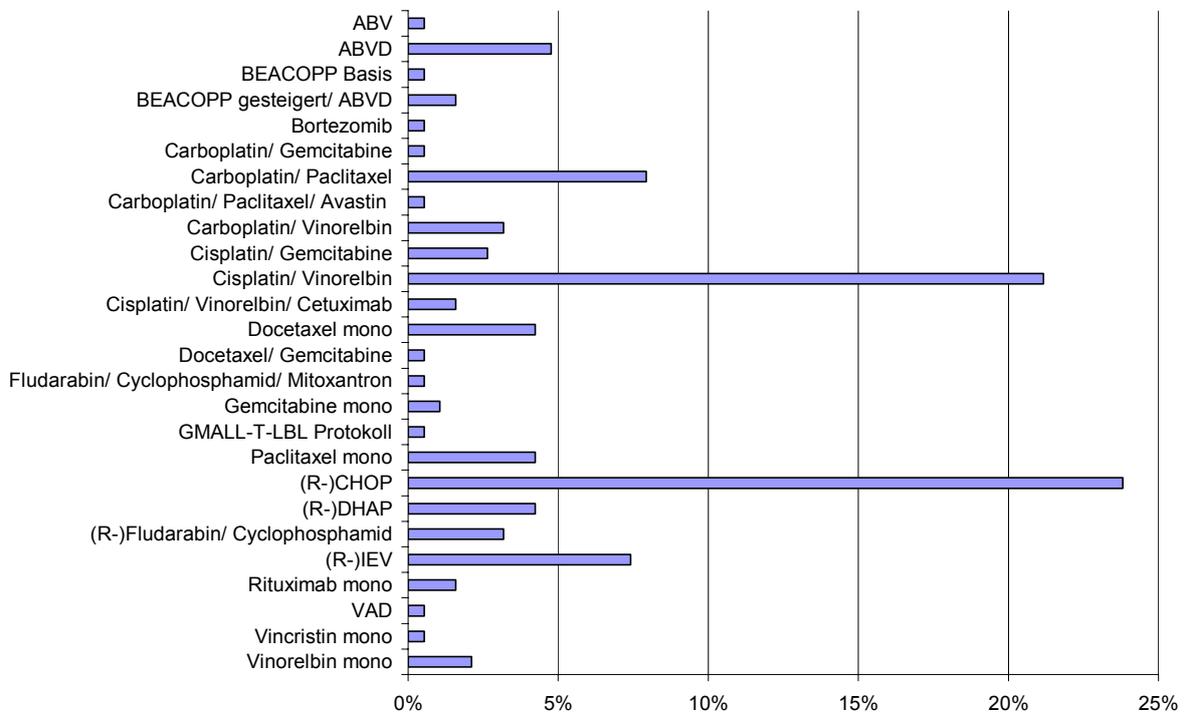


Abbildung 6: Art und Häufigkeit der eingesetzten Chemotherapieschemata (n=189)

Bei 75,7% der Behandlungslinien handelte es sich um die Erstlinienbehandlung. Zur Behandlung des NSCLC wurde in 75,3% aller Fälle ein platinbasiertes Therapie-schemata eingesetzt. 47,4% der Lymphombehandlungen waren CHOP oder CHOP-ähnliche Behandlungsregime. 6,9% der beobachteten Fälle waren innerhalb von sechs Wochen vor Studieneinschluss bestrahlt worden, 10,6% erhielten während der Beobachtungsperiode eine Bestrahlung (Tabelle 18).

Tabelle 18: Angaben zur Tumorthherapie der Studienteilnehmer inklusiv Zweiteinschlüsse

	Anzahl Fälle		(%)	
	n=189 ^a	Gesamt	Lymphom	NSCLC
Behandlungslinie^b				
Erste Behandlungslinie	143	75,7		
Zweite Behandlungslinie	41	21,7		
Behandlungsschema^c				
CHOP-ähnlich	45	23,9	47,4	
Platinhaltig	70	37,2		75,3
Monotherapie	25	13,3		26,9
Radiotherapie				
Vor Chemotherapie ^d	13	6,9		
Parallel zur Chemotherapie	20	10,6		

^a Inklusive Zweiteinschlüsse (n=9), Protokollverletzer (n=12) nicht in Analyse enthalten

^b Datenlücken n=5

^c Schemata mit einer Häufigkeit von >10% auf Fallebene

^d Innerhalb von sechs Wochen vor Chemotherapie

Die durchschnittliche Anzahl Chemotherapiezyklen betrug 3,3 pro Fall und 3,5 pro Patient.

4.2 Häufigkeit hämatologischer Nebenwirkungen

Als Grundlage für die Darstellung der Behandlungsmuster und des Ressourcenverbrauchs wurde zunächst die Häufigkeit hämatologischer Nebenwirkungen im untersuchten Patientenkollektiv untersucht.

4.2.1 Zytopenien

Im Gesamtkollektiv traten bei 44,4% und 33,9% der Patienten Grad 3/4 Leukozytopenien und Neutropenien auf. Grad 3/4 Thrombozytopenie und Anämie wurden bei 13,3% und 8,3% der Patienten beobachtet (Tabelle 19).

Tabelle 19: Häufigkeit von Anämie, Thrombozytopenie, Leukozytopenie und Neutropenie Grad 3/4 NCI CTCAE v3.0 auf Patientenebene

Kategorie	NCI CTCAE v3.0 Schweregrad ^a	Anzahl Patienten (%) n=180 ^b
Anämie	Grad 3	15 (8,3)
	Grad 3/4 ^c	15 (8,3)
Thrombozytopenie	Grad 3	14 (7,8)
	Grad 4	13 (7,2)
	Grad 3/4	24 (13,3)
Leukozytopenie	Grad 3	59 (32,8)
	Grad 4	42 (23,3)
	Grad 3/4	80 (44,4)
Neutropenie	Grad 3	44 (24,4)
	Grad 4	30 (16,7)
	Grad 3/4	61 (33,9)

^a Kausalzusammenhang mit Chemotherapie zumindest möglich

^b Zweiteinschlüsse (n=9) und Protokollverletzer (n=12) nicht in der vorliegenden Analyse enthalten; Datenlücken n= 11

^c Anämie Grad 4: n=0

4.2.2 Blutungen

Blutungen aller Schweregrade wurden bei insgesamt 56 auswertbaren Patienten (31,1%) beobachtet. Davon traten bei 5 Patienten (2,8%) massive, transfusionsbedürftige Blutungen mit einem Schweregrad 3/4 auf (Tabelle 20).

Tabelle 20: Häufigkeit von Blutungen auf Patientenebene

Kategorie	NCI CTCAE v3.0 Schweregrad ^a	Anzahl Patienten (%) n=180 ^b
Blutungen	Grad 1-4	56 (31,1)
	Grad 3/4	5 (2,8)

^a Kausalzusammenhang mit Chemotherapie zumindest möglich

^b Zweiteinschlüsse (n=9) und Protokollverletzer (n=12) nicht in der vorliegenden Analyse enthalten; Datenlücken n=9

4.3 Transfusion von Blutkomponenten

Zur Darstellung von Behandlungsmustern und Ressourcenverbrauch wurde der Einsatz von Transfusionen zum Management der hämatologischen Nebenwirkungen quantitativ und qualitativ beschrieben.

Im untersuchten Patientenkollektiv kamen insgesamt 310 Transfusionseinheiten (TE) zum Einsatz. Davon waren 210 (67,7%) Erythrozytenkonzentrate, 49 (15,8%)

Thrombozytenkonzentrate und 51 (16,5%) gefrorenes Frischplasma (GFP) (Tabelle 21).

Tabelle 21: Anzahl und Anteil der im Verlauf der Studie transfundierten Erythrozyten-, Thrombozyten- und Plasmakonzentrateinheiten

	Transfundierte Einheiten n (%)
Gesamt	310 (100)
Erythrozytenkonzentrate ^a	210 (67,7)
Thrombozytenkonzentrate ^b	49 (15,8)
Gefrorenes Frischplasma ^c	51 (16,5)

^a 1 Transfusionseinheit entspricht einem Erythrozytenkonzentrat mit mindestens 40g Hämoglobin, 330ml (280-380ml)

^b 1 Transfusionseinheit entspricht einem Apheresethrombozytenkonzentrat mit $2,9 \times 10^{11}$ Thrombozyten, 220ml

^c 1 Transfusionseinheit entspricht einem Plasmakonzentrat mit 220ml (200-240ml)

4.3.1 Transfusionshäufigkeit

Die 310 Transfusionseinheiten verteilten sich auf 51 Fälle und 49 Patienten. Die Transfusionshäufigkeit lag damit sowohl auf Fall- als auch auf Patientenebene bei 27% (Tabelle 22).

Tabelle 22: Anzahl und Häufigkeit der Fälle und Patienten mit Erythrozyten-, Thrombozyten- und Plasmatransfusionen

	Anzahl Fälle (%) n=189	Anzahl Patienten (%) n=180
Gesamt	51 (27,0)	49 (27,2)
Erythrozytenkonzentrate	49 (26)	46 (25,6)
Thrombozytenkonzentrate	9 (5)	8 (4,4)
Gefrorenes Frischplasma	3 (2)	3 (1,7)

Auf Zyklusebene betrug die Transfusionshäufigkeit 10,6%. In 67 der 633 applizierten Chemotherapiezyklen wurden Blutkomponenten transfundiert. Am häufigsten war die Transfusion von Erythrozytenkonzentraten, die während 64 Zyklen (10,1%) vorkam. Thrombozytenkonzentrate und GFP wurden während zehn und vier Zyklen (1,6% und 0,6%) eingesetzt (Tabelle 23).

Tabelle 23: Anzahl und Häufigkeit der Zyklen mit Erythrozyten-, Thrombozyten- und Plasmatransfusion

	Anzahl Chemotherapiezyklen (%) n=633
Gesamt	67 (10,6)
Erythrozytenkonzentrate	64 (10,1)
Thrombozytenkonzentrate	10 (1,6)
Gefrorenes Frischplasma	4 (0,6)

4.3.2 Transfusionsmenge

Durchschnittlich wurden pro Chemotherapiezyklus mit Transfusion (n=67) insgesamt 4,6 Transfusionseinheiten eingesetzt. Nach Art der Blutkomponenten betrug die durchschnittliche Transfusionsmenge 3,3 Erythrozytenkonzentrate für die Zyklen mit Erythrozytentransfusion, 4,8 Thrombozytenkonzentrate für die Zyklen mit Thrombozytentransfusion und 12,8 Einheiten GFP für die Zyklen, in denen es zur Plasmatransfusion kam. Pro Zyklus wurden maximal 17 Erythrozytenkonzentrate, 23 Thrombozytenkonzentrate und 33 Plasmakonzentrate transfundiert. Damit ergab sich eine maximale Transfusionsmenge von insgesamt 73 TE pro Zyklus (Tabelle 24).

Tabelle 24: Transfusionsmenge pro Chemotherapiezyklus mit Transfusionen

	Transfundierte Einheiten pro Chemotherapiezyklus mit Transfusionen			
	Mittelwert	Median	Minimum	Maximum
Gesamt (n=67)	4,6	2	1	73
Erythrozytenkonzentrate ^a (n=64)	3,3	2	2	17
Thrombozytenkonzentrate ^b (n=10)	4,8	2	1	23
Gefrorenes Frischplasma ^c (n=4)	12,8	8	2	33

^a 1 Transfusionseinheit entspricht einem Erythrozytenkonzentrat mit mindestens 40g Hämoglobin, 330ml (280-380ml)

^b 1 Transfusionseinheit entspricht einem Apheresethrombozytenkonzentrat mit $2,9 \times 10^{11}$ Thrombozyten, 220ml

^c 1 Transfusionseinheit entspricht einem Plasmakonzentrat mit 220ml (200-240ml)

Wie Abbildung 7 zeigt, erhielten mehr als die Hälfte der transfundierten Patienten im Beobachtungszeitraum der Studie 1-2 Transfusionseinheiten. 17 Patienten (34,7%) wurden mit 3-10 Einheiten, 2 Patienten mit >10 Einheiten (4,1%) und 3 Patienten (6,1%) mit >20 transfundierten Einheiten transfundiert.

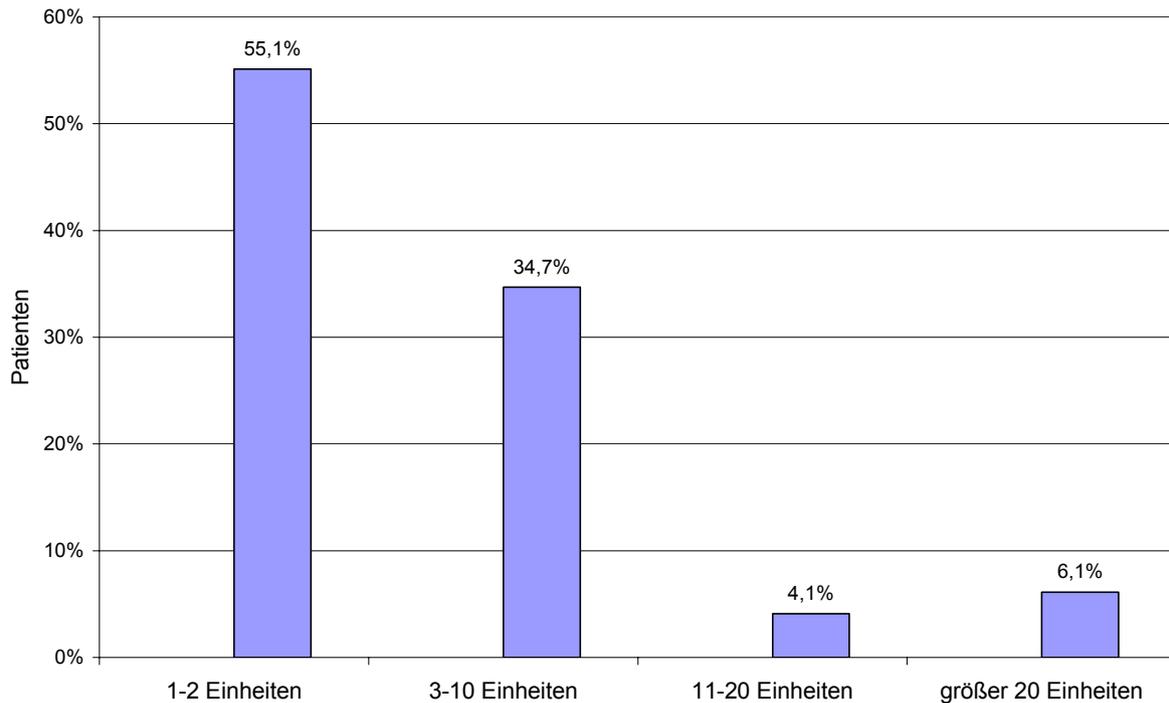


Abbildung 7: Anzahl der transfundierten Einheiten pro transfundiertem Patient (n=49)

Bei einer Transfusionsmenge, die zwischen einer und 73 Transfusionseinheiten pro Patient variierte, ergab sich pro Patient mit Transfusionen ein durchschnittlicher Verbrauch von 6,3 Transfusionseinheiten. Wie Abbildung 7 und Tabelle 25 zu entnehmen ist, lag die mediane Transfusionsmenge bei 2 Transfusionseinheiten pro Patient.

Tabelle 25: Transfusionsmenge pro Patient mit Transfusionen

	Transfundierte Einheiten ^a pro Patient mit Transfusionen			
	Mittelwert	Median	Minimum	Maximum
Gesamt (n=49)	6,3	2	1	73
Erythrozytenkonzentrate (n=46)	4,6	2	2	17,7
Thrombozytenkonzentrate (n=8)	6,1	2,5	1	23
Gefrorenes Frischplasma (n=3)	17,7	16	4	33

^a 1 Transfusionseinheit entspricht einem Erythrozytenkonzentrat mit mindestens 40g Hämoglobin und 330ml (280-380ml), einem Apheresethrombozytenkonzentrat mit $2,9 \times 10^{11}$ Thrombozyten und 220ml sowie einem Plasmakonzentrat mit 220ml (200-240ml)

Tabelle 26 zeigt die Transfusionsprofile der 5 Patienten, die mit mehr als 10 Transfusionseinheiten transfundiert wurden. Zwei dieser Patienten (4,1%) benötigten jeweils verteilt auf drei Chemotherapiezyklen 15 und 18 Transfusionseinheiten. Bei beiden

Patienten wurden vor allem Erythrozytenkonzentrate transfundiert. Eine besonders hohe Transfusionsmenge zeigte sich bei drei Patienten (6,1%), die mehr als 20 Einheiten erhielten. Dieser stand bei zwei Patienten im Zusammenhang mit einer Sepsis. Bei beiden Patienten wurden begrenzt auf einen Zyklus neben Erythrozyten- und Thrombozytenkonzentrate große Mengen an GFP eingesetzt. Der dritte Patient hatte während einer dosisintensiven Chemotherapie bei T-lymphoblastischem Lymphom¹⁷ über vier Chemotherapiezyklen einen hohen Transfusionsbedarf an Erythrozyten- und Thrombozytenkonzentraten.

Tabelle 26: Patienten mit einer Transfusionsmenge ≥ 10 Transfusionseinheiten: Anzahl Zyklen mit Transfusionen und Gesamtzahl der transfundierten Erythrozytenkonzentrateinheiten, Thrombozytenkonzentrateinheiten und GFP-Einheiten

Codenummer	Patient				
	242	226	223	104	345
<i>Anzahl Zyklen mit Transfusionen</i>	3	3	1	4	1
Anzahl Transfusionseinheiten	15	18	24	27	73
Erythrozytenkonzentrate ^a	11	16	6	14	17
Thrombozytenkonzentrate ^b	0	2	4	13	24
Gefrorenes Frischplasma ^c	4	0	14	0	33

^a 1 Transfusionseinheit entspricht einem Erythrozytenkonzentrat mit mindestens 40g Hämoglobin, 330ml (280-380ml)

^b 1 Transfusionseinheit entspricht einem Apheresethrombozytenkonzentrat mit $2,9 \times 10^{11}$ Thrombozyten, 220ml

^c 1 Transfusionseinheit entspricht einem Plasmakonzentrat mit 220ml (200-240ml)

4.3.3 Standard- vs. Spezialpräparate

93,2% der eingesetzten Blutkomponenten waren Standardpräparate. Als Spezialpräparate kamen ausschließlich CMV-negative Konserven zum Einsatz. Diese wurden bei drei Patienten eingesetzt und machten 6,8% des Gesamtverbrauchs aus. Andere Arten von Spezialpräparaten wie beispielsweise bestrahlte oder gewaschene Blutprodukte wurden im Rahmen der Studie nicht transfundiert.

¹⁷ GMALL Protokoll

Tabelle 27: Art der eingesetzten Blutkomponenten auf Patientenebene: Transfusionshäufigkeit und -menge

	Anzahl Patienten mit Transfusionen (%) n=49	Anzahl transfundierte Einheiten ^a (%) n=310
Ausschließlich Standardpräparate ^b	46 (93,9)	289 (93,2)
CMV-negative Spezialpräparate ^c	3 (6,1)	21 (6,8)

^a 1 Transfusionseinheit entspricht einem Erythrozytenkonzentrat mit mindestens 40g Hämoglobin und 330ml (280-380ml), einem Apheresethrombozytenkonzentrat mit $2,9 \times 10^{11}$ Thrombozyten und 220ml sowie einem Plasmakonzentrat mit 220ml (200-240ml)

^b Leukozytendepletierte Erythrozyten- Thrombozyten-, und Plasmakonzentrate

^c CMV-negativ: Antikörpertest auf Zytomegalievirus negativ

4.3.4 Transfusionstrigger

Zu 208 von 210 transfundierten Erythrozytenkonzentraten lagen Angaben zum Hämoglobinwert am Tag der Transfusion vor. Bei einem Patient fehlte der Hämoglobinwert zur Transfusion von 2 Erythrozytenkonzentraten. Von den 208 Erythrozytenkonzentraten wurden 16 (8%) bei einem Hämoglobinwert von ≥ 9 g/dl transfundiert. Der Großteil der Erythrozytenkonzentrate wurde zwischen 8,0 und 8,9 g/dl (55%, 114 Einheiten) und 7,9-6,5g/dl (38%, 79 Einheiten) eingesetzt. 1% der transfundierten Erythrozytenkonzentrate wurde bei einem Hämoglobinwert $< 6,5$ g/dl eingesetzt (Abbildung 8).

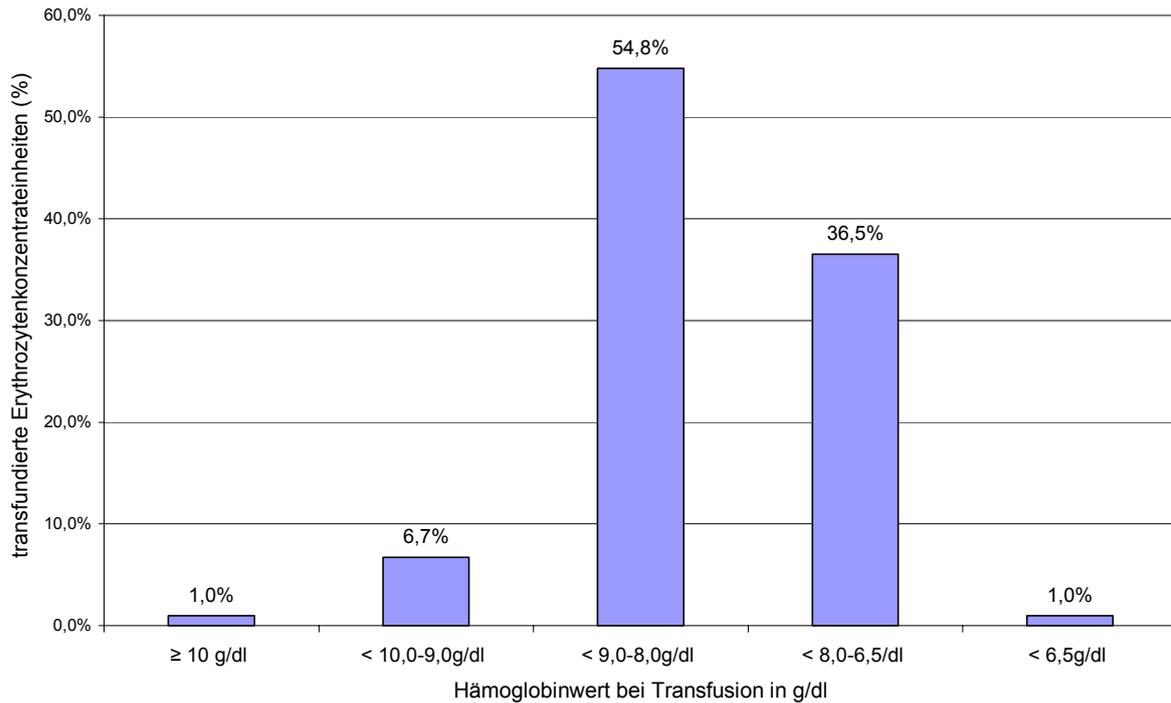


Abbildung 8: Transfusionstrigger bei der Transfusion von Erythrozytenkonzentraten (n=208)

Zu 48 der 49 transfundierten Thrombozytenkonzentrate waren Angaben zum Thrombozytenwert am Tag der Transfusion vorhanden. 36 Thrombozytenkonzentrate (75%) wurden bei ≤ 10.000 Thrombozyten/ μl und 10 (20,8%) bei 20.000-11.000 Thrombozyten/ μl transfundiert. Die Transfusion von 2 Thrombozytenkonzentraten (4,2%) erfolgte bei einer Thrombozytenzahl von $>20.000/\mu\text{l}$ (Abbildung 9).

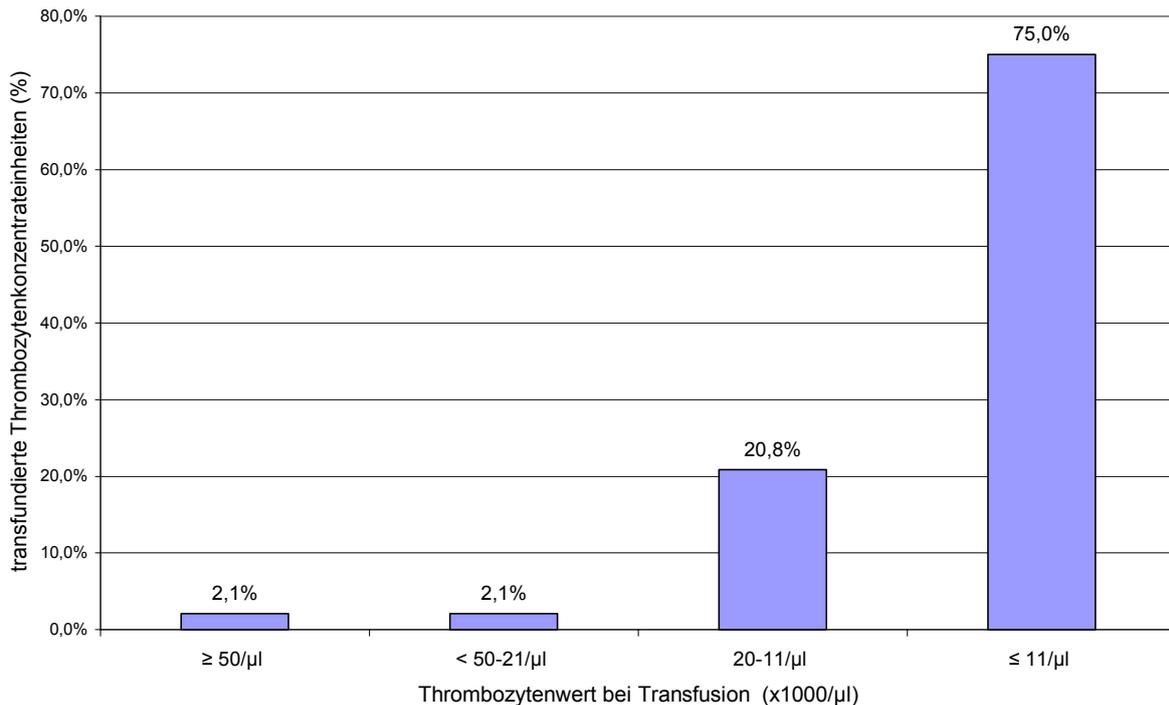


Abbildung 9: Transfusionstrigger bei der Transfusion von Thrombozytenkonzentraten (n=48)

4.3.5 Alternativen zur Bluttransfusion

Da die Gabe von Erythropoese stimulierenden Faktoren (ESF) in bestimmten klinischen Situationen eine Alternative zur Erythrozytentransfusion darstellen kann, wurde der Einsatz von Erythropoetin-Analoga untersucht. Eine Stimulation der Erythropoese mittels rekombinantem Erythropoetin erfolgte in sechs der 633 untersuchten Chemotherapiezyklen (1%). In einem der sechs Zyklen kam es zusätzlich zur Transfusion von Erythrozytenkonzentraten.

4.4 Subgruppenanalysen

Zur Identifikation von Patientencharakteristika, die mit einer Erhöhung des Transfusionsverbrauchs assoziiert sind, wurden im zweiten Schritt der Auswertung Subgruppenanalysen durchgeführt.

4.4.1 Zyklen mit Zytopenie *NCI CTCAE v3.0* Grad 3/4

In der ersten Subgruppenanalyse wurden Zyklen mit Zytopenie *NCI CTCAE v3.0* Grad 3/4 untersucht, für die aufgrund des hohen Myelosuppressionsgrades mit einem gesteigerten Transfusionsbedarf gerechnet wurde. Transfusionshäufigkeit und

–menge wurden stratifiziert nach der Art der Zytopenie (Anämie, Thrombozytopenie, Leukopenie) ermittelt.

4.4.1.1 Subgruppengröße und Zusammensetzung der Subgruppe

NCI CTCAE v3.0 Grad 3/4 Zytopenien traten insgesamt in 211 Zyklen auf (Daten nicht gezeigt). Angaben zu Hämoglobinwert, Thrombozyten- und Leukozytenzahl lagen in etwa 80% der Zyklen vor. Angaben zur Neutrophilenzahl waren in 50% der beobachteten Zyklen vorhanden. In 158 bzw. 106 der auswertbaren Zyklen lag eine Leukozytopenie bzw. Neutropenie *NCI CTCAE* Grad 3/4 (<2.000 Leukozyten/ μ l bzw. <1.000 Neutrophile/ μ l) vor (25% bzw. 16,7%). In 33 und 16 Zyklen wurden eine Grad 3/4 Thrombozytopenien (<50.000 Thrombozyten/ μ l) und Anämien (Hämoglobinkonzentration <8,0g/dl) beobachtet (5,2% und 2,5%) (Tabelle 28).

Tabelle 28: Anzahl und Häufigkeit der Zyklen mit Zytopenie *NCI CTCAE v3.0* Grad 3/4

	Zyklen mit Zytopenie <i>NCI CTCAE v3.0</i> Grad 3/4 ^a	
	n	% ^b
Anämie ^{c,d}	16	2,5
Thrombozytopenie ^e	33	5,2
Leukozytopenie ^f	158	25,0
Neutropenie ^g	106	16,7

^a Kausalzusammenhang mit Chemotherapie zumindest möglich

^b Bezugskollektiv n=633

^c Anämie Grad 4: n=0

^d Datenlücken n=118

^e Datenlücken n=119

^f Datenlücken n=113

^g Datenlücken n=331

4.4.1.2 Transfusionshäufigkeit

Innerhalb der Subgruppe mit Zytopenie Grad 3/4 war die Transfusionshäufigkeit in den Zyklen mit Anämie \geq Grad 3 mit 81,2% am größten. Eine Anämiebehandlung mit Erythrozytenkonzentraten erfolgte in 81,2% dieser Zyklen (Hämoglobin <8g/dl). In zwei der Zyklen mit Anämie \geq Grad 3 wurden neben Erythrozytenkonzentraten auch Thrombozytenkonzentrate und GFP übertragen.

In den Zyklen mit Thrombozytopenie \geq Grad 3 lag die Transfusionshäufigkeit bei 45,4%. Eine Thrombozytensubstitution erfolgte in etwa einem Viertel der Zyklen mit

schwerer Thrombozytopenie (Grad 3/4). Dabei lag die Thrombozytenzahl in allen Zyklen, in denen Thrombozytentransfusionen stattfanden, unterhalb von 25.000/ μ l (entsprechend Grad 4, Daten nicht gezeigt). In etwa 40% der Zyklen mit schweren Thrombozytopenie lag gleichzeitig eine transfusionsbedürftige Anämie vor.

In den Zyklen mit Leukozytopenie Grad 3/4 lag die Transfusionshäufigkeit bei 24%. Am häufigsten wurden in diesen Zyklen Erythrozytenkonzentrate transfundiert. In sieben Zyklen wurden Thrombozytenkonzentrate und in 2 GFP übertragen. Tabelle 29 zeigt die Transfusionshäufigkeit in den Zyklen mit Zytopenie \geq Grad 3. Tabelle 29 zeigt die den Zyklen mit Anämie, Thrombozytopenie oder Leukozytopenie \geq Grad 3.

Tabelle 29: Anzahl und Häufigkeit der Chemotherapiezyklen mit Zytopenie *NCI CTCAE v3.0 Grad 3/4* und Erythrozyten-, Thrombozyten- oder Plasmatransfusion

	Anzahl Chemotherapiezyklen mit Transfusionen (%)		
	Zyklen mit Anämie ^{a,b} (n=16)	Zyklen mit Thrombozytopenie ^a (n=33)	Zyklen mit Leukozytopenie ^a (n=158)
Gesamt	13 (81,2)	15 (45,4)	38 (24,0)
Erythrozytenkonzentrate	13 (81,2)	13 (39,4)	36 (22,8)
Thrombozytenkonzentrate	2 (12,5)	8 (24,2)	7 (4,4)
GFP	2 (12,5)	2 (6,1)	4 (2,5)

^a Kausalzusammenhang mit Chemotherapie zumindest möglich

^b Anämie Grad 4: n=0

Im Vergleich zum Gesamtkollektiv, für das eine Transfusionshäufigkeit von 10% ermittelt wurde (vgl. Tabelle 23), war die Transfusionshäufigkeit in den Zyklen mit Grad 3/4 Zytopenie mit 24-81% deutlich erhöht.

4.4.1.3 Transfusionsmenge

Tabelle 30 zeigt die durchschnittliche Transfusionsmenge in den Zyklen mit *NCI CTCAE v3.0* Grad 3/4 bezogen auf die Zyklen mit Transfusionen.

Tabelle 30: Durchschnittliche Anzahl der Transfusionseinheiten pro Zyklus mit Zytopenie *NCI CTCAE v3.0* Grad 3/4 und Transfusionen

	Anzahl transfundierte Einheiten pro Transfusionszyklus mit Zytopenie <i>NCI CTCAE v3.0</i> Grad 3/4 ^a (Mittelwert)
Chemotherapiezyklen mit Anämie Grad 3^{b,c}	
Gesamt (n=13)	10,1
Erythrozytenkonzentrate (n=13)	4,4
Thrombozytenkonzentrate (n=2)	13,5
GFP(n=2)	23,5
Chemotherapiezyklen mit Thrombozytopenie Grad 3, 4^c	
Gesamt (n=15)	10,6
Erythrozytenkonzentrate (n=13)	5,1
Thrombozytenkonzentrate (n= 8)	5,6
GFP (n=2)	23,5
Chemotherapiezyklen mit Leukozytopenie Grad 3, 4^c	
Gesamt (n=38)	6,0
Erythrozytenkonzentrate (n=36)	3,7
Thrombozytenkonzentrate (n=7)	6,3
GFP (n=4)	12,7

^a 1 Transfusionseinheit entspricht einem Erythrozytenkonzentrat mit mindestens 40g Hämoglobin, 330ml (280-380ml), einem Apheresethrombozytenkonzentrat mit $2,9 \times 10^{11}$ Thrombozyten, 220ml einem Plasmakonzentrat mit 220ml (200-240ml)

^b Anämie Grad 4: n=0

^c Kausalzusammenhang mit Chemotherapie zumindest möglich

Bei Vorliegen einer Anämie bzw. Thrombozytopenie \geq Grad 3 wurden pro Transfusionszyklus durchschnittlich 10,1 bzw. 10,6 Einheiten transfundiert. Die hohe durchschnittliche Transfusionsmenge in diesen Zyklen wurde vor allem durch zwei Zyklen verursacht, in denen jeweils eine große Anzahl an Erythrozytenkonzentraten, Thrombozytenkonzentraten und gefrorenem Frischplasma transfundiert wurde. In Zyklen mit Leukozytopenie \geq Grad 3 betrug die durchschnittliche Transfusionsmenge pro Transfusionszyklus 6 Einheiten.

Wie Abbildung 10 zeigt, war die Transfusionsmenge in den Transfusionszyklen mit Zytopenie \geq Grad 3 im Vergleich zum Gesamtkollektiv (alle Zyklen mit Transfusionen,

vgl. Tabelle 24) allgemein erhöht. Die Steigerung der Transfusionsmenge ist jeweils durch den Steigerungsfaktor angegeben.

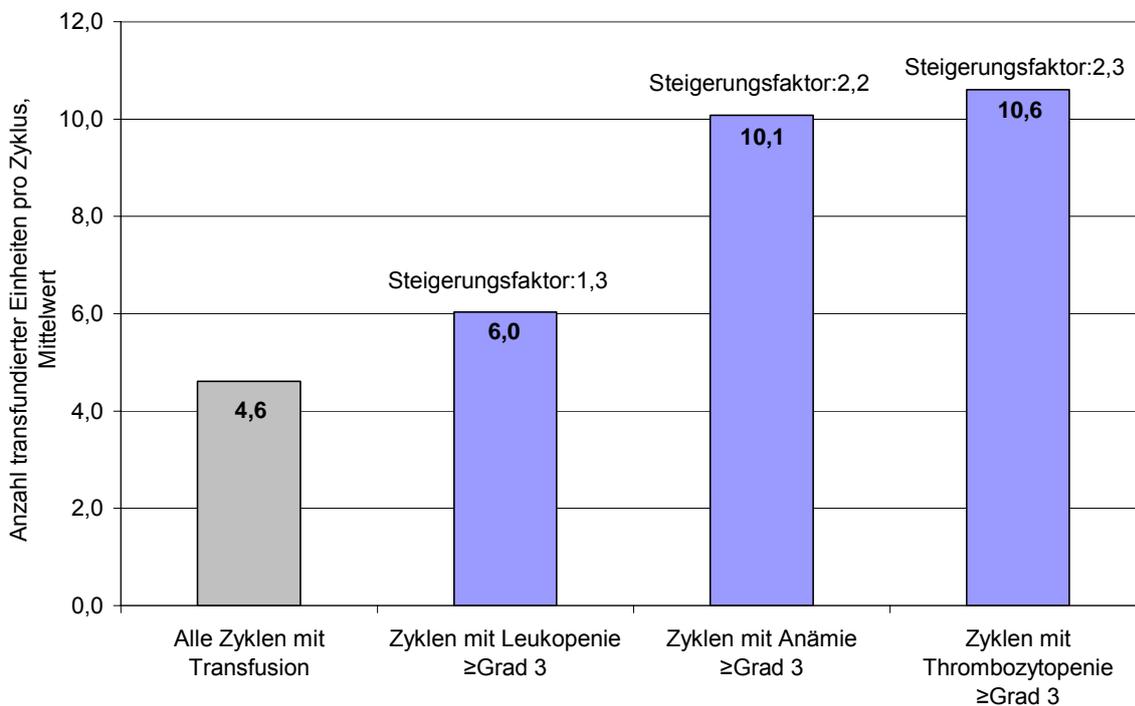


Abbildung 10: Durchschnittliche Anzahl der transfundierten Einheiten pro Zyklus: alle Zyklus mit Transfusion und Zyklen mit *NCI CTCAE v3.0* Anämie, Thrombozytopenie und Leukopenie Grad ≥ 3 und Transfusion

Die durchschnittliche Transfusionsmenge in den Transfusionszyklen mit Anämie bzw. Thrombozytopenie \geq Grad 3 war im Vergleich zum Gesamtkollektiv um den Faktor 2,2 bzw. 2,3 erhöht. Damit war die Steigerung in den beiden kleinen Subgruppen mit $n=13$ Zyklen mit Anämie \geq Grad 3 und $n=15$ Zyklen mit Thrombozytopenie \geq Grad 3 besonders hoch. In der relativ großen Subgruppe der Transfusionszyklen mit Leukozytopenie Grad 3/4 ($n=38$) war die durchschnittliche Transfusionsmenge insgesamt nur um den Faktor 1,3 höher als im Gesamtkollektiv.

4.4.2 Zyklen mit Sepsis

In einer zweiten Subgruppenanalyse wurde die Transfusion von Blutkomponenten in den Zyklen, in denen es zum Auftreten einer Sepsis (Infektion *NCI CTCAE v3.0* Grad 4) kam, untersucht. Transfusionshäufigkeit und –menge wurden auf Zyklusebene für die Patienten ermittelt, die am Klinikum rechts der Isar behandelt worden waren.

4.4.2.1 Subgruppengröße und Zusammensetzung der Subgruppe

In sieben der 633 beobachteten Chemotherapiezyklen kam es zum Auftreten einer Sepsis. Damit lag die Sepsishäufigkeit auf Zyklusebene bei 1,1%. In vier der sieben Sepsiszyklen fand die Sepsisbehandlung am Klinikum rechts der Isar statt. In den anderen drei Zyklen wurde die Sepsis an einem externen Klinikum behandelt, so dass eine Analyse des Einsatzes von Transfusionen nicht möglich war.

Während der vier Sepsiszyklus am Klinikum rechts der Isar wurden insgesamt 107 Transfusionseinheiten, entsprechend einem Anteil von 34,5% aller transfundierten Einheiten in der Studie substituiert. 47 der transfundierten Einheiten (43,9%) waren Plasmapräparate, 31 Erythrozytenkonzentrate (29%) und 29 Thrombozytenkonzentrate (27,1%). Damit wurden 92,2% aller Plasmakonzentrateinheiten während der Sepsiszyklen transfundiert (Tabelle 31).

Tabelle 31: Anzahl und Anteil der transfundierten Einheiten: über alle Zyklen und in den Zyklen mit Sepsisbehandlung am Klinikum rechts der Isar

	Alle Zyklen n=633	Sepsiszyklen ^{a,b} n=4	
	Anzahl transfundierte Einheiten	Anzahl transfundierte Einheiten	Anteil der transfundierten Einheiten über alle Zyklen(%)
Gesamt	310	107	34,5
Erythrozytenkonzentrate	210	31	14,8
Thrombozytenkonzentrate	49	29	59,2
Gefrorenes Frischplasma	51	47	92,2

^a NCI CTCAE v3.0 Infektion Grad 4, Kausalzusammenhang mit Chemotherapie zumindest möglich

^b Sepsiszyklen mit Sepsisbehandlung am Klinikum rechts der Isar

4.4.2.2 Transfusionshäufigkeit

Die Transfusionshäufigkeit in der Subgruppe der Sepsiszyklen betrug 100%. In drei der vier Zyklen wurden Erythrozytenkonzentrate und Thrombozytenkonzentrate eingesetzt. Plasmapräparate wurden in zwei der vier Zyklen transfundiert. In zwei Sepsiszyklen erfolgte der Einsatz alle drei Arten von Blutkomponent (Tabelle 31).

Tabelle 32: Anzahl und Häufigkeit der Erythrozyten-, Thrombozyten- und Plasmatransfusion auf Ebene der Sepsiszyklen (n=4)

	Anzahl der Sepsiszyklen mit Transfusionen ^{a,b} (%)
Gesamt	4 (100)
Erythrozytenkonzentrate	3 (75)
Thrombozytenkonzentrate	3 (75)
gefrorenes Frischplasma	2 (50)

^a NCI CTCAE v3.0 Infektion Grad 4, Kausalzusammenhang mit Chemotherapie zumindest möglich

^b Sepsiszyklen mit Sepsisbehandlung am Klinikum rechts der Isar

4.4.2.3 Transfusionsmenge

Die durchschnittliche Anzahl transfundierter Einheiten betrug in den Zyklen mit Sepsis 26,8 Einheiten. In den Untergruppen der einzelnen Blutkomponenten war die Transfusionsmenge pro Zyklus für die Plasmapräparate am größten. Pro Sepsiszyklus mit Transfusion von gefrorenem Frischplasma wurden durchschnittlich 23,5 Einheiten eingesetzt. Die durchschnittliche Anzahl transfundierter Erythrozyten- und Thrombozytenkonzentrate lag in den Sepsiszyklen mit Erythrozyten- bzw. Thrombozytentransfusion bei 10,3 und 9,7 Einheiten (Tabelle 33).

Tabelle 33: Durchschnittliche Transfusionsmenge pro Sepsiszyklus und Steigerungsfaktor gegenüber der durchschnittlichen Transfusionsmenge pro Zyklus und Blutkomponente im Gesamtkollektiv

Transfundierte Einheiten	Durchschnittliche Anzahl pro Chemotherapiezyklus mit Sepsis ^{a,b}
Gesamt	26,8
Erythrozytenkonzentrate	10,3
Thrombozytenkonzentrate	9,7
GFP	23,5

^a NCI CTCAE v3.0 Infektion Grad 4, Kausalzusammenhang mit Chemotherapie zumindest möglich

^b Sepsiszyklen mit Sepsisbehandlung am Klinikum rechts der Isar

Verglichen mit der durchschnittlichen Transfusionsmenge pro Transfusionszyklus im Gesamtkollektiv war die Transfusionsmenge in den Zyklen mit Sepsis sowohl insgesamt als auch für die einzelnen Blutkomponenten deutlich erhöht. Abbildung 11 zeigt den Steigerungsfaktor, der die Erhöhung der Transfusionsmenge in den Sepsiszyklen gegenüber allen Zyklen, in denen Transfusionen vorkamen, beschreibt.

Durchschnittlich wurde pro Zyklus bei Vorliegen einer Sepsis im Vergleich zu allen Zyklen mit Transfusionen die 5,8 fache Menge transfundiert.

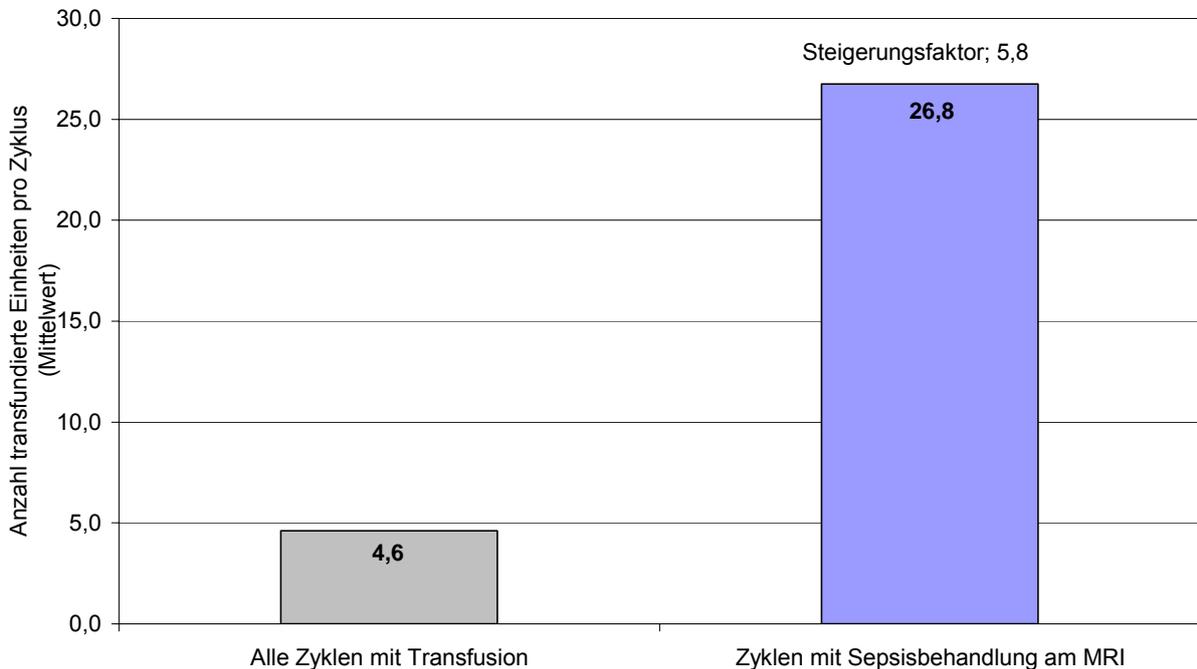


Abbildung 11: Durchschnittliche Anzahl der transfundierten Einheiten pro Zyklus: Alle Zyklen mit Transfusionen und Zyklen mit Sepsisbehandlung am Klinikum rechts der Isar

4.5 Kosten der Blutkomponenten

Die Gesamtkosten für Blutkomponenten betragen im untersuchten Patientenkollektiv im Mittel €626,3 und im Median €154,6 pro Patient mit Transfusion (Tabelle 25). Die durchschnittlichen Kosten für Erythrozytenkonzentrate, Thrombozytenkonzentrate und Plasma lagen bei €310,1, €1.831,5 und €596 pro Patient.

Tabelle 34: Kosten der Blutkomponenten pro Patient mit Transfusionen

Kosten pro Patient mit Transfusionen in Euro				
n=49				
	Mittelwert	Median	Minimum	Maximum
Gesamt	626,3	154,6	134,6	9.384,8
Erythrozytenkonzentrate	312,7	144,6	134,6	1.143,8
Thrombozytenkonzentrate	1.831,5	745,0	298,0	7.152,0
Plasma	596,0	528,0	172,0	1.089,0

Zur besseren Darstellung der Kostenstreuung und zur Identifikation von Patienten mit besonders hohen Kosten wurden Kostenkategorien gebildet und eine Einteilung der Patienten entsprechend ihrer Blutkomponentenkosten vorgenommen. In Abhängigkeit von den medianen Kosten wurden fünf Kostenkategorien festgelegt: Kategorie 1: 1x mediane Kosten, Kategorie 2: 2-4x mediane Kosten, Kategorie 3: 5-10x mediane Kosten, Kategorie 4: 11-30x mediane Kosten und Kategorie 5: >30x mediane Kosten. Wie Abbildung 12 zeigt, entstanden bei den meisten Patienten (82%) Kosten, die dem 1-4fachen der medianen Kosten entsprachen. Bei fünf Patienten (10%) lagen die Kosten mehr als 4fach und bis zu 10fach so hoch wie die medianen Kosten und bei zwei Patienten >10-30fachen höher als die medianen Kosten. Bei zwei Patienten entstanden transfusionsassoziierte Kosten, die im Vergleich zu den medianen Kosten mehr als 30fach erhöht waren.

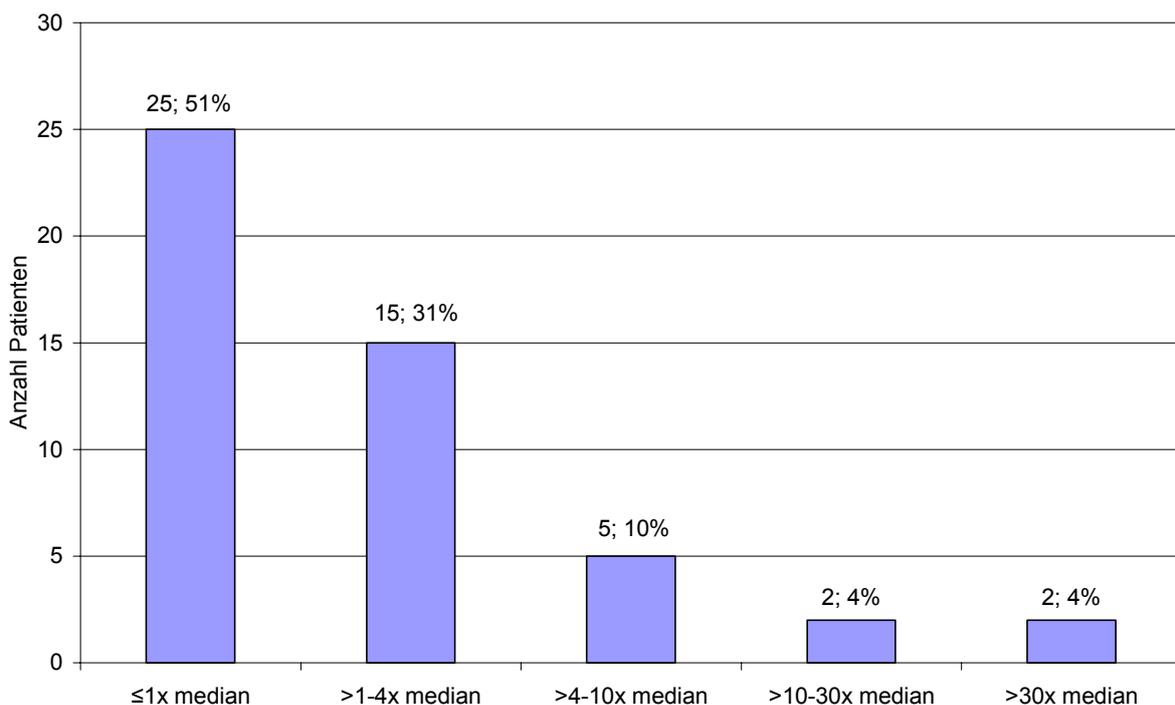


Abbildung 12: Verteilung der Kosten für Blutkomponenten im Verhältnis zu den medianen Kosten (pro transfundiertem Patient, n=49)

4.6 Gegenüberstellung von Behandlungskosten und DRG-Erlös

Innerhalb der Kategorie mit den höchsten Kosten für Blutkomponenten sollten die Behandlungskosten hämatologischer Nebenwirkungen exemplarisch dem DRG-Erlös

gegenübergestellt werden. Wie sich in Kapitel 4.5 zeigte, gab es im untersuchten Patientenkollektiv zwei Patienten, deren Kosten für Blutkomponenten in die höchste Kostenkategorie ($>30\times$ mediane Kosten) fielen. Bei beiden Patienten war während des Behandlungsverlaufs eine Sepsis aufgetreten. In den Subgruppenanalysen (vgl. Kapitel 4.4.2) hatte sich jedoch bereits gezeigt, dass es im untersuchten Patientenkollektiv insgesamt bei sieben Patienten zum Auftreten einer Sepsis gekommen war. Da es sich bei Patienten mit Sepsis im Allgemeinen um eine teure und heterogene Patientengruppe handelt, für die die Kostendeckung durch das pauschalierte DRG-System nicht immer gewährleistet ist, schien es interessant, die Betrachtung von Kosten und Vergütung auf alle Sepsispatienten auszudehnen.

Zu diesem Zweck wurde Gesamtressourcenverbrauch und -kosten der Sepsisepisoden ermittelt und dem jeweiligen Erlös gegenübergestellt. Informationen zu Ressourcenverbrauch und Vergütung lagen für die vier Sepsispatienten vor, die am Klinikum rechts der Isar behandelt worden waren.

4.6.1 Beschreibung der Subgruppe

Sepsisepisoden wurden insgesamt bei sieben der 180 beobachteten Patienten dokumentiert. Damit betrug die Sepsishäufigkeit im untersuchten Studienkollektiv 3,9% auf Patientenebene.

Von den vier Patienten, die während der Sepsisepisode am Klinikum rechts der Isar behandelt wurden, waren drei männlich und einer weiblich. Das mediane Alter lag bei 62 Jahren (46-74 Jahre). Die Hälfte der Patienten hatte bei Studieneinschluss einen ECOG Performance Status von ≤ 1 . Bei drei Patienten trat die Sepsis während des ersten Chemotherapiezyklus auf. Die Sepsis führte bei allen Patienten zum Therapieabbruch, zwei der vier Patienten verstarben an der Sepsis. Bei allen vier Patienten lag in dem Chemotherapiezyklus, in dem es zum Auftreten der Sepsis kam, eine Leukozytopenie mit $<2.000/\mu\text{l}$ Leukozyten entsprechend einem Schweregrad ≥ 3 nach NCI CTCAE v3.0 vor. Anämien und Thrombozytopenien \geq Grad 3 traten in jeweils drei der vier Sepsiszyklen auf. In der gesamten Gruppe der Sepsispatienten ($n=7$) lag das Patientenalter etwas höher. Wegen der kleinen Patientenzahl pro Gruppe wurde keine Interferenzstatistik durchgeführt (Tabelle 35).

Tabelle 35: Demographische und klinische Charakteristika der Sepsispatienten

	Anzahl Patienten	
	Alle Sepsispatienten ^{a,b}	Sepsispatienten mit Sepsisbehandlung am MRI ^{a,b}
	n=7	n=4
<i>Geschlecht</i>		
Männlich	3	3
Weiblich	4	1
<i>Alter</i>		
Mittelwert/ SDW	64,1/ 12,5 Jahre	60,5/ 11,8 Jahre
Median	67 Jahre	62 Jahre
MIN/ MAX	46/ 84 Jahre	46/ 72 Jahre
<i>Tumorart</i>		
NSCLC	2	1
B-NHL	3	1
CLL	2	2
<i>ECOG bei Studieneinschluss</i>		
0-1	4	2
≥2	3	2
<i>Zeitpunkt der Sepsis</i>		
Zyklus 1	5	3
<i>Therapieende</i>		
Vorzeitig	7	4
Tod	4	2
<i>Zytopenie NCI CTCAE v3.0 Grad 3/4^b</i>		
Anämie	3	3
Thrombozytopenie	3	3
Leukozytopenie	5	4

^a NCI CTCAE v3.0 Infektion Grad 4, Kausalzusammenhang mit Chemotherapie zumindest möglich

^b Während Sepsiszyklus

4.6.2 Ressourcenverbrauch

Versorgungsart und Liegedauer

Von den vier Patienten, die während der Sepsisepisode am Klinikum rechts der Isar behandelt wurden, wurden zwei Patienten aufgrund der Sepsis rehospitalisiert. Bei den anderen beiden Patienten kam es aufgrund einer akuten cisplatininduzierten Niereninsuffizienz und infolge eines cortisoninduzierten hyperglykämischen Kommas

zur Verlängerung des stationären Chemotherapieaufenthaltes mit Auftreten einer Sepsis. Drei der vier Sepsisepisoden wurden auf einer Intensivstation behandelt. Werden ausschließlich die stationären Behandlungstage wegen Sepsis betrachtet, betrug die mediane Liegedauer 18,5 Tage insgesamt und 13,3 Tage auf Intensivstation (Tabelle 36).

Tabelle 36: Ressourcenverbrauch im Rahmen des Sepsismanagements am Klinikum rechts der Isar: Versorgungsart und Liegedauer

	Anzahl Sepsisepisoden mit Ressourcenverbrauch ^{a,b}	Anzahl Liegetage pro Episode	
	n=4	Median	Min-Max
<i>Stationäre Versorgung^c</i>	4	18,5	9-31
Normalstation	2	9,5	4-15
Intensivstation	3	13,5	9-31

^a NCI CTCAE v3.0 Infektion Grad 4, Kausalzusammenhang mit Chemotherapie zumindest möglich

^b Sepsisepisoden mit Sepsisbehandlung am Klinikum rechts der Isar

^c Verlegung zwischen den Versorgungsarten möglich

Arzneimittel und Blutprodukte

Zur kausalen Therapie der Sepsis erhielten die Patienten während allen vier Sepsisepisoden parenterale Antibiotika, die bei einer medianen Gesamtliegedauer von 18,5 Tagen über 7-30 Tage gegeben wurden. In den beiden Episoden mit tödlichem Verlauf wurde die Antibiose um eine antimykotische Therapie, einen Granulozyten-stimulierenden Wachstumsfaktor und in einem Fall zusätzlich um ein Virustatikum erweitert. Unter intensivmedizinischer Betreuung waren alle drei Patienten zeitweise catecholaminpflichtig. Während zwei Episoden wurde eine Analgosedation über 9-28 Tage durchgeführt. In einer der Episoden wurden zeitweise auch eine Substitutions-therapie mit Hydrocortison sowie eine Volumenersatztherapie mit Humanalbumin durchgeführt. Drei der vier Sepsispatienten benötigten eine Transfusion von Blutkomponenten über 2-23 Tage (Tabelle 37).

Tabelle 37: Ressourcenverbrauch im Rahmen des Sepsismanagements am Klinikum rechts der Isar: Arzneimittel und Transfusionen

	Anzahl Episoden mit Ressourcenverbrauch (Anzahl Therapietage bzw. Maßnahmen pro Episode [Min-Max]) ^a	
	Sepsisepisoden ^b n=4	Tödliche Sepsisepisoden ^b n=2
Antibiotika	4 (7-30)	2 (7-30)
Antimykotika	2 (2-29)	2 (2-29)
Virustatika	1 (5)	1 (5)
Wachstumsfaktoren ^c	2 (5-5)	2 (5-5)
Catecholamine	3 (9-10)	2 (9-10)
Analgesedation ^d	2 (9-28)	2 (9-28)
Hydrocortison	1 (3)	1 (3)
Humanalbumin	1 (10)	1 (10)
Transfusionen	3 (2-23)	2 (2-23)

^a Sepsisepisoden mit Sepsisbehandlung am Klinikum rechts der Isar

^b NCI CTCAE v3.0 Infektion Grad 4, Kausalzusammenhang mit Chemotherapie zumindest möglich

^c Granulopoetische Wachstumsfaktoren; Erythropoetische Wachstumsfaktoren wurden nicht eingesetzt

^d Gleichzeitige Gabe von Fentanyl und Midazolam i.v.

Nicht-medikamentöse und diagnostische Maßnahmen

Während allen vier Sepsisepisoden wurden nicht-medikamentöse und diagnostische Maßnahmen in Anspruch genommen. Am häufigsten waren Monitoring von Atmung, Herz und Kreislauf, das bei allen untersuchten Sepsispatienten 1-28 Tage lang durchgeführt wurde, und Katheterwechsel, die bei drei der Patienten ein- bis fünfmal vorkam¹⁸. Beatmung, Dialyse, Arzneimittelspiegelbestimmungen und konsiliarische Behandlungen wurden jeweils während zwei Episoden in Anspruch genommen. Nur in einem Fall erfolgte die Dialyse aufgrund eines während der Sepsis aufgetretenen Nierenversagens. Im anderen Fall bestand die Dialysepflichtigkeit bereits vor Auftreten der Sepsis. Zur Standarddiagnostik, die in allen vier Episoden durchgeführt wurde, zählten Blutbilder inklusive Differenzierung, Serumchemie inklusive Gerinnung sowie Bildgebung und Mikrobiologie. Bei einem Patienten wurden zusätzlich sechsmal ein EKG angefertigt (Tabelle 38).

¹⁸ Ein Patient hatte bei Auftreten der Sepsis bereits einen Port

Tabelle 38: Ressourcenverbrauch im Rahmen des Sepsismanagements am Klinikum rechts der Isar: Diagnostische und therapeutische Maßnahmen

	Anzahl Episoden mit Ressourcenverbrauch (Anzahl Therapietage bzw. Maßnahmen pro Episode [Min-Max]) ^a	
	Sepsisepisoden ^b n=4	Tödliche Sepsisepisoden ^b n=2
<i>Therapeutische Maßnahmen</i>	4	2
Monitoring Atmung, Herz und Kreislauf (Tage) ^c	4 (1-28)	2 (7-28)
Maschinelle Beatmung (Tage) ^c	2 (7-28)	2 (7-28)
Dialyse	2 (6-18)	1 (18)
Spiegelbestimmung Antibiotika ^d	2 (3-10)	1 (10)
ZVK Anlage ^e	3 (1-5)	2 (5)
Konsiliarische Behandlung	2 (4-9)	-
<i>Diagnostische Maßnahmen</i>	4	2
Blutbilder /Differenzierung	4 (9-90 /1-18)	2/ 2 (20-90 /3-18)
Serumchemie ^f	4 (6-19)	2 (9-30)
Gerinnung ^g	4 (6-22)	2 (9-31)
Röntgen, CT, Ultraschall	4 (2-18)	2 (5-18)
Mikrobiologie	4 (7-48)	2 (22-48)
Funkt. Diagnostik (EKG)	1 (6)	1 (6)

^a Sepsisepisoden mit Sepsisbehandlung am Klinikum rechts der Isar

^b NCI CTCAE v3.0 Infektion Grad 4, Kausalzusammenhang mit Chemotherapie zumindest möglich

^c Von der versorgenden Einheit (Station) erbracht

^d Vancomycin, Gentamicin

^e Legen, Wechseln und Entfernen eines Katheters in zentralvenöse Gefäße oder A. pulmonalis

^f Elektrolyte, Leberwerte, Nierenwerte, Schilddrüsendiagnostik

^g Antithrombin, Fibrinolyseprodukt, aPTT

4.6.3 Kosten

Gesamtkosten pro Sepsisepisode

Durchschnittlich entstanden pro Sepsisepisode Kosten in Höhe von €25.476. Im Median beliefen sich die Kosten auf €13.358 pro Sepsisepisode (Tabelle 39).

Tabelle 39: Mediane und durchschnittliche Kosten pro Sepsisepisode aus der Perspektive des Krankenhauses (in Euro)

	Kosten pro Sepsisepisode ^{a,b} (€)	
	Median	Mittelwert
Gesamt	13.358	25.476
Leistungen der Abteilung ^c	8.568	14.207
Transfusion	1.196	3.342
Arzneimittel ^d	1.990	3.655
Diagnostik	1.618	1.517
Sonstige therapeutische Maßnahmen	1.107	2.755

^a NCI CTCAE v3.0 Infektion Grad 4, Kausalzusammenhang mit Chemotherapie zumindest möglich

^b Sepsisbehandlung am Klinikum rechts der Isar

^c Personal, medizinischer Bedarf, Wirtschafts- und Verwaltungsbedarf, Gemeinkostenumlage; nicht enthalten sind diagnostische und sonstige Leistungen, die durch externe Abteilungen erbracht wurden

^d Arzneimittel, Ernährung, Volumensubstitution

Die Gesamtkosten der einzelnen Sepsisepisoden betrugen €7.752, €11.454, €15.263 und €67.437 (Tabelle 40). Den größten Anteil an den Kosten hatten mit etwa 50-80% die Leistungen der Intensiv- bzw. Normalstation, zu denen Personal, medizinischer Bedarf, Wirtschafts- und Verwaltungsbedarf und eine Umlage der Gemeinkosten gehörten. Arzneimittelkosten stellten mit 15-30% die zweitgrößte Kostenkomponente dar. Die Kosten der Arzneimittel hatten einen besonders hohen Anteil an den Gesamtkosten, wenn die Behandlung wie bei Episode 1 auf der Normalstation stattfand und verhältnismäßig geringe Kosten für die Leistungen der Abteilungen anfielen. Transfusionskosten entstanden nur bei drei der vier Episoden und waren sehr heterogen. Kosten für sonstige therapeutische Maßnahmen fielen ebenfalls nicht in allen Sepsisepisoden an, da nach der vorliegenden Art der Kostenbetrachtung nur dann zusätzliche Kosten entstanden, wenn die Leistungen nicht von der vorsorgenden Abteilung selber erbracht wurden. Für diagnostische Leistungen fielen dagegen in allen Episoden Kosten an. Diese waren jedoch, mit Ausnahme von Episode 3, in allen Episoden vergleichsweise niedrig.

Tabelle 40: Kosten der Sepsisepisodes in Euro

	Kosten pro Sepsisepisode ^{a,b} (€)			
	n=4			
	Episode 1	Episode 2	Episode 3 ^a	Episode 4 ^a
Gesamtkosten pro Sepsisepisode (€)	7.752 (100)	15.263 (100)	11.454 (100)	67.473 (100)
Leistungen der Abteilung ^c	3.795 (49)	11.646 (76)	5.490 (48)	35.898 (53)
Transfusion	0	269 (2)	2.124 (19)	10.976 (16)
Arzneimittel ^d	1.960 (25)	2.020 (13)	1.489 (13)	9.151 (14)
Diagnostik	227 (3)	885 (6)	2.351 (21)	2.606 (4)
Sonstige therapeutische Maßnahmen	1.771 (23)	443 (3)	0	8.806 (13)

^a NCI CTCAE v3.0 Infektion Grad 4, Kausalzusammenhang mit Chemotherapie zumindest möglich

^b Sepsisbehandlung am Klinikum rechts der Isar

^c Personal, medizinischer Bedarf, Wirtschafts- und Verwaltungsbedarf, Gemeinkostenumlage; nicht enthalten sind diagnostische und sonstige Leistungen, die durch externe Abteilungen erbracht wurden

^d Arzneimittel, Ernährung, Volumensubstitution

Abbildung 13 zeigt die Streubreite der Gesamtkosten pro Sepsisepisodes sowie der einzelnen Kostenkomponenten. Diese war für die Leistungen der Abteilungen sowie für Transfusionen am größten.

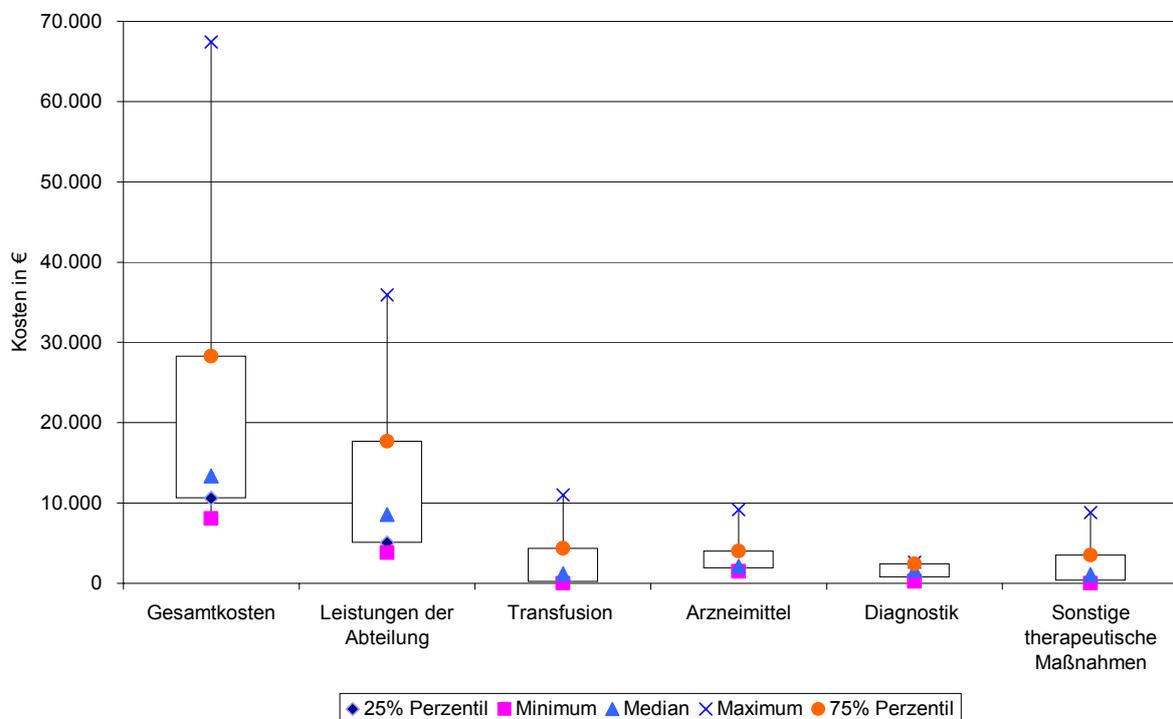


Abbildung 13: Kosten pro Sepsisepisode aus der Perspektive des Krankenhauses in Euro: Median, Minimum, Maximum, 25% Perzentil und 75% Perzentil

Kosten pro Liegetag

Unter Berücksichtigung der Liegedauer ergaben sich pro Liegetag und Patient Kosten in Höhe von €538, €848, €1.273 und €2.175 (Tabelle 41). Die Kosten pro Liegetag waren in den Episoden mit tödlichem Ausgang (Episode 3 und 4) mit €1.273 und €2.175 deutlich höher als in den anderen beiden Episoden (€517 und €848). Bei Betrachtung der einzelnen Kostenkomponenten zeigt sich dieser Kostenunterschied vor allem bei den Transfusionskosten.

Tabelle 41: Liegedauer der vier Sepsisepisoden und Kosten pro Liegetag aus der Perspektive des Krankenhauses (in Euro)

	Episode 1	Episode 2	Episode 3 ^a	Episode 4 ^a
Liegedauer (Tage)	15	18	9	31
Gesamtkosten pro Liegetag (€)	517	848	1.273	2.175
Leistungen der Abteilung ^b	253	647	610	1.158
Transfusion	0	15	236	354
Arzneimittel ^c	131	112	165	295
Diagnostik	15	49	261	84
Sonstige therapeutische Maßnahmen	118	25	0	284

^a Sepsisepisoden mit tödlichem Ausgang

^b Personal, medizinischer Bedarf, Wirtschafts- und Verwaltungsbedarf, Gemeinkostenumlage; nicht enthalten sind diagnostische und sonstige Leistungen, die durch externe Abteilungen erbracht wurden

^c Arzneimittel, Ernährung, Volumensubstitution

Kosten der Blutkomponenten

Für Blutkomponenten entstanden dem Klinikum durch die Behandlung der vier Sepsisepisoden mediane Kosten in Höhe von insgesamt €1.196. Am höchsten waren die medianen Kosten mit €1.192 für Thrombozytenkonzentrate (Tabelle 42).

Tabelle 42: Kosten der Blutkomponenten pro Sepsisepisode aus der Perspektive des Krankenhauses (in Euro)

	Kosten für Blutkomponenten pro Sepsisepisode ^{a,b} (€), n=4		
	Median	Minimum	Maximum
Gesamt	1.196	0	10.976
Erythrozytenkonzentrate	336	0	1.413
Thrombozytenkonzentrate	1.192	0	8.474
Plasma	528	0	1.089

^a Sepsisepisoden mit Sepsisbehandlung am Klinikum rechts der Isar

^b NCI CTCAE v3.0 Infektion Grad 4, Kausalzusammenhang mit Chemotherapie zumindest möglich

Abbildung 14 zeigt die Streubreite der Transfusionskosten in den vier Sepsisepisoden. Am deutlichsten variierten die Kosten der Thrombozytentransfusion zwischen den einzelnen Episoden.

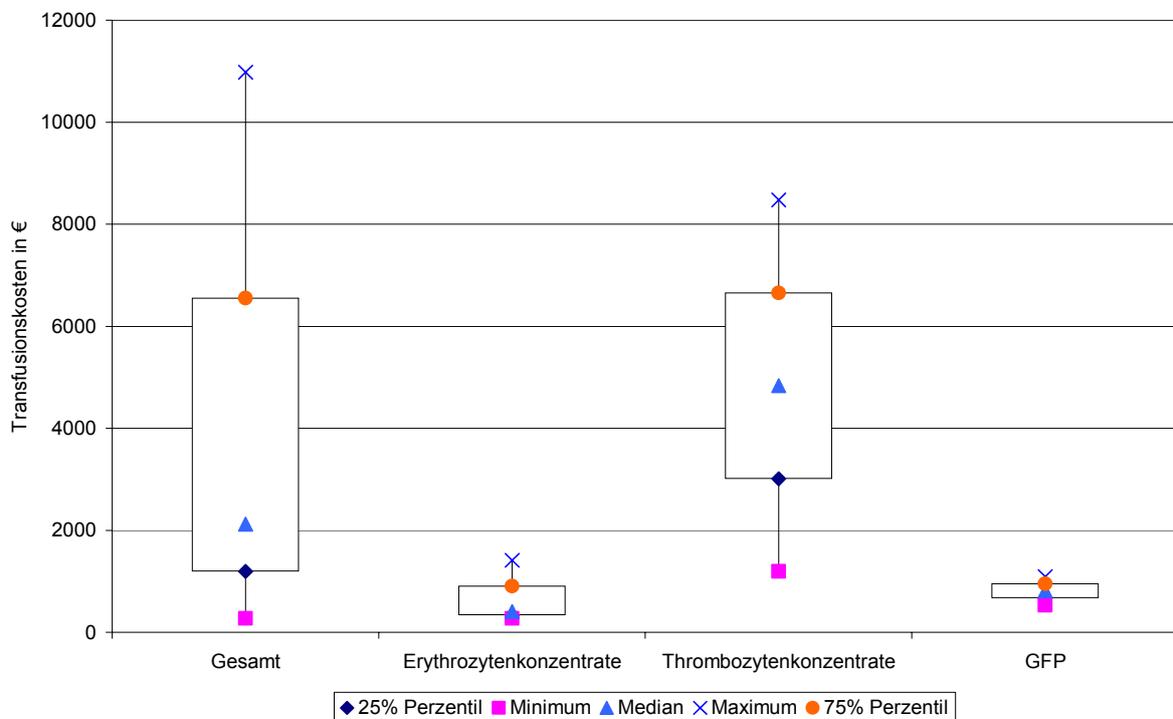


Abbildung 14: Transfusionskosten pro Sepsisepisode aus der Perspektive des Krankenhauses in Euro: Median, Minimum, Maximum, 25% Perzentil und 75% Perzentil

4.6.4 Vergütung

In Tabelle 43 sind die für die vier Sepsisepisoden abgerechneten DRG-Fallpauschalen und -Erlöse dargestellt. Zur Abrechnung kamen vier unterschiedliche DRG-Fallpauschalen. Episode 1 wurde über die Lymphom-DRG R61A abgerechnet und Episode 2 über eine operative DRG der infektiösen oder parasitären Erkrankungen (T01B). Für die Episoden 3 und 4 wurde jeweils eine so genannte Prä-MDC abgerechnet (A13D, A09C), d.h. eine Fallpauschale, die aufgrund des hohen Aufwands abweichend vom allgemeinen Gruppierungsalgorithmus nicht nach der Hauptdiagnose gruppiert wird.

Die Abrechnungsbeträge waren, wie auch die Kosten, die dem Krankenhaus im Rahmen des Sepsismanagements entstanden waren, sehr heterogen und lagen zwischen €7.939 und €43.765 pro Episode. In zwei der vier Abrechnungsfälle wurden

die Kosten der jeweiligen Sepsisepisode vollständig durch den DRG-Erlös abgedeckt (Episode 1 und 3). In beiden Fällen kam es jedoch aufgrund des Auftretens der Sepsis nach der Chemotherapie nicht zur Entlassung, so dass durch den abgerechneten DRG-Erlös neben den Kosten der Sepsisepisode auch die Kosten der (Immuno-)Chemotherapie gedeckt werden müssen. In Episode 2 und 4 kam es jeweils zu einer Rehospitalisierung aufgrund der Sepsis. In beiden Fällen waren die Kosten, die dem Krankenhaus im Rahmen des Sepsismanagement entstanden sind, höher als der jeweilige DRG-Erlös. Insgesamt waren die aus der Perspektive des Krankenhauses entstandenen Kosten des Sepsismanagement in der Summe über alle vier Sepsisepisoden beinahe €20.000 höher als der Gesamterlös (Tabelle 43).

Tabelle 43: DRG-Fallpauschalen und -Erlös der vier Sepsisepisoden (in Euro)

	Episode 1	Episode 2	Episode 3 ^a	Episode 4 ^a	Gesamt
<i>DRG</i>	<i>R61A</i>	<i>T01B</i>	<i>A13D</i>	<i>A09C</i>	
Erlös (€)	8.833 ^b	7.939 ^c	22.162 ^b	43.765 ^c	82.700
Δ Erlös-Kosten der Sepsisepisode (€)	1.081	-7.324	10.709	-23.671	-19.204

^a Sepsisepisoden mit Sepsisbehandlung am Klinikum rechts der Isar

^b Verlängerung des Krankenhausaufenthaltes zur Chemotherapie: Erlös muss Kosten der Sepsisepisode sowie Kosten der (Immuno-)Chemotherapie abdecken.

^c Rehospitalisierung: Erlös muss Kosten der Sepsisepisode abdecken.

5 Diskussion

In der vorliegenden Arbeit wurde der Einsatz von Bluttransfusionen zum Management chemotherapieinduzierter hämatologischer Nebenwirkungen im klinischen Alltag eines Universitätsklinikums untersucht. Ziel der Untersuchung war es, Behandlungsmuster, Ressourcenverbrauch und Kosten der Hämotherapie zu analysieren und für Fälle mit besonders hohen transfusionsassoziierten Kosten die Gesamtkosten aufzuzeigen, die im Rahmen des Managements hämatologischer Nebenwirkungen entstehen können. Die präsentierten Ergebnisse beleuchten erstmals die Transfusionspraxis bei Chemotherapiepatienten im deutschen Behandlungsalltag.

5.1 Patientenkollektiv

NSCLC und maligne Lymphome gehören zu den häufigsten bzw. den am schnellsten zunehmenden Tumorarten in Europa. Für das NSCLC lag die altersadjustierte Inzidenz nach Angaben des saarländischen Krebsregister in den Jahren 2000-2002 bei über 100 Neuerkrankungen pro 100.000 Einwohner (Tabelle 44) [3]. Maligne Lymphome sind im Vergleich dazu weniger häufig, zeigen jedoch in Deutschland wie auch in den anderen europäischen Ländern in den letzten 20 Jahren einen enormen Anstieg der Neuerkrankungsraten [2].

Tabelle 44: Geschlechtsspezifische Inzidenz für Lungenkarzinome und maligne Lymphome des Epidemiologischen Krebsregisters Saarland (nach Tumorart und Geschlecht)

	Inzidenz ^a 2000-2002	
	Männlich	Weiblich
NSCLC	107,2	38,3
Maligne Lymphome		
Morbus Hodgkin	2,8	2,1
Non-Hodgkin Lymphom	17,7	18,1
Plasmozytom	5,6	5,9
CLL	4,9	3,2

^a Altersadjustierte Inzidenzraten pro 100.000, Altersgruppen 0-85, multiple Tumoren berücksichtigt [136]

Im Vergleich zu den allgemeinen Inzidenzraten war der Anteil der hämatologischen Neoplasien in der vorliegenden Studie unerwartet hoch. Dies kann damit erklärt werden, dass Lungenkarzinome generell auch in niedergelassenen onkologischen Praxen, und speziell im Großraum München, in einer Fachklinik für Pneumologie und Thoraxchirurgie behandelt werden.

Obwohl die untersuchten Tumorerkrankungen vornehmlich ältere Patienten betreffen, war das mediane Alter der Studienpatienten mit 61,5 Jahren deutlich niedriger als das mediane Erkrankungsalter für maligne Erkrankungen¹⁹ in Deutschland. Nach dem aktuellen Bericht der *Gesellschaft der epidemiologische Krebsregister in Deutschland* liegt dieses bei 69 Jahren [2]. Eine Erklärung für das vergleichsweise junge Patientenkollektiv bieten möglicherweise die Versorgungsstufe und der Spezialisierungsgrad des Universitätsklinikums.

Bis auf Morbus Hodgkin werden die im Rahmen der vorliegenden Studie untersuchten Tumorerkrankungen vornehmlich in fortgeschrittenen Tumorstadien diagnostiziert. Über die Hälfte (68,5%) der auswertbaren Patienten wiesen bei Ersteintritt ein Tumorstadium III/IV auf. Erwartungsgemäß war der Anteil der Stadium III/IV Diagnosen bei den Patienten mit NSCLC besonders hoch (89%). Zu den am häufigsten eingesetzten Chemotherapieschemata gehörten platinhaltige Kombinationsregime, die bei 75% der auswertbaren NSCLC Fälle und bei etwa 40% aller Fälle eingesetzt wurden. Cisplatin oder Carboplatin in Kombination mit einem Taxan²⁰, Gemcitabine²¹ oder Vinorelbin²² werden von den Fachgesellschaften als gleichwertige Regime für die erste Behandlungslinie bei Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC und gutem Allgemeinzustand empfohlen. Für Patienten mit reduziertem Allgemeinzustand und ältere Patienten, sowie als zweite Behandlungslinie empfehlen die Leitlinien eine Monotherapie mit z.B. Vinorelbin, Gemcitabine oder Docetaxel²³ [137, 138]. Am zweithäufigsten wurden in der vorliegenden Untersuchung das CHOP-Schema, bzw. die Kombination von CHOP²⁴ mit dem monoklonalen CD-20 Antikörper Rituximab eingesetzt (R-CHOP). R-CHOP gilt derzeit als Therapiestandard für aggressive Non-Hodgkin Lymphome und ist darüber hinaus auch in der Therapie der indolenten Non-Hodgkin Lymphomen etabliert [139]. Bei Patienten mit Morbus Hodgkin bzw. CLL waren das ABVD-Schema²⁵ bzw. Fludarabin-haltige Schemata²⁶ am häufigsten [139].

¹⁹ Alle bösartigen Neubildungen einschließlich der primär systemischen Lymphome und Leukämien. Nicht berücksichtigt sind Hautkrebs mit Ausnahme des Malignen Melanoms der Haut sowie nicht bösartige Neubildungen der Harnblase.

²⁰ z.B. Tag 1: Carboplatin, Paclitaxel, Wiederholung Tag 22.

²¹ z.B. Tag 1: Cisplatin, Gemcitabine, Tag 8: Gemcitabine, Wiederholung Tag 22.

²² z.B. Tag 1: Cisplatin, Vinorelbin, Tag 8: Vinorelbin, Wiederholung Tag 22.

²³ z.B. wöchentliche Gabe über 6 Wochen; für die second-line Behandlung ist Docetaxel zugelassen.

²⁴ CHOP: Tag 1: Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Tag 1-5: Prednison; Wiederholung Tag 22

²⁵ Tag 1, Tag 15: Adriamycin, Bleomycin, Vincristin und Dacarbazin; Wiederholung Tag 29.

²⁶ z.B. Fludarabin mono: Tag 1-3 Fludarabin, Wiederholung d29.

5.2 Häufigkeit hämatologischer Nebenwirkungen

Die Hämatotoxizitätsraten sind bei der Behandlung von NSCLC- und Lymphompatienten im Allgemeinen hoch [140, 141]. Zum einen werden Behandlungsschemata mit hohem Myelosuppressionsgrad bzw. hoher Dosisintensität eingesetzt, zum anderen treten beide Tumorentitäten vornehmlich bei älteren Patienten auf, die aufgrund von Begleiterkrankungen und verringerter Knochenmarkreserve ein erhöhtes Myelotoxizitätsrisiko tragen.

Die Häufigkeit der Grad 3/4 Anämien lag in der vorliegenden Untersuchung mit etwa 8% zwischen den hohen Anämieraten unter platinbasierter Kombinationschemotherapie bei NSCLC (>10%) [142-146] und den eher niedrigen Anämieraten, die sich unter Monotherapie bei NSCLC [12] oder unter dem klassischen dreiwöchentlichen CHOP-Schema bei Lymphomen (<10%) finden [147]. Da nur etwa 40% der beobachteten Fälle eine platinhaltige Chemotherapie erhielten, war nicht zu erwarten, dass sich die hohen Anämieraten von bis zu 30%²⁷ einzelner Platin-Schemata im untersuchten Gesamtkollektiv wieder finden lassen [142]. Die ermittelte Anämierate scheint auch im Vergleich zu den Ergebnissen der *European Cancer Anemia Survey (ECAS)*, einer europaweiten, prospektiven epidemiologischen Studie mit nahezu 14.000 Patienten, plausibel. Wie die *ECAS*-Ergebnisse zeigen, sind Inzidenz und Prävalenz der Anämie bei Tumorpatienten zwar insgesamt sehr hoch, der Anteil der Patienten mit einem Hämoglobinwert <8g/dl (*NCI CTCAE v3.0* Grad 3) ist jedoch nicht größer als etwa 5%²⁸ (Abbildung 15).

²⁷ Besonders hohe Anämie Grad 3/4 Raten treten unter 24h-Infusion von Paclitaxel auf [148]

²⁸ Umfasst Patienten mit Anämie bei Studienbeginn (Prävalenz) und Patienten mit während der Beobachtungsphase neu aufgetretener Anämie (Inzidenz)

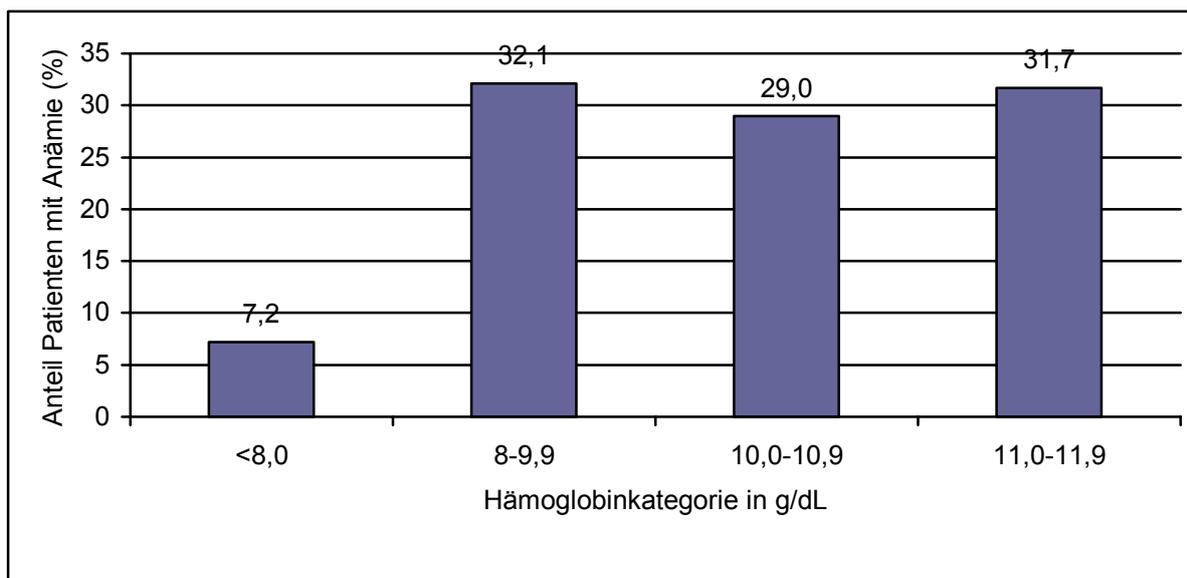


Abbildung 15: Hämoglobin-Nadir Werte anämischer Patienten in der *European Cancer Anemia Study (ECAS)* [26]

Da nur ein Teil der *ECAS*-Patienten eine Chemotherapie erhielt, ist die Anämierate im Gesamtkollektiv erwartungsgemäß niedriger als im Patientenkollektiv der vorliegenden Untersuchung. Die Häufigkeit der Grad 3/4 Anämien in der Subgruppe der Chemotherapiepatienten wurde für das *ECAS*-Kollektiv nicht veröffentlicht [26].

Die im Rahmen der vorliegenden Arbeit ermittelte Häufigkeit von Grad 3/4 Thrombozytopenien lag mit 14% etwas unter den Angaben, die für solide Tumore in der Literatur zu finden sind. Nach den Ergebnissen retrospektiver Untersuchungen kommt es in dieser Patientengruppe bei etwa 20% der Patienten zu einem Abfall der Thrombozytenzahl unter 50.000/ μ l [39, 40, 43]. Da die Thrombozytopenierate in Abhängigkeit von den eingesetzten Substanzen stark schwankt, ist der Unterschied zwischen den im Rahmen der eigenen Studie ermittelten Werten und den Angaben aus der Literatur wahrscheinlich auf die Art der eingesetzten Behandlungsschemata zurückzuführen. Nach den Ergebnissen klinischer Studien treten Thrombozytopenien im Rahmen der Behandlung des NSCLC vor allem unter Cisplatin/Gemcitabine auf, wo bis zu 50% der Patienten eine Thrombozytopenie Grad 3/4 entwickeln [142, 145]. Unter Carboplatin/Paclitaxel, Cisplatin/Vinorelbin oder Monotherapie sind schwere Thrombozytopenien eher selten (<10%) [142-144, 146]. In vergleichbarer Größenordnung liegt die Häufigkeit der schweren Thrombozytopenie unter Therapie mit CHOP bei Patienten mit hochmalignen Lymphomen [147]. Klinisch relevante Blutungen im Zusammenhang mit chemotherapieinduzierter Thrombozytopenie treten bei

weniger als 10% der Patienten mit hämatologischen und soliden Tumoren auf [39, 40, 149]. Grad 3/4 Blutungen traten in der vorliegenden Untersuchung bei weniger als 3% der Fälle bzw. Patienten auf. Kleinere Haut- und Schleimhautblutungen, die jedoch keine Indikation zur Transfusion darstellten, traten dagegen bei 30% der Patienten auf und waren damit relativ häufig.

Als häufigste hämatologische Nebenwirkungen traten erwartungsgemäß Leukozytopenie bzw. Neutropenie auf. Grad 3/4 Leukozytopenien und Neutropenien wurden im untersuchten Studienkollektiv bei 44,4% und 33,9% der Patienten und in 30,4% der Chemotherapiezyklen beobachtet. Die ermittelten Häufigkeiten lagen unter den Angaben aus klinischen Studien, nach denen Grad 3/4 Neutropenien mit einer Häufigkeit von bis zu 80% unter Cisplatin/ Vinorelbin auftreten [146]. Unter Monotherapie in der ersten oder zweiten Behandlungslinie kommt es bei etwa 10% der Patienten mit fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom [150, 151] sowie bei etwa 30% der Patienten mit hochmalignen Lymphom unter CHOP-21 zum Auftreten einer Grad 3/4 Leukozytopenie [147].

Da die Hämatotoxizitätsraten in der vorliegenden Studie nicht differenziert nach der Art des Behandlungsregims untersucht wurden, ist ein direkter Vergleich mit den Literaturangaben nur eingeschränkt möglich. Ziel dieser Arbeit war es jedoch nicht, die Toxizitätsangaben aus klinischen Studien zu reproduzieren, sondern vielmehr eine Größenordnung für das Toxizitätsrisiko von Patienten mit NSCLC und malignen Lymphomen im klinischen Alltag zu ermitteln. Dieses scheint nach den vorliegenden Ergebnissen vergleichbar mit den Toxizitätsraten aus klinischen Studien, obwohl in einer naturalistischen Studie aufgrund fehlender Selektionskriterien hinsichtlich Alter und Komorbidität ein erhöhtes Toxizitätsrisiko vermutet werden könnte. Wegen der relativ hohen Anzahl an Datenlücken stellen die ermittelten Zytopenieraten jedoch eine konservative Häufigkeitsschätzung dar.

5.3 Transfusion von Blutkomponenten

Die Transfusionspraxis unter Chemotherapie mit moderater Dosisintensität wurde bisher nur wenig untersucht, da Myelosuppressionsgrad und Transfusionsbedarf in dieser Behandlungssituation zumindest im Vergleich zur Hochdosischemotherapie eher gering sind. Die Ergebnisse der vorliegenden Untersuchung machen jedoch

deutlich, dass die Transfusion von Blutkomponenten auch bei diesen Patienten einen wichtigen Bestandteil der Supportivtherapie im klinischen Alltag darstellt.

Erythrozytentransfusion

Sowohl in Bezug auf die Häufigkeit als auch auf die absolute Anzahl der transfundierten Einheiten stand die Transfusion von Erythrozytenkonzentraten im Vordergrund. Erythrozytenkonzentrate wurden bei einem Drittel aller Patienten substituiert und machten knapp 70% der insgesamt transfundierten Einheiten aus. Dranitsaris et al. beobachteten bei Patienten mit soliden Tumoren und Lymphomen über einen vergleichbaren Zeitraum eine etwas geringere Transfusionshäufigkeit von 19% [110]. Die mediane Transfusionsmenge war im Patientenkollektiv von Dranitsaris dagegen mit 4 Transfusionseinheiten pro Patient höher als in der vorliegenden Untersuchung, wo im Median 2 Erythrozytenkonzentrate pro Patient transfundiert wurden. Möglicherweise stellt die Zusammensetzung des Studienkollektivs, das in der Studie von Dranitsaris auch Patientinnen mit Mamma-Ca und anderen gynäkologischen Tumoren umfasste, eine Erklärung für die Abweichungen hinsichtlich Transfusionshäufigkeit und -menge dar. Der Anteil an platinhaltigen Therapieregimen war jedoch in beiden Studien vergleichbar. In einer Studie von Cremieux et al. erhielten Patienten mit soliden und hämatologischen Neubildungen über ein Jahr durchschnittlich 6,1 Erythrozytenkonzentrate (solide Tumore 4,7 EK vs. hämatologische Tumore 7,1 EK) [107]. Auch in dieser Studie lag die Transfusionsmenge damit etwas höher als in der vorliegenden Arbeit (4,6 EK). Da eine Hochdosischemotherapie in der Studie von Cremieux et al. kein Ausschlusskriterium darstellte, war jedoch eine tendenziell höhere Transfusionsmenge zu erwarten. Darüber hinaus könnte die längere Beobachtungsperiode Ursache für den höheren Transfusionsverbrauch sein.

Thrombozytentransfusion

Thrombozytenkonzentrate machten insgesamt 15% der transfundierten Blutkomponenten aus. Durchschnittlich wurden jedem Patient, der eine Thrombozytentransfusion erhielt, sechs Thrombozytenkonzentrate übertragen. Die in der Literatur zu findenden Daten zur Thrombozytentransfusion beziehen sich vornehmlich auf Patienten mit hämatologischen Tumorerkrankungen, die aufgrund des Myelosuppressionsgrades der eingesetzten Behandlungsschemata bekanntermaßen einen höheren Transfusionsbedarf haben. Häufigkeit und Menge von Thrombozytentransfusionen bei Patienten mit soliden Tumorerkrankungen bzw. mit ausschließlich nicht-

myeloischen Tumorerkrankungen scheinen bisher nicht untersucht worden zu sein. In einer finnischen Auswertung von DRG-Daten wurden in der *DRG 404: lymphoma and non-acute leukaemia w/o cc* pro Abrechnungsfall mit Transfusionen durchschnittlich 12,2 Thrombozytenkonzentrate und in der *DRG 403: lymphoma and non-acute leukaemia w cc*²⁹ durchschnittlich 41,4 Thrombozytenkonzentrate transfundiert [103]. In einer randomisierten Studie mit Leukämie-Patienten in Deutschland wurden pro Chemotherapiezyklus 18,4 Thrombozytenkonzentrate transfundiert [152]. In der vorliegenden Studie war die Thrombozytentransfusionsmenge wegen des Ausschlusses von myeloischen Tumorerkrankungen erwartungsgemäß niedriger. Es ist jedoch zu erwarten, dass eine Stratifizierung nach Tumorarten für die Subgruppe der Lymphome auch in der vorliegenden Arbeit eine höhere Transfusionsmenge ergeben würde, die näher an den Literaturangaben liegt.

Transfusion von Gefrorenem Frischplasma

Auch zum Einsatz von Plasmakonzentraten bei nicht-myeloischen Tumorerkrankungen scheinen keine Vergleichsdaten vorzuliegen. Da Blutungskomplikationen bei Patienten unter Chemotherapie mit mittlerer Dosisintensität verhältnismäßig selten auftreten, spielte die Transfusion von Plasmakonzentraten in der vorliegenden Studie hinsichtlich der Transfusionshäufigkeit erwartungsgemäß eine untergeordnete Rolle. Die durchschnittliche Transfusionsmenge war mit 17,7 Einheiten pro Patient jedoch hoch, so dass GFP insgesamt etwa 15% der transfundierten Einheiten ausmachte. In der bereits zitierten Studie von Syrjala wurde in den DRGs *404: Lymphoma and non-acute leukaemia w/o cc* bzw. *403: Lymphoma and non-acute leukaemia w cc*³⁰ pro abgerechnetem Patient mit Transfusionen dagegen durchschnittlich nur 0,1 bzw. 2,3 Einheiten GFP übertragen [103]. Blutungskomplikationen, die bei zwei Patienten in der vorliegenden Studie zu einem sehr hohen Plasmaverbrauch geführt haben, scheinen im Kollektiv von Syrjala demnach nicht vorgekommen zu sein bzw. aufgrund der größeren Stichprobe durch Fälle mit geringerem Plasmaverbrauch ausgeglichen worden zu sein. Die Studie hat als Vergleich jedoch nur begrenzte Aussagekraft, da nicht beurteilbar ist, welche Patienten tatsächlich in der genannten DRG zusammengefasst sind.

^{29, 27} w/o cc: without complications; w cc: with complications

Insgesamt scheint eine Beurteilung der beobachteten Transfusionsverbräuche schwierig, da sich die Literaturangaben zum Einsatz von Blutkomponenten bei Chemotherapiepatienten vornehmlich auf Patienten mit hämatologischen und myeloischen Tumorerkrankungen beziehen [103]. Im untersuchten gemischt hämato-onkologischen Patientenkollektiv zeigte sich vor allem für die Thrombozytentransfusion ein deutlich niedrigerer Transfusionsverbrauch als in der Literatur für andere Tumorentitäten beschrieben. Unerwartet hoch war dagegen die beobachtete Transfusionsmenge für gefrorenes Frischplasma.

Wie erwartet, zeigte sich für die Zyklen mit Zytopenie *NCI CTCAE v3.0* Grad 3/4 bzw. mit Sepsis ein besonders hoher Transfusionsverbrauch, der sowohl auf eine Steigerung der Transfusionshäufigkeit als auch der Transfusionsmenge zurückzuführen war.

Zyklen mit Zytopenie NCI CTCAE v3.0 Grad 3/4

Mit über 80% war die Transfusionshäufigkeit in Zyklen mit Anämie Grad 3/4 am höchsten. Aber auch in den Thrombozytopenie- und Leukozytopeniezyklen erhielt jeder zweite bzw. jeder vierte Patient mindestens eine Transfusion. Die hohe Transfusionshäufigkeit kam in den Anämie Grad 3/4 Zyklen durch Erythrozytentransfusionen zustande, die in 80% der betreffenden Zyklen (Hämoglobinwert $\leq 8\text{g/dl}$) erfolgten. Damit lag die Anämie-Behandlungsrate³¹ deutlich höher als für Patienten mit Grad 1-4 Anämie in der Literatur berichtet [26]. Nach den Ergebnissen der *European Cancer Anemia Survey* erhalten nur etwa 40% der anämischen Tumorpatienten mit einem Hämoglobinwert $< 12\text{g/dl}$ eine Behandlung in Form von Transfusionen, erythropoetischen Wachstumsfaktoren oder Eisenpräparaten [26]. In den Zyklen mit Thrombozytopenie wurde die hohe Transfusionshäufigkeit ebenfalls zum Großteil durch die Transfusion von Erythrozyten verursacht, was darauf hinweist, dass die betroffenen Patienten meist auch anämisch waren. Thrombozytenkonzentrate wurden in jedem 4. Zyklus mit Thrombozytopenie Grad 3/4 eingesetzt. Da der Schwellenwert für die Thrombozytentransfusion - in Abwesenheit von Blutungen und solange keine chirurgischen Eingriffe bevorstehen - deutlich unterhalb des Grenzwertes der Grad 4 Thrombozytopenie liegt, scheint dies plausibel [38]. In den Zyklen mit Leukozytopenie Grad 3/4 war die Transfusionshäufigkeit am niedrigsten. Im Gegensatz zur

³¹ Da Erythropoese stimulierende Faktoren nur während sechs Zyklen und Eisenpräparate gar nicht eingesetzt wurden, kann die Transfusionsrate mit der Behandlungsrate gleichgesetzt werden.

Anämie und Thrombozytopenie steht die Substitution von Blutkomponenten zur Behandlung einer Leukopenie im klinischen Alltag nicht zur Verfügung. Darüber hinaus ist die granulopoetische Zellreihe früher als die erythropoetische und thrombopoetische Zellreihe von der Myelosuppression betroffen, so dass zusammen mit einer schweren Leukozytopenie nicht zwingend auch eine transfusionsbedürftige Anämie oder Thrombozytopenie auftreten. Der Einfluss dieser beiden Faktoren zeigte sich auch in der durchschnittlichen Transfusionsmenge pro Zyklus. Während diese in den Leukozytopeniezyklen im Vergleich zum Gesamtkollektiv nur leicht erhöht war, kam es in den Zyklen mit Anämie und Thrombozytopenie Grad 3/4 zu einer Verdopplung der durchschnittlichen Transfusionsmenge.

Zyklen mit Sepsis

Für die vier auswertbaren Sepsiszyklen war die durchschnittliche Transfusionsmenge beinahe sechsmal so hoch wie für das Gesamtkollektiv (26,8 vs. 4,6 Einheiten). Die Transfusionshäufigkeit betrug 100%.

Aufgrund von potentiell immunsuppressiven Effekten der allogenen Transfusion wird bei Sepsispatienten ebenso wie in anderen klinischen Situationen prinzipiell ein restriktives Transfusionsverhalten empfohlen [153]. Für die Mehrheit der Sepsispatienten unterscheidet sich der empfohlene Hämoglobinschwellenwert von 7g/dl für die Erythrozytentransfusion daher nicht von den Transfusionsindikationen in anderen Patientengruppen. Eine liberalere Transfusionsstrategie kann u.a. beim Vorliegen von kardiovaskulären Erkrankungen oder Organ- bzw. Gewebeischämien notwendig sein [154]. Im Vergleich zu nicht kritisch kranken Patienten scheint bei Sepsispatienten jedoch zusätzlicher Transfusionsbedarf zum einen durch Gerinnungsstörungen wie der disseminierte intravasale Gerinnung, die bei bis zu 30-50% der Sepsispatienten auftritt, hervorgerufen zu werden [11]. Zum anderen ist die Hämoglobinkonzentration bei Sepsispatienten unabhängig von einer Vorbehandlung mit myelosuppressiven Substanzen häufig bereits bei der Krankenhauseinweisung erniedrigt [153, 155]. Ursachen der Anämie sind v.a. extrakorporale Kreisläufe sowie Blutungen, Gerinnungsstörungen und eine verringerte Erythropoetinproduktion [156].

Der in der vorliegenden Untersuchung unter Sepsis beobachtete Transfusionsverbrauch scheint jedoch besonders hoch zu sein. Syrjala et al. ermittelten in einer DRG-basierten Analyse der Transfusionspraxis in Finnland bei Patienten mit *Septi-*

kämie (>17Jahre) mit einer Transfusionshäufigkeit und –menge von 30% und 15 Transfusionseinheiten (4,2 EK, 9,8 TK, 1,4 GFP) einen geringeren Verbrauch von Blutkomponenten pro Abrechnungsfall [103]³². Auch in Bezug auf das Verhältnis von transfundierten Erythrozytenkonzentraten, Thrombozytenkonzentraten und Plasma unterscheiden sich die Ergebnisse von Syrjala von denen der vorliegenden Untersuchung. Diese Unterschiede könnten mit der kleinen Stichprobe der vorliegenden Untersuchung zusammenzuhängen. Für die Bezeichnung Septikämie existieren jedoch keine eindeutigen Definitionen, so dass nicht ausgeschlossen werden kann, dass es sich in der Untersuchung von Syrjala um Patienten mit Bakteriämie handelt, bei denen keine systemisch inflammatorische Reaktion d.h. Sepsis vorliegt. Da erst das inflammatorische Geschehen das Komplikationsrisiko z.B. in Bezug auf Blutungen erhöht, wäre dies eine Erklärung für die niedrige Transfusionsmenge in der Studie von Syrjala. Auch die Ätiologie der Sepsis bzw. die Grunderkrankung können einen Einfluss auf den Transfusionsverbrauch besitzen, so dass beispielsweise der jeweilige Anteil der myelosupprimierten Chemotherapiepatienten im Patientenkollektiv zu Abweichungen der Transfusionsmengen in den beiden Studien führen kann. Der hohe Erythrozytenverbrauch und vor allem der sehr hohe Verbrauch von GFP deuten auf das Auftreten von Gerinnungsstörungen und hämoglobinwirksamen Blutungen hin, für die das Risiko aufgrund der Tumorerkrankung in der eigenen Studie besonders hoch war [157]. Auch in Bezug auf den Einsatz von Erythrozytenkonzentraten zeigte sich in den chemotherapieassoziierten Sepsisepisoden ein höherer Verbrauch von Blutkomponenten als allgemein bei Sepsispatienten bzw. Intensivpatienten. In einer großen epidemiologischen Beobachtungsstudie zur Erythrozytentransfusion bei kritisch kranken Patienten war der Transfusionsbedarf niedriger als in den chemotherapieassoziierten Sepsisepisoden [155]. Selbst in der Subgruppe mit erhöhtem Transfusionsbedarf (Liegendauer von >7 Tagen) waren Transfusionshäufigkeit und –menge nicht höher als 70% und 7,2 transfundierten Erythrozytkonzentrateneinheiten pro Patient. Da dieser Studie der Anteil der Sepsispatienten nicht zu entnehmen ist, ist der geringere Erythrozytenverbrauch möglicherweise ebenfalls auf die Zusammensetzung des Studienkollektivs zurückzuführen. Um den Transfusionsbedarf im Rahmen des Sepsismanagements bei Chemotherapiepatienten besser abschätzen und auch im Hinblick auf die Abbildungsqualität der Transfusionen im DRG-System

³² Da in den Sepsiszyklen, die am Klinikum rechts der Isar untersucht wurden, bis auf wenige Transfusionseinheiten alle Transfusionen während des Krankenhausaufenthaltes zur Behandlung der Sepsis eingesetzt wurden, kann dieser Wert als Vergleich herangezogen werden.

beurteilen zu können, sind weitere Evaluationen an einem genau definierten und ausreichend großen Patientenkollektiv notwendig, die auch die Transfusion anderer Blutkomponenten berücksichtigen.

Standard- vs. Spezialpräparate

Mit Ausnahme von Patienten, die eine Hochdosischemotherapie mit nachfolgender Stammzelltransplantation erhalten, können die meisten Tumorpatienten mit Standardblutkomponenten versorgt werden [35]. Eine zusätzliche Aufarbeitung der Blutkomponenten, die auch mit höheren Kosten verbunden ist, ist nur in Ausnahmefällen notwendig. Dies spiegeln auch die Beobachtungen der vorliegenden Arbeit wider. Mehr als 90% der Transfusionseinheiten waren Standardblutkomponenten, d.h. leukozytendepletierte Erythrozyten- und Apheresethrombozytenkonzentrate und gefrorenes Frischplasma. Ein geringer Anteil der transfundierten Einheiten waren CMV-negativ getestete Konserven. Da leukozytendepletierte Standardblutprodukte eine vergleichbare Sicherheit in Bezug auf das CMV-Risiko bieten wie CMV-negativ getestete Konserven, ist eine CMV-Testung nach den Richtlinien der Bundesärztekammer nur in Ausnahmefällen notwendig [5]. In der Hämato-Onkologie liegt eine Indikation für CMV-negativ getestete Konserven z.B. bei Empfängern eines allogenen Stammzelltransplantats vor. Da die Hochdosischemotherapie im Rahmen der vorliegenden Arbeit ein Ausschlusskriterium war, scheint der Einsatz CMV-negativer Blutprodukte im klinischen Alltag teilweise von diesen Empfehlungen abzuweichen.

Im Gegensatz zu CMV-negativ getesteten Blutkomponenten wird der Einsatz bestrahlter Blutkomponenten von den Richtlinien der Bundesärztekammer im Bereich der Hämato-Onkologie auch außerhalb einer Hochdosischemotherapie empfohlen. Eine Indikation besteht z.B. bei Patienten mit Morbus Hodgkin, unter der Therapie mit Purinanaloga und T-Lymphozytenantikörpern und bei allen gerichteten Transfusionen von Blut- und Blutbestandteilen zwischen Verwandten mit kompatibler HLA-Konstellation [5]. Bestrahlte Blutkomponenten wurden im untersuchten Patientenkollektiv jedoch nicht eingesetzt. Auch gewaschene Transfusionskonzentrate, deren Einsatz beim Auftreten von Unverträglichkeitsreaktionen theoretisch in jeder Patientengruppe notwendig werden kann, wurden nicht transfundiert.

Seit Apheresepräparate im Jahr 2004 zu vergleichbaren Kosten wie Poolpräparate verfügbar wurden, werden am Klinikum rechts der Isar leukozytendepletierte Aphere-

sethrombozytenkonzentrate als Standard eingesetzt. Nach den Berichten des Paul-Ehrlich-Instituts ist der Anteil der Apheresepräparate in Deutschland bei insgesamt steigender Anzahl der Thrombozytentransfusionen allgemein zunehmend. In den Jahren 2001-2004 wurden mehr als die Hälfte der Thrombozytenkonzentrate mittels Apherese hergestellt (Abbildung 16) [82, 83].

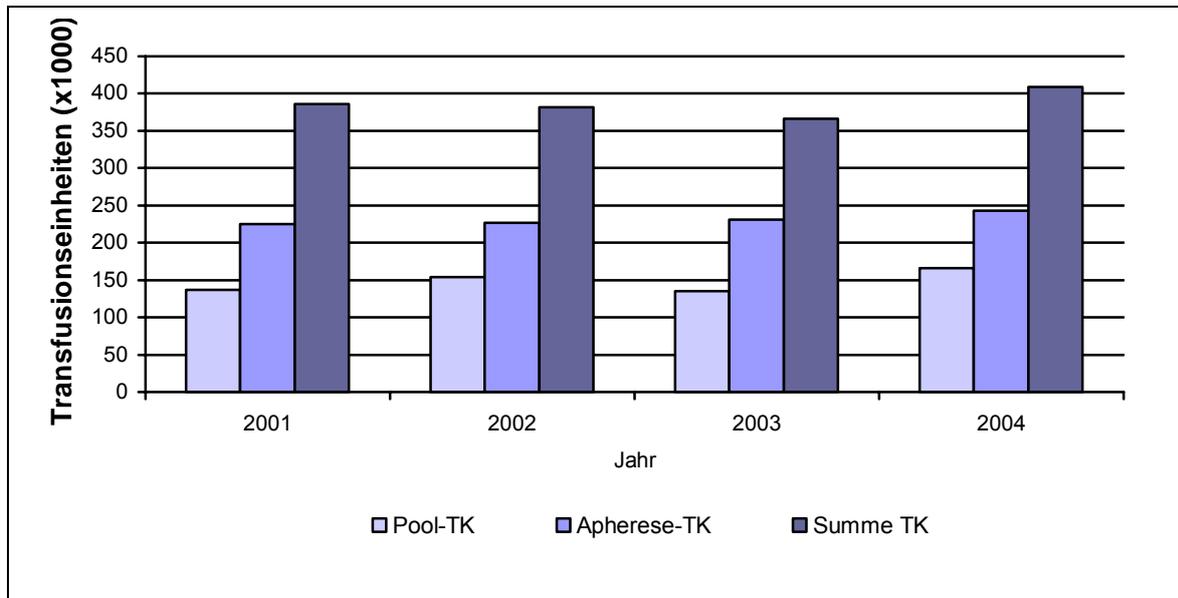


Abbildung 16: Vergleich der Herstellungsverfahren von Thrombozytenkonzentraten in Deutschland 2001-2004 (nach [82, 83])

Transfusionstrigger

Um Erythrozytenkonzentrate aufgrund der allgemein mit dem Einsatz von Blutprodukten assoziierten Risiken, Kosten und begrenzten Verfügbarkeit so rational wie möglich einzusetzen, wurden von unterschiedlichen Fachgesellschaften Leitlinien erstellt. Wie aus diesen hervorgeht, kann die Indikation für die Erythrozytentransfusion nicht allein anhand des Hämoglobin- oder Hämatokritwertes gestellt werden, sondern ist unter Beachtung von u.a. Symptomen, Anämieursache, Alter und Begleiterkrankungen für jeden Fall individuell festzulegen [34, 35, 158]. Eine Beurteilung der Leitlinienadhärenz ist im Rahmen der vorliegenden Studie nicht möglich, da über die minimalen Hämoglobinkonzentration hinaus keine weiteren transfusionsentscheidungsrelevanten Faktoren erhoben wurden. Im Vergleich zur *European Cancer Anaemia Survey* scheint die Transfusionspraxis jedoch eher restriktiv. Während in der *ECAS*-Studie über 40% der transfundierten Patienten eine Hämoglobinkonzentration $\geq 9,0\text{g/dl}$ hatten, wurden im Rahmen der vorliegenden Untersuchung etwa 50% der Erythrozytenkonzentrate bei Hämoglobinwerten zwischen 8,0 und 8,9g/dl

transfundiert und nur 8% bei einem Hämoglobinwert $\geq 9,0$ g/dl. Dieser Unterschied hängt möglicherweise mit dem höheren Anteil hämatologischer Patienten in der vorliegenden Studie zusammen, bei denen allogene Blutkomponenten aufgrund der zu erwartenden Langzeittransfusionsbedürftigkeit zurückhaltend eingesetzt werden sollen [35]. Denkbar ist jedoch auch, dass die Transfusionspraxis aufgrund der Erfahrung im Umgang mit dieser Patientengruppe an einem spezialisierten Tumortherapiezentrum besonders restriktiv erfolgte. In einer Studie von Dranitsaris et al. zum Einsatz von Erythrozytenkonzentraten im *Ontario Cancer Institute* scheint die Transfusionspraxis mit einem medianen (Hämoglobin-)Transfusionstrigger von 7,9g/dl eher mit den vorliegenden Beobachtungen vergleichbar [110]. Eine prinzipielle Schwierigkeit beim Vergleich der Transfusionstrigger ist jedoch, dass in den existierenden Arbeiten unterschiedliche Schwellenwerte und Bezugseinheiten (Transfusionen vs. Transfusionseinheiten) verwendet werden.

Im Gegensatz zur Erythrozytentransfusion lassen sich für die Thrombozytentransfusion allgemein gültige Transfusionstrigger festlegen. Im Rahmen der Studie wurden 75% der Thrombozytenkonzentrate bei $< 11.000/\mu\text{l}$ eingesetzt, was in Abwesenheit von Blutungsrisiken und Fieber den Empfehlungen für die prophylaktische Thrombozytentransfusion entspricht [38]. Da in einer Sepsisepisode, während der es zu massiven Blutungen gekommen war, bereits 24 Thrombozytenkonzentrate, also etwa 50% der transfundierten Thrombozytenkonzentrate therapeutisch eingesetzt wurden, scheinen die aktuellen Empfehlungen zur Thrombozytentransfusion gut umgesetzt worden zu sein.

Alternativen zur Bluttransfusion

Die Transfusion von Erythrozytenkonzentraten erfolgte in der *European Cancer Anemia Survey* mit vergleichbarer Häufigkeit wie die Gabe von erythropoetischen Wachstumsfaktoren [26]. In der vorliegenden Studie überwog jedoch eindeutig die Therapiestrategie der Transfusion. Erythropoetische Wachstumsfaktoren wurden nur während 6 der 633 untersuchten Zyklen eingesetzt, in einem Zyklus zusätzlich zur Erythrozytentransfusion. Dieser Unterschied liegt höchst wahrscheinlich vor allem in der Versorgungsform begründet. In der *ECAS* waren neben der onkologischen Krankenhausversorgung auch niedergelassene onkologische Praxen vertreten. Im

stationären Bereich ist möglicherweise bereits aufgrund der Krankheitsschwere die Häufigkeit schwerer Anämien, die eine schnelle Korrektur des Hämoglobinwertes mittels Transfusion notwendig machen, höher als im ambulanten Bereich. Erythropoetische Wachstumsfaktoren werden im stationären Bereich daher aufgrund ihres verzögerten Wirkungseintritts kaum eingesetzt. Die hohen Kosten der Wachstumsfaktoren sind ein weiterer Grund für den zurückhaltenden Einsatz im stationären Bereich. Die Effektivität der erythropoetischen Wachstumsfaktoren wurde in einem aktuellen *Cochrane Review* (Meta-Analyse von 27 Studien, 3.287 Patienten) reevaluiert. Danach kommt es im Median bei 48% der Patienten zu einem hämatologischen Ansprechen in Form eines Hämoglobin-Anstiegs $>2\text{g/dl}$ (Min/Max: 9/70%; Kontrollgruppe: Median 11%, Min/Max 0/27%) und zu einer signifikanten Reduktion der transfundierten Erythrozytenkonzentrate [7]. Durch die Stimulation der Erythropoese mittels ESF scheint darüber hinaus auch die Lebensqualität signifikant verbessert zu werden [53-57]. Kontrovers diskutiert wird der Einfluss der Erythropoese stimulierenden Faktoren auf den Therapieerfolg und das Gesamtüberleben [7]. Es liegen Hinweise auf einen Vorteil für das Gesamtüberleben [7, 56], aber auch auf eine signifikant schlechtere Tumorkontrolle und Überlebensrate unter der Gabe von Erythropoetin vor [58-62]. Aktuell wurde von der US-amerikanischen *Food and Drug Administration (FDA)* eine Warnung zum Einsatz der Erythropoese stimulierenden Faktoren veröffentlicht, die auf das erhöhte Risiko schwerer und lebensbedrohlicher Nebenwirkungen und erhöhter Mortalität unter der Anwendung von ESF hinweist [159].

5.4 Kosten der Bluttransfusion

Die durchschnittlichen Beschaffungspreise für Blutkomponenten sind mit etwa €70 für ein Erythrozytenkonzentrat, €300-500 für ein Apherese-Thrombozytenkonzentrat und €30 für eine Einheit gefrorenes Frischplasma sehr unterschiedlich. Darüber hinaus schwanken die Beschaffungspreise zwischen den einzelnen Kliniken bzw. Anwendern stark. Neben den Beschaffungskosten entstehen durch Blutgruppenbestimmung, Antikörperscreening, Kreuzprobe, Blutuntersuchung und Applikation zusätzliche Personal- und Sachkosten. In der Literatur werden die Gesamtkosten für die Transfusion von zwei Erythrozytenkonzentraten mit einer Größenordnung von \$400 bis \$900 und mit etwa \$600 für die Transfusion von einem Thrombozytenkonzentrat angegeben [106, 109, 122]. Diese Kostenangaben stammen aus den USA

und sind nicht auf Deutschland übertragbar. Es wird jedoch deutlich, dass die Beschaffungskosten der Blutkomponenten nicht die einzige Kostenkomponente darstellen. Aufgrund zunehmender Qualitätsanforderungen und fortschreitender Verknappung ist allgemein von einer weiteren Steigerung der transfusionsassoziierten Kosten auszugehen, die vor allem durch die steigenden Beschaffungskosten verursacht werden [110]. Im Rahmen der vorliegenden Untersuchung beschränkte sich die Abschätzung der transfusionsassoziierten Kosten auf die Beschaffungskosten, die den Stationen vom Blutdepot des Klinikum rechts der Isar in Rechnung gestellt wurden, so dass die transfusionsassoziierten Kosten allgemein eher unterschätzt sind.

Bezogen auf alle Patienten, die mindestens eine Bluttransfusion erhalten hatten, waren die medianen Kosten für Blutkomponenten über einen durchschnittlichen Beobachtungszeitraum von 3,5 Zyklen mit €150 moderat. Die durchschnittlichen transfusionsassoziierten Kosten betragen jedoch etwa €630 pro Patient (Min.-Max.: €135-9.380) und waren damit bereits ohne die Berücksichtigung der Kosten für Administration und Transfusionsdiagnostik relativ hoch. Aufgrund der hohen Beschaffungskosten für Apheresethrombozytenkonzentrate entstanden die höchsten Kosten im Zusammenhang mit der Thrombozytentransfusion. Hier fielen pro Patient Kosten in Höhe von durchschnittlich etwa €1.800 (Min.-Max.: €300-€7.150) an. Trotz des niedrigen Beschaffungspreises von GFP waren die Kosten für die Transfusion von GFP pro Patient mit durchschnittlich €600 ebenfalls hoch. Ursache dafür war die hohe durchschnittliche Transfusionsmenge für gefrorenes Frischplasma von 17,7 Einheiten pro Patient. Für Erythrozytenkonzentrate lag die durchschnittliche Transfusionsmenge bei 4,6 Einheiten. Die durchschnittlichen Kosten im Zusammenhang mit der Erythrozytentransfusion betragen €310 pro Patient. Die kumulativen Kosten der Bluttransfusion wurden bei Tumorpatienten bisher vornehmlich für die Erythrozytentransfusion untersucht. Dranitsaris et al. ermittelten 1999 über einen dreimonatigen Zeitraum Kosten in Höhe von \$1.200 [110]. Nach einer Studie von Cremieux et al. aus dem Jahr 1998 betragen die Kosten der Erythrozytentransfusion bei Tumorpatienten \$2.900 pro Jahr [107]. In beiden Kostenanalysen wurden neben den Beschaffungskosten der Blutkomponenten auch Kosten für Testung und Applikation berücksichtigt, so dass die Angaben erwartungsgemäß von den im Rahmen der vorliegenden Analyse ermittelten Kosten abweichen. Die Kosten der Thrombozyten-

und Plasmatransfusion wurden bei Tumorpatienten bisher wenig untersucht. In zwei DRG-basierten Kostenanalysen wurden für Fallpauschalen mit hohen transfusionsassoziierten Kosten die Blutkomponentenkosten ermittelt. Diese betragen für Patienten mit Lymphomen \$1.100 pro stationärem Aufenthalt in den USA (*DRG 403: Lymphoma or leukaemia w cc*³³) und €1.100–€3.500 in Finnland (*DRG 401: Lymphoma and non-acute leukaemia w other o.r. procedures w cc*³⁴, *DRG 403: Lymphoma and non-acute leukaemia w cc*³⁵) [103, 160]. Da sich der Beobachtungszeitraum der Studien nur auf eine stationäre Behandlungsepisode beschränkt und Patienten mit soliden Tumoren nicht berücksichtigt sind, können die Ergebnisse jedoch nicht direkt mit der vorliegenden Untersuchung verglichen werden.

5.5 Vergütung und Abbildung im deutschen DRG-System

Ein Ziel dieser Arbeit war es, für Fälle mit besonders hohen transfusionsassoziierten Kosten eine exemplarische Gegenüberstellung von Behandlungskosten der hämatologischen Nebenwirkungen und DRG-Erlös durchzuführen.

Die höchsten transfusionsassoziierten Kosten zeigten sich im untersuchten Patientenkollektiv bei Patienten mit Sepsis. Im Zusammenhang mit dem Auftreten von Blutungen kam es bei zwei dieser Patienten zur Transfusion von großen Mengen an Blutkomponenten. Durch die enge Verknüpfung zwischen inflammatorischem und koagulatorischem System prädisponieren schwere (bakterielle) Infektionen für das Auftreten von Hämostasestörungen. Tumorpatienten tragen aufgrund ihrer Grunderkrankung ein besonders hohes Risiko für Hämostasestörungen [157, 161].

Infektiologische Komplikationen gehören zu den wichtigsten (dosislimitierenden) Nebenwirkungen der myelosuppressiven Chemotherapie. Der quantitative Zusammenhang zwischen Neutrophilenzahl und Infektionsrisiko wurde von Bodey bereits 1966 gezeigt [162]. Aufgrund der multifaktoriellen Immunsuppression verlaufen Infektionen bei Tumorpatienten häufig sehr schwerwiegend, mitunter bis hin zu Sepsis und Organversagen. Die Sepsisrate lag im untersuchten Patientenkollektiv bei 3,9%. Nach einer epidemiologischen Studie aus den USA kommt es jährlich bei etwa 16,4 pro 1000 Tumorpatienten zum Auftreten einer schweren Sepsis, d.h. einer

^{33, 33} w cc: with complications

³⁴ w other o.r. procedures w cc: with other operating room procedures with complications

Sepsis mit mindestens einem Organversagen [100], wobei das Sepsisrisiko bei Patienten mit hämatologischen Tumoren höher als bei Patienten mit soliden Tumoren ist [100]. Diese Tendenz scheint sich auch in der vorliegenden Studie abzuzeichnen, in der es bei fünf Patienten mit Lymphomen und bei zwei Patienten mit NSCLC zum Auftreten einer Sepsis kam. Die sepsisbedingte Mortalität lag im untersuchten Patientenkollektiv mit vier von sieben Sepsispatienten etwas höher als in der zitierten Studie aus den USA (<40%) [100]. Eine Beurteilung von Häufigkeit und Mortalität ist jedoch aufgrund der kleinen Fallzahl (n=7) problematisch. Für Deutschland liegen keine Angaben zur Sepsishäufigkeit und -mortalität bei Tumorpatienten vor.

Ressourcenverbrauch und Kosten des Sepsismanagements

Wie die Ergebnisse der vorliegenden Studie zeigen, entstehen im Rahmen des Sepsismanagements nicht nur hohe transfusionsassoziierte Kosten, sondern auch enorm hohe Gesamtkosten. Die Sepsis gehört allgemein zu den kostenintensivsten Krankheitsbildern in der Intensivmedizin [163-166]. Die gesamtökonomische Belastung, die sich für den Bereich der Onkologie durch das Auftreten von Sepsis bei Tumorpatienten ergibt, wurde von Williams in einer aktuellen Studie gezeigt [100, 167]. In Deutschland scheinen die Kosten des Sepsismanagements bei Tumorpatienten bislang nicht untersucht worden zu sein.

In der vorliegenden Studie zeigten sich sehr heterogene Kosten für das Management der aufgetretenen Sepsisepisoden (€8.000- €70.000, Mittelwert €25.000). Aufgrund von Stichprobengröße, monozentrischem Studiendesign und Einschränkung des Studienkollektivs (Tumorentitäten) ist eine Verallgemeinerung dieses Ergebnis nicht möglich. Größenordnung und Streubreite der Kosten entsprechen jedoch den Beobachtungen internationaler und deutscher Untersuchungen, die die Kosten der schweren Sepsis in verschiedenen Patientengruppen analysiert haben [164, 165, 168-170]. In Abhängigkeit vom Anteil der auf Intensivstation behandelten Patienten, wurden die durchschnittlichen Kosten der schweren Sepsis pro Episode auf US\$22.000 in den USA und €23.000 in Deutschland geschätzt [164, 165].

Kostentreiber waren in allen vier am Klinikum rechts der Isar behandelten Sepsisepisoden die „Leistungen der Abteilungen“, die Personal, medizinischen Bedarf, Wirtschafts- und Verwaltungsbedarf sowie eine Umlage der Gemeinkosten enthalten. Die Personalkosten machten mit 50-70% einen Großteil dieser Aufwendungen aus. Dies

entspricht den Beobachtungen anderer gesundheitsökonomischer Untersuchungen zum Sepsismanagement [164, 165, 171]. Die große Streubreite der Gesamtbehandlungskosten entstanden u.a. in Abhängigkeit von der Art der stationären Versorgung. Von den untersuchten vier Sepsisepisoden wurden drei zumindest zeitweise auf der Intensivstation behandelt, wo die Basiskosten aufgrund des zusätzlichen Personaleinsatzes und apparativen Aufwands (Monitoring, Beatmung) prinzipiell höher als auf einer Normalstation sind. Da 70-95% der Sepsispatienten eine künstliche Beatmung benötigen, ist im Rahmen der Sepsisbehandlung generell von einer hohen Intensivpflichtigkeit auszugehen [172, 173]. Aufgrund der direkten Korrelation zwischen den Basiskosten, die durch die Leistungen der Abteilungen entstehen, und der Liegedauer bestand jedoch bei einer Intensivliegedauer von 9-31 Tagen auch für die Gesamtkosten der auf Intensivstation behandelten Episoden eine große Streubreite.

Neben den Hotel- und Personalkosten sind die hohen Kosten der Sepsistherapie vor allem Folge der teuren medikamentösen Therapie und des Einsatzes von Blutprodukten [164]. Die Arzneimittelkosten stellten nach den Basiskosten den zweitgrößten Anteil an den Gesamtkosten des Sepsismanagements dar und machten bis zu 30% aus, wenn die Behandlung auf der Normalstation stattfand und vergleichsmäßig geringe Kosten für die Leistungen der Abteilungen anfielen. Verschiedene Leitlinien wie die *surviving sepsis campaign guidelines* oder die Leitlinien der *Arbeitsgemeinschaft Infektiologie der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (AGIHO)*, die sich speziell auf das medikamentöse Sepsismanagement bei Patienten mit Neutropenie beziehen, geben Empfehlungen zur umfangreichen medikamentösen Sepsistherapie, die sich aus antiinfektiven, supportiven und antiinflammatorischen Maßnahmen zusammensetzten [174, 175]. Hinsichtlich der Beschaffungskosten der Arzneimittel kommen der antiinfektiven Therapie mit Antibiotika, Antimykotika, Virustatika und granulopetische Wachstumsfaktoren sowie der antiinflammatorischen Therapie mit aktiviertem Protein C (rhuAPC, Drotecogin) die größte Bedeutung zu. Aktiviertes Protein C, das zur spezifischen Sepsistherapie bei Patienten mit multiplem Organversagen zugelassen ist, wurde bei den untersuchten Patienten nicht eingesetzt. Angesichts von Therapiekosten in Höhe von etwa €7.000 pro Patient ist fraglich, ob die Indikation zur Gabe von rhuAPC aus medizinischen oder ökonomischen Gründen nicht gestellt wurde [176]. Dagegen erhielten alle beobachteten Sepsispatienten über nahezu die gesamte Dauer des stationären Aufenthaltes

mindestens ein Antibiotikum, das zum Teil durch eine antimykotische und virustatische Therapie ergänzt wurde. Begleitend zur antiinfektiven Behandlung wurden in zwei der vier Sepsisepisoden granulopoetische Wachstumsfaktoren (G-CSF) eingesetzt. Im Gegensatz zur prophylaktischen Gabe von granulopoetischen Wachstumsfaktoren ist die Effektivität und Kosten-Effizienz einer therapeutischen Granulozytenstimulation weniger gut belegt [177]. Die Empfehlungen der Fachgesellschaften zu diesem Thema sind widersprüchlich, sehen eine Indikation für die therapeutische Wachstumsfaktorgabe jedoch einheitlich nur in Einzelfällen mit besonders hohem Risiko für Infektionskomplikationen vor.

Die Transfusionskosten variierten in den vier Sepsisepisoden sehr stark. Während die transfusionsassoziierten Kosten in zwei Episoden vernachlässigbar waren, hatten sie in den beiden anderen Episoden einen Anteil von 15% bzw. 20% der Gesamtbehandlungskosten.

Wie die gesonderte Darstellung der tödlichen Sepsisepisoden zeigte, scheinen sich die Schwere der Sepsis und die Höhe des Ressourcenverbrauchs gegenseitig zu bedingen. Diese Beobachtung wurde bereits in früheren Untersuchungen beschrieben [164, 165, 169]. Besonders deutlich zeigte sich der erhöhte Ressourcenverbrauch bei den Transfusionen. Moerer et al. haben umgekehrt für Patienten mit hohem Ressourcenverbrauch (Transfusionen, Nierenersatzverfahren und Beatmung) eine Mortalität von beinahe 80% ermittelt, die nahezu doppelt so hoch war wie die durchschnittliche Mortalität im betreffenden Kollektiv. Durch die Darstellung der Kosten pro Liegetag und Patient wird der Zusammenhang zwischen Outcome und Leistungsdichte auch in Bezug auf die Kosten deutlich.

Vergütung des Sepsismanagements

Die Heterogenität, die sich für die vier Sepsisfälle in Bezug auf Ressourcenverbrauch und Kosten zeigte, spiegelte sich in der DRG-Eingruppierung insofern wider, dass vier verschiedene Fallpauschalen mit sehr unterschiedlicher Bewertungsrelation (3,035 bis 15,037) zur Abrechnung kamen. Die Zuordnung in eine Fallpauschale erfolgt im DRG-System nach einem Algorithmus von Hauptdiagnose, Nebendiagnosen und Prozeduren [178]. Im Fall der Sepsis gehen die Ätiologie der Erkrankung bzw. der Krankheitserreger sowie der Krankheitsschweregrad und die Notwendigkeit und Dauer einer Respirationstherapie in die Kodierung des Falles ein. Demnach

können Sepsisepisoden sehr unterschiedlichen Fallpauschalen zugeordnet werden und die damit verbundene Vergütung stark variieren [179]. Anhand der Fallpauschalenbezeichnung lassen sich die in Tabelle 45 aufgelisteten Sepsis-Fallpauschalen des Fallpauschalenkatalogs 2007 identifizieren [127].

Tabelle 45: Fallpauschalen mit der Bezeichnung "Sepsis" im Fallpauschalenkatalog 2007: Bewertungsrelation bei Hauptabteilung und obere Grenzverweildauer

DRG	Parti- tion	Bezeichnung	Bewertungsrelation bei Hauptabteilung	Obere Grenzverweildauer	
				Erster Tag zus. Entgelt ^{a, b}	Bewertungs- relation/Tag
MDC 17 Hämatologische und solide Neubildungen					
R61A	M	Lymphom und nicht akute Leukämie, mit Sepsis	3,533	39	0,168
MDC 18B Infektiöse und parasitäre Krankheiten					
T01B	O	OR Prozedur bei infektiösen und parasitären Krankheiten ohne komplexe OR-Prozedur, ohne komplizierende Prozeduren, außer bei Zustand nach Organtransplantation, bei Sepsis	3,057	37	0,096
T01C	O	OR Prozedur bei infektiösen und parasitären Krankheiten ohne komplexe OR-Prozedur, ohne komplizierende Prozeduren, außer bei Zustand nach Organtransplantation, außer bei Sepsis	1,464	27	0,061
T33Z	O	Mehrzeitige komplexe OR-Prozeduren bei infektiösen und parasitären Krankheiten	9,388	64	0,211
T60A	M	Sepsis mit komplizierenden Prozeduren oder bei Zustand nach Organtransplantation, mit äußerst schweren CC	3,660	34	0,140
T60B	M	Sepsis mit komplizierenden Prozeduren oder bei Zustand nach Organtransplantation, ohne äußerst schwere CC, Alter < 16 Jahre oder ohne komplizierende Prozeduren, außer bei Zustand nach Organtransplantation, mit äußerst schweren CC, Alter < 16 Jahre	1,906	18	0,219
T60C	M	Sepsis mit komplizierenden Prozeduren oder bei Zustand nach Organtransplantation, ohne äußerst schwere CC, Alter > 15 Jahre oder ohne komplizierende Prozeduren, außer bei Zustand nach Organtransplantation, mit äußerst schweren CC, Alter > 15 Jahre	1,823	28	0,086
T60D	M	Sepsis ohne komplizierende Prozeduren, außer bei Zustand nach Organtransplantation, ohne äußerst schwere CC, Alter < 10 Jahre	1,259	15	0,112
T60E	M	Sepsis ohne komplizierende Prozeduren, außer bei Zustand nach Organtransplantation, ohne äußerst schwere CC, Alter > 9 Jahre	1,073	20	0,071
T60F	M	Sepsis, verstorben < 8 Tage nach Aufnahme	0,524		

O Operative Fallpauschale, **M** Medizinische Fallpauschale

^a Erster Belegungstag, an dem nach § 1 Abs. 2 ein tagesbezogenes Entgelt zusätzlich zur Fallpauschale gezahlt wird

^b Wenn die Definition der DRG keine untere Grenzverweildauer und / oder keine obere Grenzverweildauer zulässt, dann werden im Katalog entsprechend keine Werte angegeben.

Wie die tatsächliche Abrechnung der identifizierten Sepsisfälle ergab, kann die Eingruppierung jedoch auch in andere DRGs erfolgen (Tabelle 46, vgl. Kapitel 4.6.4).

Tabelle 46: Abbildung der vier im Rahmen der vorliegenden Studie aufgetretenen chemotherapieassoziierten Sepsisfälle im DRG-System: Bewertungsrelation bei Hauptabteilung und obere Grenzverweildauer

DRG	Partition	Bezeichnung	Bewertungsrelation bei Hauptabteilung ^a	Obere Grenzverweildauer	
				Erster Tag zus. Entgelt ^{b, c}	Bewertungsrelation/Tag
Prä-MDC					
A09C	O	Beatmung > 499 und < 1000 Stunden ohne komplexe OR-Prozedur, ohne Polytrauma, mit komplizierenden Prozeduren	15,037	60	0,234
A13D	O	Beatmung > 95 und < 250 Stunden ohne komplexe OR-Prozedur, ohne bestimmte OR-Prozedur, mit komplizierenden Prozeduren	5,930	38	0,198
MDC 17 Hämatologische und solide Neubildungen					
R61A	M	Lymphom und nicht akute Leukämie mit Dialyse (2005)	3,035	36	0,166
MDC 18B Infektiöse und parasitäre Krankheiten					
T01B	O	OR-Prozedur bei infektiösen und parasitären Krankheiten ohne komplexe OR-Prozedur, außer bei Zustand nach Organtransplantation, bei Sepsis	3,249	39	0,094

O Operative Fallpauschale, **M** Medizinische Fallpauschale

^a Die Bewertungsrelation multipliziert mit dem Basisfallwert ergibt den Vergütungsbetrag für einen Behandlungsfall. Eventuell sind darüber hinaus weitere Zuschläge zu berücksichtigen (z.B. Strukturzuschläge, Zusatzentgelte und neue Untersuchungs- und Behandlungsmethoden); in der 2009 endenden Konvergenzphase wird der Krankenhausindividuelle Basisfallwert an den landeseinheitlichen Basisfallwert angepasst. 2005 betrug der landeseinheitliche Basisfallwert etwa € 2.800 für Bayern [180].

^b Erster Belegungstag, an dem nach § 1 Abs. 2 ein tagesbezogenes Entgelt zusätzlich zur Fallpauschale gezahlt wird.

^c Wenn die Definition der DRG keine untere Grenzverweildauer und / oder keine obere Grenzverweildauer zulässt, dann werden im Katalog entsprechend keine Werte angegeben.

In zwei der vier Sepsisfälle waren die Gesamtkosten, die im Rahmen des Sepsismanagements entstanden, höher als der Erlös der abgerechneten Fallpauschalen (A09C und T01B). In beiden Fällen kam es aufgrund der Sepsis zu einer Rehospitalisierung mit langer Liegedauer (T01B:18 Tage, A09C: 31 Tage), die jedoch unterhalb der oberen Grenzverweildauer der abgerechneten Fallpauschalen lag. Kostentreiber waren in beiden Episoden die Leistungen der Abteilungen gefolgt von den Arzneimitteln. Neilson et al. konnten die direkte Korrelation zwischen Liegedauer und Intensivkosten bereits an einem größeren Patientenkollektiv zeigen und machten deutlich, dass die Behandlungskosten eines kleinen Anteils von Intensivpatienten mit langer

Liedgedauer durch die pauschalierte Vergütung nicht ausreichend abgebildet werden [181]. In DRG A09C entstanden zusätzlich sehr hohe Kosten für Transfusionen und Nierenersatzverfahren. Da für drei zusatzentgeltfähige Arzneimittel keine Zusatzentgelte abgerechnet wurden, konnte nicht der optimale Erlös erzielt werden. Auch unter Berücksichtigung aller Zusatzentgelte übersteigen die Gesamtkosten des Sepsismanagements die DRG-Vergütung in diesem Fall deutlich (Tabelle 47).

Tabelle 47: Zusatzentgeltfähige Arzneimittel der abgerechneten DRG A09C: applizierte Gesamtmenge während des stationären Aufenthaltes und abrechnungsfähiger Betrag nach Anlage 5, Fallpauschalenkatalog 2005

Bezeichnung	Applizierte Gesamtmenge	Theoretischer Erlös nach Anlage 5, Fallpauschalenkatalog 2005(€)
Gabe von Filgrastim, parenteral	258 Mio.IE	850
Gabe von Voriconazol, parenteral	2,4g	1.670
Gabe von liposomalem Amphotericin B, parenteral	3000mg	8.294

In den anderen beiden Abrechnungsfällen wurden die sepsisassoziierten Kosten vollständig durch die DRG-Vergütung abgedeckt. In beiden Fällen kam es zur komplikationsbedingten Verlängerung des Chemotherapieaufenthaltes ohne Entlassung nach der Chemotherapieapplikation. Zur Abrechnung kamen R61A mit einer Bewertungsrelation von 3,035 und A13D mit einer Bewertungsrelation von 5,93. Durch den Erlös der abgerechneten Fallpauschale mussten in diesen Fällen nicht nur die sepsisassoziierten Kosten sondern auch alle restlichen Kosten, die während des stationären Aufenthaltes anfielen (z.B. im Zusammenhang mit der (Immuno-)Chemotherapie), abgedeckt werden. Die Gegenüberstellung mit dem abgerechneten Entgelt zeigte, dass die Kosten des Sepsismanagements in einer Größenordnung von 65-90% des Erlöses lagen. Ob der Aufwand, der darüber hinaus im Rahmen dieser stationären Aufenthalte entstanden ist, durch den restlichen Erlös abgebildet wird, ist im Rahmen dieser Untersuchung nicht beurteilbar. Die Sepsis trat in beiden Fällen in Folge einer chemotherapieassoziierten Komplikation auf. In einem der beiden Fälle kam es zu einer cisplatininduzierten Niereninsuffizienz, die zu einer Verlängerung des stationären Aufenthaltes führte, während dem es zu einer Sepsis kam. Im anderen Fall kam es nach einem cortisoninduzierten hyperglykämischen Koma zum Auftreten einer Sepsis. Daran wird deutlich, dass der Durchführung adäquater prophylaktischer Maßnahmen und einem engmaschigen Nebenwirkungsmanagement auch im Hinblick auf die Vermeidung ressourcenintensiver Komplika-

onen eine wichtige Rolle zukommt. Ebenso können vorbestehende Begleiterkrankungen für die Entwicklung teurer Behandlungskomplikationen von Bedeutung sein.

Insgesamt waren die aus der Perspektive des Krankenhauses im Rahmen des Sepsismanagements entstandenen Kosten in der Summe über alle vier Sepsisepisoden beinahe €20.000 höher als der Gesamterlös. Nachdem die Gegenüberstellung von Kosten und Erlös an einer sehr kleinen Stichprobe von $n=4$ vorgenommen wurde, kann diese Feststellung nicht verallgemeinert werden. Darüber hinaus muss beachtet werden, dass das DRG-System im Sinne einer Mischkalkulation angelegt ist und nicht den Anspruch hat, alle Fälle vollständig zu finanzieren.

5.6 Limitationen

Eine wichtige Limitation der vorliegenden Studie ist das monozentrische Studiendesign. Die Übertragung der Ergebnisse auf andere Universitätskliniken oder Kliniken anderer Versorgungsstufen ist nur eingeschränkt möglich. Internationale Untersuchungen der letzten Jahre zeigten, dass hinsichtlich der Transfusionspraxis nicht nur zwischen unterschiedlichen Ländern, sondern auch zwischen den Einrichtungen innerhalb eines Landes deutliche Unterschiede bestehen [182, 183]. Eine Untersuchung aus den USA zeigte darüber hinaus, dass hinsichtlich der Behandlung der schweren Sepsis signifikante Unterschiede in Bezug auf den Ressourcenverbrauch und die Behandlungsmuster zwischen einzelnen Universitätskrankenhäusern bestehen [184]. Mit Hilfe der monozentrischen Untersuchung ließen sich die örtlichen Behandlungsgewohnheiten beleuchten und wichtige Informationen für die Qualitätssicherung und Optimierung der Ressourcenallokation gewinnen. Eine Verallgemeinerung der Ergebnisse auf das untersuchte Studienzentrum ist jedoch auch nur eingeschränkt zulässig. Obwohl die Patientenaufklärung konsekutiv erfolgte, zeigten sich Unterschiede in den Patientencharakteristika der teilnahmebereiten und nicht teilnahmebereiten Patienten. Aus diesem Grund kann nicht ausgeschlossen werden, dass auch hinsichtlich der untersuchten Zielparameter (Häufigkeit hämatologischer Nebenwirkungen, Transfusionspraxis, Sepsisrate und -management) Unterschiede zwischen Analysekollektiv und nicht teilnahmebereiten Patienten am Klinikum rechts der Isar bestehen. Da die Patienten im Rahmen der *MAEGHIC*-Studie gebeten wurden, über die gesamte Dauer der Behandlungslinie für jede Chemotherapiegabe ein Patiententagebuch auszufüllen, ist es hier möglicherweise zu einem Bias durch

Alter und Allgemeinzustand der Patienten gekommen. Da sich Hämatotoxizitätsrate und Transfusionsbedarf in Abhängigkeit von der Dosisintensität und dem Myelotoxizitätsgrad der eingesetzten Chemotherapieschemata unterscheiden, ist eine Verallgemeinerung der Ergebnisse auf andere Tumorentitäten ebenfalls nicht ohne weiteres möglich [26, 100, 107].

Die Datenerhebung fand im Rahmen einer prospektiven longitudinalen Beobachtungsstudie statt. Durch das naturalistische, nicht-interventionelle Studiendesign ließ sich hinsichtlich Patienten (Komorbiditäten, Alter), Art der eingesetzten Chemotherapieschemata sowie Art und Häufigkeit supportivmedizinischer Maßnahmen der klinische Alltag abbilden. Im Gegensatz zu klinischen Studien musste allerdings eine höhere Anzahl an Datenlücken akzeptiert werden, z.B. lagen die Nadirblutwerte nur vor, wenn eine Blutuntersuchung im klinischen Alltag als notwendig erachtet wurde. Besonders hoch war die Anzahl der Datenlücken für die Neutrophilenzahl, die im klinischen Alltag nicht bei jeder Blutuntersuchung standardmäßig bestimmt wurde. Unter der Annahme, dass die Nadiruntersuchungen im klinischen Alltag eingestellt werden, wenn die Myelosuppression als klinisch nicht relevant eingestuft wird, wurde zur Ermittlung der Häufigkeiten das Gesamtkollektiv als Bezugsgröße verwendet. Dabei handelte es sich um einen konservativen Ansatz, der eher zu einer Unterschätzung der Nebenwirkungsraten führt. Wird zur Ermittlung der Häufigkeiten dagegen nur die tatsächlich vorhandene Anzahl an Datenpunkten verwendet, geschieht dies unter der Annahme, dass das Auftreten von Nebenwirkungen für fehlende und vorhandene Datenpunkte vergleichbar ist. Eine solche „Gleichverteilung“ kann im Rahmen von nicht-randomisierten, naturalistischen Studien jedoch nicht immer vorausgesetzt werden.

Als problematisch stellte sich daneben die ursächliche Zuordnung der hämatologischen Nebenwirkungen zur Chemotherapie heraus. Eine Anämie kann neben der Chemotherapie auch durch andere Faktoren, wie z.B. durch Mangelernährung, Knochenmarkinfiltration sowie verminderte Erythropoetinproduktion bzw. –sensitivität ausgelöst werden. Ebenso können für eine Thrombozytopenie und Leukozytopenie neben der Chemotherapie z.B. die Heparin induzierte Thrombozytopenie oder eine Splenomegalie ursächlich sein. Daher ließ sich auch unter Verwendung der *WHO*-Kausalitätskriterien keine rein inkrementelle Erfassung durchführen.

In Bezug auf die Bluttransfusion ist eine retrospektive Auswertung der Aktendokumentation dadurch limitiert, dass möglicherweise nicht alle für die Transfusionsentscheidung relevanten Kriterien in der Akte dokumentiert sind. Dies trifft vor allem für die Erythrozytentransfusion zu, bei der neben der Hämoglobinkonzentration auch anämiebedingte Symptome wie z.B. Fatigue in die Transfusionsentscheidung eingehen, diese jedoch nicht durchgängig in der Patientenakte zu finden sind [185]. Da eine prospektive Erhebung von Patientenangaben zu solchen Symptomen in der *MAEGHIC*-Studie nicht vorgesehen war, konnte im Rahmen dieser Arbeit keine Beurteilung der Leitlinienadhärenz erfolgen.

Die vorliegende Untersuchung war nicht dazu konzipiert, die Kosten der Sepsis zu evaluieren. Ziel der Arbeit war es vielmehr, die klinischen und ökonomischen Konsequenzen der chemotherapiebedingten Myelosuppression hinsichtlich des Einsatzes von Bluttransfusionen zu untersuchen. In diesem Sinne verdeutlichen die ermittelten Kosten die Größenordnung der finanziellen Konsequenzen chemotherapiebedingter Nebenwirkungen, können aufgrund der kleinen Subgruppengröße von $n=4$ jedoch nicht verallgemeinert werden. Das Auftreten einer Sepsis wurde im Rahmen dieser Fragestellung als infektiologische Komplikation der chemotherapieinduzierten Myelosuppression nach der *NCI CTCAE v3.0* Klassifizierung erfasst. Die in klinischen Studien gebräuchlichen Kriterien des *American College of Chest Physicians* und der *Society of Critical Care Medicine (ACCP/SCCM)* wurden nicht berücksichtigt³⁶ [130, 131].

5.7 Ausblick

Mit der vorliegenden Arbeit konnte eine Größenordnung für den Verbrauch von Blutkomponenten im Rahmen des Managements hämatologischer Nebenwirkungen bei Patienten mit NSCLC und malignen Lymphomen ermittelt werden. Um repräsentative Angaben zum Verbrauch von Blutkomponenten in dieser Patientengruppe machen zu können, ist jedoch eine Untersuchung an einem größeren Patientenkollektiv unter Einschluss mehrerer Versorgungsstufen notwendig. Wünschenswert wäre es auch, in einer solchen Studie nicht nur den Transfusionsverbrauch, sondern den tatsächlichen Transfusionsbedarf zu ermitteln und darauf aufbauend eine

³⁶ Nach den Definitionen von *ACCP/SCCM* wird in Abhängigkeit von Ätiologie, Organ- und Kreislauffunktion zwischen *systemic inflammatory response syndrome (SIRS)*, *Sepsis*, *schwerer Sepsis* und *septischem Schock* unterschieden [131].

Optimierung der Allokation der Blutkomponenten anzustreben. Zu diesem Zweck müssten alle für die Transfusionsentscheidung relevanten Kriterien untersucht und eine an den Leitlinien orientierte Evaluation der Transfusionspraxis durchgeführt werden. Mit Hilfe der vorliegenden Untersuchung konnte durch die Darstellung der Hämoglobin- und Thrombozytenwerte am Transfusionstag zwar die Transfusionsentscheidung transparenter gemacht werden, eine abschließende Bewertung des Transfusionsbedarfs war jedoch nicht möglich. Hinsichtlich der Methodik wurde von anderen Autoren gezeigt, dass die Transfusionspraxis auf Basis einer retrospektiven Akteudokumentation beurteilbar und optimierbar ist [186].

Darüber hinaus lieferte die vorliegende Arbeit erste Hinweise auf die Größenordnung der transfusionsassoziierten Kosten, die im Rahmen des Managements hämatologischer Nebenwirkungen anfallen. Um die ökonomischen Konsequenzen der Bluttransfusionen im Behandlungsalltag deutscher Krankenhäuser in vollem Umfang darzustellen, ist eine Kostenanalyse zur Ermittlung der Vollkosten notwendig. Studien aus den USA haben gezeigt, dass sich durch eine Prozesskostenanalyse alle relevanten Schritte identifizieren und mit Kosten bewerten lassen [106]. Zudem wäre es interessant, die Höhe der kumulativen Transfusionskosten in Abhängigkeit vom eingesetzten Behandlungsschema zu untersuchen und der Frage nachzugehen, ob neue Substanzen mit verbessertem Nebenwirkungsprofil möglicherweise trotz hoher Beschaffungskosten in Bezug auf die Gesamtkosten der Behandlung mit älteren Substanzen konkurrieren können.

Am höchsten waren Transfusionsverbrauch und transfusionsassoziierte Kosten bei Patienten mit Sepsis. Es ist bekannt, dass der prophylaktische Einsatz von granulopoetischen Wachstumsfaktoren das Risiko für febrile Neutropenie und assoziierte Infektionen senken kann [187]. Nach einer Kostenminimierungsuntersuchung aus den USA ist die prophylaktische Granulozytenstimulation aus ökonomischer Sicht sinnvoll, wenn das Risiko für febrile Neutropenie mindestens 20% beträgt [188]. Im Hinblick auf den Transfusionsbedarf und die resultierenden Behandlungskosten wäre es interessant, den Stellenwert einer G-CSF Prophylaxe in einem Patientenkollektiv wie dem der vorliegenden Studie in Deutschland zu untersuchen.

Nachdem sich durch die Gegenüberstellung von Gesamtbehandlungskosten und DRG-Erlös zeigte, dass der Erlös der stationären Behandlung von Fällen mit hohen

transfusionsassoziierten Kosten nicht immer den Aufwand und die Behandlungskosten abdeckt, sind weitere Untersuchungen sinnvoll, die die Abbildungsqualität solcher Fälle genauer analysieren. In diesem Zusammenhang muss beachtet werden, dass das DRG-System im Sinne einer Mischkalkulation angelegt ist und nicht den Anspruch hat, jeden Fall vollständig zu finanzieren. Aus diesem Grund wäre es interessant für eine solche Evaluation nicht ausschließlich die Kosten der Komplikationsfälle zu berücksichtigen, sondern die Mischkalkulation einer Klinik nachzuvollziehen. Für die Intensivstation ist ein Ausgleich zwischen Fällen mit unterschiedlichem Aufwand zumindest fraglich. Gerade vor dem Hintergrund der Einführung neuer und kostenintensiver Medikamente wie z.B. dem zur Therapie der schweren Sepsis mit mehr als einem Organversagen zugelassenen aktivierten Protein C, scheint es daher wichtig, die Leistungserstellung im Behandlungsalltag transparent zu gestalten und auf eine ausreichende Vergütung zu achten. Die Umsetzung einer alltagsnahen Kostenkontrolle kann dabei z.B. mit Hilfe eines elektronischen Dokumentationssystems (Patient data management system, PDMS) erfolgen, das eine patientenbezogene Kostenzuordnung ermöglicht.

Zur Optimierung der Ressourcenallokation scheint es darüber hinaus interessant, Risikopatienten für hohen Transfusionsverbrauch vorab identifizieren zu können. Der gezielte Einsatz von Wachstumsfaktoren könnte in diesen Fällen helfen, die Kosten für Wachstumsfaktoren zu kontrollieren und den Verbrauch der nur begrenzt vorhandenen Blutkomponenten zu optimieren. Erste Hinweise liefert ein von Ray-Coquard et al. entworfenes Modell zur Abschätzung des Erythrozytentransfusionsbedarfs nach myelotoxischer Chemotherapie [189]. Demnach sind die wichtigsten Risikofaktoren für eine Erythrozytentransfusion ein Hämoglobinwert von $<12\text{g/dl}$, ein ECOG Performance Status größer 1 und eine Lymphozytenzahl $<700/\mu\text{l}$ an Tag 1 der Chemotherapie.

Allokationsentscheidungen sollten idealer Weise aus einer gesamtgesellschaftlichen Perspektive erfolgen [190]. Im Fall der Hämotherapie muss in diesem Zusammenhang beachtet werden, dass Blut und Blutprodukte nur limitiert verfügbar sind. Blutkomponenten, die z.B. im Bereich der Onkologie eingesetzt werden, stehen für andere Transfusionsindikationen nicht mehr zur Verfügung. Aus diesem Grund dürfen die einzelnen Indikationsgebiete für die Bluttransfusion nicht isoliert betrachtet werden. Die Optimierung des klinischen Einsatzes von Blut sollte daher nicht nur im

Hinblick auf medizinische und ökonomische Aspekte, sondern vor allem im Hinblick auf die zunehmende Verknappung der Ressource Blut in allen medizinischen Bereichen hohe Priorität besitzen. In diesem Zusammenhang ist die Schaffung von mehr Transparenz hinsichtlich der Versorgungsprozesse bei der Anwendung von zellulären Blutbestandteilen in Deutschland die wichtigste Voraussetzung.

6 Zusammenfassung

Hämatologische Nebenwirkungen zählen zu den häufigsten und bedeutendsten Nebenwirkungen der Chemotherapie und werden traditionell durch die Substitution von Blutbestandteilen therapiert. Da die Anzahl therapiebedürftiger Tumorpatienten allgemein zunimmt, ist in der Hämato-Onkologie mit einer steigenden Nachfrage an Blut- und Blutkomponenten zur Behandlung der chemotherapieassoziierten Nebenwirkungen zu rechnen. Begrenzte Verfügbarkeit, Risiken und Kosten der allogenen Bluttransfusion machen es auf der anderen Seite dringend notwendig, Blut- und Blutkomponenten möglichst rational einzusetzen. Um die Allokation der vorhandenen Ressourcen auch in Zukunft weiter zu optimieren, wird mehr Transparenz in Hinblick auf Einsatz und Kosten der allogenen Bluttransfusion im klinischen Alltag benötigt. Ziel dieser Arbeit war es, den Einsatz von Blutkomponenten bei Patienten mit chemotherapiebedingten hämatologischen Nebenwirkungen hinsichtlich Behandlungsmustern, Ressourcenverbrauch und Kosten zu analysieren und beispielhaft die Gesamtbehandlungskosten von Fällen mit besonders hohen transfusionsassoziierten Kosten der DRG-Vergütung gegenüberzustellen. Hierzu wurden die Häufigkeit hämatologischer Nebenwirkungen sowie die Transfusionspraxis und der Einsatz von Alternativen zur Bluttransfusion an Patienten mit NSCLC und malignen Lymphomen untersucht und für einige Behandlungsfälle exemplarisch Ressourcenverbrauch, Kosten und DRG-Erlös ermittelt.

Die Datenerhebung fand im Rahmen einer prospektiven, longitudinalen Beobachtungsstudie mit konsekutivem Patienteneinschluss statt. Art und Schweregrade der hämatologischen Nebenwirkungen wurden prospektiv erhoben. Demographische und klinische Charakteristika zu Tumorerkrankung, Therapie, Behandlungsverlauf und Management der hämatologischen Nebenwirkungen sowie der Ressourcenverbrauch für die Subgruppen mit hohem Verbrauch an Blutkomponenten wurden aus der Patientenakte erfasst.

In 67 der 633 untersuchten Chemotherapiezyklen wurden insgesamt 310 Erythrozyten-, Thrombozyten- und Plasmakonzentrateinheiten transfundiert. Damit benötigten 51 von 189 beobachtete Fälle (30%) zumindest einmal im Verlauf ihrer Erst- oder Zweitlinienbehandlung eine allogene Bluttransfusion. Sowohl in Bezug auf die Häufigkeit als auch auf die absolute Anzahl der transfundierten Einheiten stand bei den untersuchten Patienten die Transfusion von Erythrozytenkonzentraten im

Vordergrund. 49 Patienten (26%) erhielten während 64 Zyklen insgesamt 210 Erythrozytenkonzentrate. Die Transfusion von Thrombozytenkonzentraten und GFP war mit 4% und 2% der Patienten erwartungsgemäß weit weniger häufig, führte jedoch zu einem Verbrauch in der Größenordnung von je 50 Transfusionseinheiten. Bis auf einen Anteil von 7% handelte es sich bei den eingesetzten Blutkomponenten ausschließlich um Standardpräparate. Dem Einsatz von Erythropoese stimulierenden Faktoren zur Reduktion des Transfusionsbedarfs an Erythrozytenkonzentraten scheint im Bereich der onkologischen Krankenhausversorgung keine große Bedeutung zuzukommen. Erythropoetische Wachstumsfaktoren wurden nur während sechs der 633 untersuchten Zyklen eingesetzt, in einem Zyklus zusätzlich zur Erythrozytentransfusion.

Mit Hilfe von Subgruppenanalysen konnte gezeigt werden, dass sich der Einsatz von Blutkomponenten vor allem auf Zyklen mit schwerer Zytopenie (*NCI CTCAE v3.0* Grad 3/4) und Zyklen mit Sepsis konzentrierte. Etwa 40% der Erythrozytenkonzentrate und fast 100% der Thrombozyten- und Plasmakonzentrate wurden in Zyklen mit Zytopenie Grad 3/4 transfundiert. Diese hatten einen Anteil von 33% an der Gesamtzahl der Chemotherapiezyklen. Für die Häufung war sowohl eine Steigerung der Transfusionshäufigkeit als auch der Transfusionsmenge in den betroffenen Zyklen verantwortlich. Am häufigsten kam es in Zyklen mit Anämie Grad 3 zur Transfusion von Blutkomponenten (80% der Zyklen). Die durchschnittliche Transfusionsmenge war vor allem in den Zyklen mit Anämie und Thrombozytopenie Grad 3/4 deutlich erhöht und lag bei etwa 10 Transfusionseinheiten. In den vier Sepsiszyklen, die am Klinikum rechts der Isar behandelt wurden (1% der Gesamtzyklenzahl), wurden 35% der während der Studie eingesetzten Transfusionseinheiten verbraucht. Die durchschnittliche Transfusionsmenge war beinahe sechsmal so hoch wie die durchschnittliche Transfusionsmenge im Gesamtkollektiv (26,8 vs. 4,6 Einheiten).

Bezogen auf alle Patienten, die mindestens eine Bluttransfusion erhielten, entstanden im Zusammenhang mit der Bluttransfusion aus der Perspektive des Krankenhauses Kosten in Höhe von durchschnittlich etwa €630 pro Patient. Am höchsten waren mit durchschnittlich €1.830 pro Patient die Kosten der Thrombozytentransfusion. Die transfusionsassoziierten Kosten schwankten zwischen den Patienten sehr stark und betrugen im Median etwa €150 pro Patient. Bei zwei Patienten bestand im Zusammenhang mit einer Sepsis ein besonders hoher Transfusionsverbrauch mit

assoziierten Kosten, die mehr als 30fach höher als die medianen Kosten waren. Die Analyse der Gesamtbehandlungskosten aller Sepsisfälle ergab nicht nur hohe transfusionsassoziierte Kosten, sondern insgesamt hohe Behandlungskosten in dieser Patientengruppe (Min.-Max.: €7.750-67.470). Kostentreiber waren in allen Episoden die Leistungen der Abteilungen gefolgt von den Arzneimittelkosten. Die Transfusionskosten hatten einen Anteil von 0-20% an den Gesamtbehandlungskosten der Sepsisbehandlung (Min.-Max.: €0-11.000). Die Heterogenität, die sich für die vier Sepsisfälle in Bezug auf Ressourcenverbrauch und Kosten zeigte, spiegelte sich in der DRG-Eingruppierung bzw. Vergütung insofern wider, dass vier verschiedene Fallpauschalen mit sehr unterschiedlicher Bewertungsrelation (3,035 bis 15,037) zur Abrechnung kamen. Durch den abgerechneten Erlös wurden dem Krankenhaus in zwei der betrachteten vier Sepsisfälle die durch das Sepsismanagement entstandenen Kosten vollständig erstattet.

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit machen deutlich, dass die Gesamtzahl der transfundierten Einheiten auch in Patientengruppen, die nicht mit myeloablativer Dosisintensität therapiert werden, durchaus relevant ist. Die Kosten der Bluttransfusion zeigten sich sehr variabel, waren in einzelnen Fällen jedoch sehr hoch. Für die Fälle mit den höchsten transfusionsassoziierten Kosten schien der DRG-Erlös nicht immer den Aufwand und die Behandlungskosten abzudecken, wobei die Transfusionskosten in diesen Fällen nur einen Anteil von etwa 10% der Gesamtkosten ausmachten.

7 Verzeichnisse

7.1 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Hämatologische Nebenwirkungen: Zusammenhang zwischen Myelosuppression, Zytopenie und assoziierten Komplikationen.....	7
Abbildung 2: Schematische Darstellung der Blutbildung.....	9
Abbildung 3: Risiken der Bluttransfusion.....	18
Abbildung 4: HCV-Übertragungen in der Fensterphase nach dem Zeitpunkt der Transfusion in Deutschland	21
Abbildung 5: Zusammensetzung des Studienkollektivs	44
Abbildung 6: Art und Häufigkeit der eingesetzten Chemotherapieschemata (n=189).....	48
Abbildung 7: Anzahl der transfundierten Einheiten pro transfundiertem Patient (n=49)	53
Abbildung 8: Transfusionstrigger bei der Transfusion von Erythrozytenkonzentraten (n=208)	56
Abbildung 9: Transfusionstrigger bei der Transfusion von Thrombozytenkonzentraten (n=48)	57
Abbildung 10: Durchschnittliche Anzahl der transfundierten Einheiten pro Zyklus: alle Zyklus mit Transfusion und Zyklen mit <i>NCI CTCAE v3.0</i> Anämie, Thrombozytopenie und Leukopenie Grad ≥ 3 und Transfusion.....	61
Abbildung 11: Durchschnittliche Anzahl der transfundierten Einheiten pro Zyklus: Alle Zyklen mit Transfusionen und Zyklen mit Sepsisbehandlung am Klinikum rechts der Isar	64
Abbildung 12: Verteilung der Kosten für Blutkomponenten (n=49)	65
Abbildung 13: Kosten pro Sepsisepisode aus der Perspektive des Krankenhauses in Euro. 72	
Abbildung 14: Transfusionskosten pro Sepsisepisode aus der Perspektive des Krankenhauses in Euro	74
Abbildung 15: Hämoglobin-Nadir Werte anämischer Patienten in der <i>European Cancer Anemia Study (ECAS)</i>	79
Abbildung 16: Vergleich der Herstellungsverfahren von Thrombozytenkonzentraten in Deutschland 2001-2004	87

7.2 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Hämoglobinschwellenwert für den Einsatz von Erythropoese stimulierenden Faktoren nach <i>ASCO</i> , <i>EORTC</i> und <i>NCCN</i>	15
Tabelle 2: Häufigkeiten immunologischer Transfusionsreaktionen	19

Tabelle 3: In Abhängigkeit von den durchgeführten Testverfahren geschätztes Risiko für infektiöse Transfusionsreaktionen in Deutschland (2002/2003)	20
Tabelle 4: Kosten der Transfusion von zwei Erythrozytenkonzentraten bei Tumorpatienten	23
Tabelle 5: Kosten der Thrombozytentransfusion bei Chemotherapiepatienten aus der Perspektive des Krankenhauses	26
Tabelle 6: Demographische, klinische und ökonomische Parameter: verwendete Datenquellen bzw. Erhebungsinstrumente	32
Tabelle 7: Einteilung der Komorbidität nach Organsystem	34
Tabelle 8: Klassifikation hämatologischer Nebenwirkungen nach NCI CTCAE v3.0	35
Tabelle 9: Kausalitätsbeurteilung unerwünschter Ereignisse in Anlehnung an <i>WHO-UMC</i> ...	36
Tabelle 10: Kostenkategorien: Verteilung der Kosten der Blutkomponenten.....	39
Tabelle 11: Ressourcenverbrauch zum Management der Hochkostenpatienten aus der Perspektive des Krankenhauses	40
Tabelle 12: Kostenbewertung des Ressourcenverbrauchs und verwendete Datenquellen ...	41
Tabelle 13: Zusammensetzung der stationären Versorgungskosten.....	42
Tabelle 14: Charakteristika der angesprochenen Fälle bei Studieneinschluss laut Dokumentation im Identifikationsbogen	45
Tabelle 15: Allgemeine Charakteristika der Studienteilnehmer bei Ersteinschluss laut Dokumentation in der Patientenakte	46
Tabelle 16: Angaben zu den Begleiterkrankungen der Studienteilnehmer bei Ersteinschluss ..	47
Tabelle 17: Angaben zur Tumorerkrankung der Studienteilnehmer bei Ersteinschluss.....	48
Tabelle 18: Angaben zur Tumortherapie der Studienteilnehmer inklusiv Zweiteinschlüsse ..	49
Tabelle 19: Häufigkeit von Anämie, Thrombozytopenie, Leukozytopenie und Neutropenie Grad 3/4 NCI CTCAE v3.0 auf Patientenebene.....	50
Tabelle 20: Häufigkeit von Blutungen auf Patientenebene	50
Tabelle 21: Anzahl und Anteil der im Verlauf der Studie transfundierten Erythrozyten-, Thrombozyten- und Plasmakonzentrateinheiten	51
Tabelle 22: Anzahl und Häufigkeit der Fälle und Patienten mit Erythrozyten-, Thrombozyten- und Plasmatransfusionen	51
Tabelle 23: Anzahl und Häufigkeit der Zyklen mit TErythrozyten-, Thrombozyten- und Plasmatransfusion	52
Tabelle 24: Transfusionsmenge pro Chemotherapiezyklus mit Transfusionen.....	52
Tabelle 25: Transfusionsmenge pro Patient mit Transfusionen	53
Tabelle 26: Patienten mit einer Transfusionsmenge ≥ 10 Transfusionseinheiten.....	54
Tabelle 27: Art der eingesetzten Blutkomponenten auf Patientenebene: Transfusionshäufigkeit und -menge.....	55

Tabelle 28: Anzahl und Häufigkeit der Zyklen mit Zytopenie <i>NCI CTCAE v3.0</i> Grad 3/4	58
Tabelle 29: Anzahl und Häufigkeit der Chemotherapiezyklen mit Zytopenie <i>NCI CTCAE v3.0</i> <i>Grad 3/4</i> und Erythrozyten-, Thrombozyten- oder Plasmatransfusion.....	59
Tabelle 30: Durchschnittliche Anzahl der Transfusionseinheiten pro Zyklus mit Zytopenie <i>NCI</i> <i>CTCAE v3.0 Grad 3/4</i> und Transfusionen	60
Tabelle 31: Anzahl und Anteil der transfundierten Einheiten: über alle Zyklen und in den Zyklen mit Sepsisbehandlung am Klinikum rechts der Isar.....	62
Tabelle 32: Anzahl und Häufigkeit der Erythrozyten-, Thrombozyten- und Plasmatransfusion auf Ebene der Sepsiszyklen (n=4).....	63
Tabelle 33: Durchschnittliche Transfusionsmenge pro Sepsiszyklus und Steigerungsfaktor gegenüber der durchschnittlichen Transfusionsmenge pro Zyklus und Blutkomponente im Gesamtkollektiv	63
Tabelle 34: Kosten der Blutkomponenten pro Patient mit Transfusionen	64
Tabelle 35: Demographische und klinische Charakteristika der Sepsispatienten.....	67
Tabelle 36: Ressourcenverbrauch im Rahmen des Sepsismanagements am Klinikum rechts der Isar: Versorgungsart und Liegedauer	68
Tabelle 37: Ressourcenverbrauch im Rahmen des Sepsismanagements am Klinikum rechts der Isar: Arzneimittel und Transfusionen	69
Tabelle 38: Ressourcenverbrauch im Rahmen des Sepsismanagements am Klinikum rechts der Isar: Diagnostische und therapeutische Maßnahmen.....	70
Tabelle 39: Mediane und durchschnittliche Kosten pro Sepsisepisode aus der Perspektive des Krankenhauses (in Euro)	71
Tabelle 40: Kosten der Sepsisepisoden in Euro	72
Tabelle 41: Liegedauer der vier Sepsisepisoden und Kosten pro Liegetag aus der Perspektive des Krankenhauses (in Euro).....	73
Tabelle 42: Kosten der Blutkomponenten pro Sepsisepisode aus der Perspektive des Krankenhauses (in Euro)	73
Tabelle 43: DRG-Fallpauschalen und -Erlös der vier Sepsisepisoden (in Euro).....	75
Tabelle 44: Geschlechtsspezifische Inzidenz für Lungenkarzinome und maligne Lymphome des Epidemiologischen Krebsregisters Saarland.....	76
Tabelle 45: Fallpauschalen mit der Bezeichnung "Sepsis" im Fallpauschalenkatalog 2007: Bewertungsrelation bei Hauptabteilung und obere Grenzverweildauer	95
Tabelle 46: Abbildung der vier im Rahmen der vorliegenden Studie aufgetretenen chemotherapieassoziierten Sepsisfälle im DRG-System: Bewertungsrelation bei Hauptabteilung und obere Grenzverweildauer	96
Tabelle 47: Zusatzentgeltfähige Arzneimittel der abgerechneten DRG A09C	97

7.3 Abkürzungsverzeichnis

ACCP	American College of Chest Physicans
AGIHO	Arbeitsgemeinschaft Infektionen in der Hämatologie und
ANC	Absolute Neutrophilic Count
ASCO	American Society or Clinical Oncology
ASH	American Society of Hematology
CCI	Charlson Comorbidity Index
CMV	Cytomegalie-Virus
CSF	Colony stimulating factor
DIC	Disseminated intravascular coagulation
ECAS	European Cancer Anemia Study
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EK	Erythrozytenkonzentrat
ESF	Erythropoese stimulierende Faktoren
GEKID	Gesellschaft der epidemiologische Krebsregister in Deutschland
GFP	Gefrorenes Frischplasma
GvHR	Graft-versus-Host-Reaktion
Hb	Hämoglobin
HBV	Hepatitis B Virus
HCV	Hepatitis C Virus
HLA	Human leucocyte Antigen
HIV	Humanes Immunschwäche Virus
HK	Hämatokrit
HTA	Health Technology Assessment
IgA	Immunglobulin A
Max.	Maximum
Min.	Minimum
NAT	Nuclein Acid Testing
NHL	Non Hodgkin Lymphom
NSCLC	Nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom
PaCO ₂	Kohlendioxidpartialdruck
PDMS	Patient-data management system
PCR	Polymerase Chain Reaction
PBSC	Periphere Blutstammzellen

RHuEPO	Rekombinantes Humanes Erythropoetin
SCCM	Society of Critical Care Medicine
SOP	Standard Operating Procedures
TFG	Transfusionsgesetz
TK	Thrombozytenkonzentrat
TTP	Thrombotisch thrombozytopenische Purpura
UE	Unerwünschtes Ereignis
UAW	Unerwünschte Arzneimittelwirkung

7.4 Literaturverzeichnis

1. Zimmermann, R., et al., *A survey of blood component use in a German university hospital*. Transfusion, 1997. 37(10): p. 1075-83.
2. Bertz, J., et al., *Krebs in Deutschland*, Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (GEKD) in Zusammenarbeit mit dem Robert Koch-Institut (RKI), Editor. 2006: Saarbrücken.
3. Ferlay, J., et al., *Estimates of the cancer incidence and mortality in Europe in 2006*. 2007. p. 581-592.
4. Tscheulin, D.K., et al., *The willingness to donate blood: an empirical analysis of socio-demographic and motivation-related determinants*. Health Services Management Research, 2005. 18: p. 165-174.
5. Bundesärztekammer, *Richtlinien zur Gewinnung von Blut und Blutbestandteilen und zur Anwendung von Blutprodukten (Hämotherapie) gemäß §§ 12 und 18 des Transfusionsgesetzes (Novelle 2005)*. Bundesanzeiger, 2005. 57(209a).
6. Graul, A., et al., *Hämovigilanz in Deutschland -- Berichte an das Paul-Ehrlich-Institut über Verdachtsfälle von Transfusionsreaktionen im Beobachtungszeitraum Januar 1995 bis Dezember 2002*. Transfusion Medicine and Hemotherapy, 2003. 30(5): p. 232-238.
7. Bohlius, J., et al. *Erythropoietin for patients with malignant disease*. The Cochrane Database of Systematic Reviews 2006 [letzter Zugriff Juni 2006] <http://gateway.ut.ovid.com.lp.hscl.ufl.edu/gw1/ovidweb.cgi#205>.
8. Tepler, I., et al., *A randomized placebo-controlled trial of recombinant human interleukin-11 in cancer patients with severe thrombocytopenia due to chemotherapy*. Blood, 1996. 87(9): p. 3607-14.
9. Amin, M., et al., *The cost of allogeneic red blood cells--a systematic review*. Transfus Med, 2003. 13(5): p. 275-85.
10. *Gesetz über den Verkehr mit Arzneimitteln vom 14. August 1976, Neubekanntmachung vom 12.12.2005, zuletzt geändert 21.12.2006*, in *Bundesgesetzblatt Teil 1*. 2005. p. 3394.
11. Levi, M. and H. ten Cate, *Disseminated Intravascular Coagulation*. 1999. p. 586-592.
12. Groopman, J.E. and L.M. Itri, *Chemotherapy-induced anemia in adults: incidence and treatment*. J Natl Cancer Inst, 1999. 91(19): p. 1616-34.
13. National Cancer Institute. *Common Terminology Criteria for Adverse Events v3.0 (CTCAE)*. Cancer Therapy Evaluation Program 2006 [letzter Zugriff Mai 2007] <http://ctep.cancer.gov/forms/CTCAEv3.pdf>.
14. Eaves, C.J., et al., *The human hematopoietic stem cell in vitro and in vivo*. Blood Cells, 1992. 18(2): p. 301-7.
15. Terstappen, L.W. and S. Huang, *Analysis of bone marrow stem cell*. Blood Cells, 1994. 20(1): p. 45-61; discussion 61-3.
16. Greenberger, J.S., *The hematopoietic microenvironment*. Crit Rev Oncol Hematol, 1991. 11(1): p. 65-84.

17. Deetjen, P. and E.-J. Speckmann, *Schematische Darstellung der Blutbildung*, in *Physiologie*. 1992: München.
18. Erslev, A. and M. Lichtman, *Structure and function of the marrow*, in *Hematology*, W. Williams, et al., Editors. 1990, McGraw-Hill: New York. p. 37.
19. Hoagland, H.C., *Hematologic Complications of Cancer Chemotherapy*, in *The chemotherapy source book*, M.C. Perry Editor. 1992, Williams&Willkins: Baltimore. p. 498.
20. Lalami, Y., et al., *Can we predict the duration of chemotherapy-induced neutropenia in febrile neutropenic patients, focusing on regimen-specific risk factors? A retrospective analysis*. *Ann Oncol*, 2006. 17(3): p. 507-14.
21. Gastineau, D.A. and H.C. Hoagland, *Hematologic effects of chemotherapy*. *Semin Oncol*, 1992. 19(5): p. 543-50.
22. Ramalingam, S. and A.B. Sandler, *Salvage Therapy for Advanced Non-Small Cell Lung Cancer: Factors Influencing Treatment Selection*. 2006. p. 655-665.
23. Smith, R.E., *Trends in Recommendations for Myelosuppressive Chemotherapy for the Treatment of Solid Tumors*. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network (JNCCN)*, 2006. 4: p. 649-658.
24. O'Dwyer, P.J., J.P. Stevenson, and S.W. Johnson, *Clinical pharmacokinetics and administration of established platinum drugs*. *Drugs*, 2000. 59 Suppl 4: p. 19-27.
25. Hughes, W.T., et al., *2002 guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer*. *Clin Infect Dis*, 2002. 34(6): p. 730-51.
26. Ludwig, H., et al., *The European Cancer Anaemia Survey (ECAS): a large, multinational, prospective survey defining the prevalence, incidence, and treatment of anaemia in cancer patients*. *Eur J Cancer*, 2004. 40(15): p. 2293-306.
27. Wright, D.G., et al., *Lethal pulmonary reactions associated with the combined use of amphotericin B and leukocyte transfusions*. *N Engl J Med*, 1981. 304(20): p. 1185-9.
28. Stanworth, S.J., et al., *Granulocyte transfusions for treating infections in patients with neutropenia or neutrophil dysfunction*. *Cochrane Database Syst Rev*, 2005(3): p. CD005339.
29. Price, T.H., et al., *Phase I/II trial of neutrophil transfusions from donors stimulated with G-CSF and dexamethasone for treatment of patients with infections in hematopoietic stem cell transplantation*. *Blood*, 2000. 95(11): p. 3302-9.
30. Vamvakas, E.C. and A.A. Pineda, *Meta-analysis of clinical studies of the efficacy of granulocyte transfusions in the treatment of bacterial sepsis*. *J Clin Apher*, 1996. 11(1): p. 1-9.
31. Peters, C., et al., *Leucocyte transfusions from rhG-CSF or prednisolone stimulated donors for treatment of severe infections in immunocompromised neutropenic patients*. *Br J Haematol*, 1999. 106(3): p. 689-96.
32. Ludwig, H. and K. Strasser, *Symptomatology of anemia*. *Semin Oncol*, 2001. 28(2 Suppl 8): p. 7-14.

33. Birgegard, G., et al., *Cancer-related anemia: pathogenesis, prevalence and treatment*. *Oncology*, 2005. 68 Suppl 1: p. 3-11.
34. Bundesärztekammer, ed. *Leitlinien zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasma-derivaten*. Vol. 3. überarbeitete und erweiterte Auflage. 2003, Deutscher Ärzte-Verlag: Köln.
35. Kühnl, P., M. Müller, and E. Seifried. *Transfusion von Blutkomponenten und Plasma-derivaten*. Leitlinien: Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie für die Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen 2004 [letzter Zugriff Juni 2006] http://www.dgho.de/cmsdata/file/file_100.pdf.
36. Hebert, P.C., et al., *A multicenter, randomized, controlled clinical trial of transfusion requirements in critical care. Transfusion Requirements in Critical Care Investigators, Canadian Critical Care Trials Group*. *N Engl J Med*, 1999. 340(6): p. 409-17.
37. Wiesen, A.R., et al., *Equilibration of hemoglobin concentration after transfusion in medical inpatients not actively bleeding*. *Ann Intern Med*, 1994. 121(4): p. 278-30.
38. Schiffer, C.A., et al., *Platelet transfusion for patients with cancer: clinical practice guidelines of the American Society of Clinical Oncology*. *J Clin Oncol*, 2001. 19(5): p. 1519-38.
39. Belt, R.J., et al., *Incidence of hemorrhagic complications in patients with cancer*. *Jama*, 1978. 239(24): p. 2571-4.
40. Dutcher, J.P., et al., *Incidence of thrombocytopenia and serious hemorrhage among patients with solid tumors*. *Cancer*, 1984. 53(3): p. 557-62.
41. von Depka Prondzinski, M., *Blutgerinnung - Aktuelle Aspekte der Physiologie, Pathophysiologie, Klinik, Diagnostik, Prophylaxe und Therapie* 2002, Bremen: Uni-Med Verlag.
42. Benjamin, R.J. and K.C. Anderson, *What is the proper threshold for platelet transfusion in patients with chemotherapy-induced thrombocytopenia?* *Crit Rev Oncol Hematol*, 2002. 42(2): p. 163-71.
43. Goldberg, G.L., et al., *Clinical impact of chemotherapy-induced thrombocytopenia in patients with gynecologic cancer*. *J Clin Oncol*, 1994. 12(11): p. 2317-20.
44. Pisciotto, P.T., et al., *Prophylactic versus therapeutic platelet transfusion practices in hematology and/or oncology patients*. *Transfusion*, 1995. 35(6): p. 498-502.
45. Norfolk, D.R., et al., *Consensus Conference on Platelet Transfusion, Royal College of Physicians of Edinburgh, 27-28 November 1997. Synopsis of background papers*. *Br J Haematol*, 1998. 101(4): p. 609-17.
46. Contreras, M., et al., *Guidelines for the use of fresh frozen plasma. British Committee for Standards in Haematology, Working Party of the Blood Transfusion Task Force*. *Transfus Med*, 1992. 2(1): p. 57-63.
47. *Practice Guidelines for blood component therapy: A report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Blood Component Therapy*. *Anesthesiology*, 1996. 84(3): p. 732-47.

48. Riess, H., *Hämostasestörungen im Umfeld von Sepsis und SIRS*. Der Internist, 1998. V39(5): p. 479-484.
49. Faulds, D. and E.M. Sorkin, *Epoetin (recombinant human erythropoietin). A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and therapeutic potential in anaemia and the stimulation of erythropoiesis*. Drugs, 1989. 38(6): p. 863-99.
50. Glaspy, J., et al., *Effects of chemotherapy on endogenous erythropoietin levels and the pharmacokinetics and erythropoietic response of darbepoetin alfa: a randomised clinical trial of synchronous versus asynchronous dosing of darbepoetin alfa*. Eur J Cancer, 2005. 41(8): p. 1140-9.
51. Heatherington, A.C., J. Schuller, and A.J. Mercer, *Pharmacokinetics of novel erythropoiesis stimulating protein (NESP) in cancer patients: preliminary report*. Br J Cancer, 2001. 84 Suppl 1: p. 11-6.
52. Rodgers, G.M. *Cancer- and Treatment-Related Anemia*. Clinical Practice Guidelines in Oncology 2006 [letzter Zugriff Juni 2006] http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/anemia.pdf.
53. Gabrilove, J.L., et al., *Clinical evaluation of once-weekly dosing of epoetin alfa in chemotherapy patients: improvements in hemoglobin and quality of life are similar to three-times-weekly dosing*. J Clin Oncol, 2001. 19(11): p. 2875-82.
54. Demetri, G.D., et al., *Quality-of-life benefit in chemotherapy patients treated with epoetin alfa is independent of disease response or tumor type: results from a prospective community oncology study. Procrit Study Group*. J Clin Oncol, 1998. 16(10): p. 3412-25.
55. Glaspy, J., *The impact of epoetin alfa on quality of life during cancer chemotherapy: a fresh look at an old problem*. Semin Hematol, 1997. 34(3 Suppl 2): p. 20-6.
56. Littlewood, T.J., et al., *Effects of epoetin alfa on hematologic parameters and quality of life in cancer patients receiving nonplatinum chemotherapy: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial*. J Clin Oncol, 2001. 19(11): p. 2865-74.
57. Vansteenkiste, J., et al., *Double-blind, placebo-controlled, randomized phase III trial of darbepoetin alfa in lung cancer patients receiving chemotherapy*. J Natl Cancer Inst, 2002. 94(16): p. 1211-20.
58. Henke, M., et al., *Erythropoietin to treat head and neck cancer patients with anaemia undergoing radiotherapy: randomised, double-blind, placebo-controlled trial*. Lancet, 2003. 362(9392): p. 1255-60.
59. Leyland-Jones, B., *Breast cancer trial with erythropoietin terminated unexpectedly*. Lancet Oncol, 2003. 4(8): p. 459-60.
60. Yasuda, Y., et al., *Erythropoietin regulates tumour growth of human malignancies*. Carcinogenesis, 2003. 24(6): p. 1021-9.
61. Acs, G., et al., *Erythropoietin and erythropoietin receptor expression in human cancer*. Cancer Res, 2001. 61(9): p. 3561-5.
62. Henke, M., et al., *Do erythropoietin receptors on cancer cells explain unexpected clinical findings?* J Clin Oncol, 2006. 24(29): p. 4708-13.

63. Bokemeyer, C., et al., *EORTC guidelines for the use of erythropoietic proteins in anaemic patients with cancer*. Eur J Cancer, 2004. 40(15): p. 2201-16.
64. Rizzo, J.D., et al., *Use of epoetin in patients with cancer: evidence-based clinical practice guidelines of the American Society of Clinical Oncology and the American Society of Hematology*. J Clin Oncol, 2002. 20(19): p. 4083-107.
65. Gordon, M.S., et al., *A phase I trial of recombinant human interleukin-11 (neumega rhIL-11 growth factor) in women with breast cancer receiving chemotherapy*. Blood, 1996. 87(9): p. 3615-24.
66. Basser, R.L., et al., *Enhancement of platelet recovery after myelosuppressive chemotherapy by recombinant human megakaryocyte growth and development factor in patients with advanced cancer*. J Clin Oncol, 2000. 18(15): p. 2852-61.
67. Vadhan-Raj, S., et al., *Recombinant human thrombopoietin attenuates carboplatin-induced severe thrombocytopenia and the need for platelet transfusions in patients with gynecologic cancer*. Ann Intern Med, 2000. 132(5): p. 364-8.
68. Teramura, M., et al., *Interleukin-11 enhances human megakaryocytopoiesis in vitro*. Blood, 1992. 79(2): p. 327-31.
69. Cantor, S.B., et al., *Pharmacoeconomic analysis of oprelvekin (recombinant human interleukin-11) for secondary prophylaxis of thrombocytopenia in solid tumor patients receiving chemotherapy*. Cancer, 2003. 97(12): p. 3099-106.
70. Rubenstein, E.B. and L. Elting, *Incorporating new modalities into practice guidelines: platelet growth factors*. Oncology (Huntingt), 1998. 12(11A): p. 381-6.
71. FDA. *Oprelvekin Product Approval Information - Licensing Action* [letzter Zugriff März 2007] <http://www.fda.gov/cder/biologics/products/opregen112597.htm>.
72. Kaushansky, K., *Thrombopoietin*. N Engl J Med, 1998. 339(11): p. 746-54.
73. Basser, R.L., et al., *Development of pancytopenia with neutralizing antibodies to thrombopoietin after multicycle chemotherapy supported by megakaryocyte growth and development factor*. Blood, 2002. 99(7): p. 2599-602.
74. Kuter, D.J., *New thrombopoietic growth factors*. Blood, 2007.
75. *Gesetz zur Regelung des Transfusionswesens vom 7.7.1998, zuletzt geändert 10.02.2005*, in Bundesgesetzblatt. 2005. p. 234.
76. *Verordnung zur Neuordnung der Verschreibungspflicht von Arzneimitteln vom 21. Dezember 2005*, in Bundesgesetzblatt. 2005. p. 3632.
77. Moroff, G. and N.L. Luban, *The irradiation of blood and blood components to prevent graft-versus-host disease: technical issues and guidelines*. Transfus Med Rev, 1997. 11(1): p. 15-26.
78. Zeger, G., C.T. Williams, and I.A. Shulman, *Single donor platelets: Can we afford to use them? Can we afford not to use them?* Transfusion Science, 1997. 18(4): p. 585-588.
79. Sweeney, J.D., J. Petrucci, and R. Yankee, *Pooled platelet concentrates: maybe not fancy, but fiscally sound and effective*. Transfusion Science, 1997. 18(4): p. 575-583.

-
80. The Trial to Reduce Alloimmunization to Platelets Study Group, *Leukocyte Reduction and Ultraviolet B Irradiation of Platelets to Prevent Alloimmunization and Refractoriness to Platelet Transfusions*. N Engl J Med, 1997. 337(26): p. 1861-1870.
 81. Stainsby, D., et al. *Serious hazards of transfusion. Annual report 2004-2005* [letzter Zugriff Mai 2007] <http://www.shotuk.org/SHOTREPORT2004.pdf>.
 82. Haschberger, B., et al., *Bericht zur Meldung nach § 21 TFG für die Jahre 2001 und 2002*, in *Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz*. 2005. p. 99-119.
 83. Waterkamp, A., et al., *Bericht zur Meldung nach § 21 TFG für die Jahre 2003 und 2004*, in *Bundesgesundheitsblatt-Gesundheitsforschung-Gesundheitsschutz* 2007. p. 209–229.
 84. Opelz, G. and P.I. Terasaki, *Improvement of kidney-graft survival with increased numbers of blood transfusions*. N Engl J Med, 1978. 299(15): p. 799-803.
 85. Jensen, L.S., et al., *Randomised comparison of leucocyte-depleted versus buffy-coat-poor blood transfusion and complications after colorectal surgery*. Lancet, 1996. 348(9031): p. 841-5.
 86. Eckstein, R., *Transfusionsmedizin*, in *Immunhämatologie und Transfusionsmedizin*. 2005, Urban & Fischer Verlag: München.
 87. Bekanntmachung des Paul-Ehrlich-Instituts, *Leukozytendepletion: Ergebnisse des Stufenplanverfahrens zur Einführung der Leukozytendepletion von zellulären Blutprodukten zur Transfusion: Einführung der Leukozytendepletion*. Bundesanzeiger, 2000(174): p. 18396.
 88. Horowitz, B., et al., *Viral safety of solvent-detergent treated blood products*. Dev Biol Stand, 1993. 81: p. 147-61.
 89. Glueck, D., *Risiko der HIV-, HCV- und HBV-Übertragung durch Blutpräparate*. Infusionsther Transfusionsmed 1999. 26: p. 335–338.
 90. Offergeld, R., S. Ritter, and O. Hamouda, *The Risk of Transfusion Transmitted Infections - Current Aspects* Transfus Med Hemother, 2006. 33(2): p. 130-134.
 91. Kuehnert, M.J., et al., *Transfusion-transmitted bacterial infection in the United States, 1998 through 2000*. Transfusion, 2001. 41(12): p. 1493-9.
 92. Lee, C.A., *Transfusion-transmitted disease*. Baillieres Clin Haematol, 1996. 9(2): p. 369-94.
 93. Arbeitskreis Blut, *Variante Creutzfeldt-Jakob-Krankheit: Stellungnahmen des Arbeitskreises Blut des Bundesministeriums für Gesundheit und Soziale Sicherung*. Bundesgesundheitsblatt-Gesundheitsforschung-Gesundheitsschutz, 2005. 48(9): p. 1082–1090.
 94. Blajchman, M.A., A.M. Ali, and H.L. Richardson, *Bacterial contamination of cellular blood components*. Vox Sang, 1994. 67 Suppl 3: p. 25-33.
 95. Brecher, M.E. and S.N. Hay, *Bacterial Contamination of Blood Components*. Clin. Microbiol. Rev., 2005. 18(1): p. 195-204.

96. Walther-Wenke, G., *Bacterial contamination of blood components - incidence and significance for homologous and autologous transfusion*. J Lab Med, 2006. 30(2): p. 66-73.
97. Dodd, R.Y., *Transmission of parasites and bacteria by blood components*. Vox Sang, 2000. 78 Suppl 2: p. 239-42.
98. Ershler, W.B., et al., *Economic burden of patients with anemia in selected diseases*. Value Health, 2005. 8(6): p. 629-38.
99. Elting, L.S., et al., *Cost of chemotherapy-induced thrombocytopenia among patients with lymphoma or solid tumors*. Cancer, 2003. 97(6): p. 1541-50.
100. Williams, M.D., et al., *Hospitalized cancer patients with severe sepsis: analysis of incidence, mortality, and associated costs of care*. Crit Care, 2004. 8(5): p. R291-8.
101. Liou, S., *Economic burden of haematological adverse effects in cancer patients : a systematic review*. Clin Drug Investig, 2007. 27(6): p. 381-96
102. Hassett, M.J., et al., *Frequency and cost of chemotherapy-related serious adverse effects in a population sample of women with breast cancer*. J Natl Cancer Inst, 2006. 98(16): p. 1108-17.
103. Syrjala, M.T., et al., *Transfusion practice in Helsinki University Central Hospital: an analysis of diagnosis-related groups (DRG)*. Transfus Med, 2001. 11(6): p. 423-31.
104. Lyman, G.H., et al., *The economic burden of anemia in cancer patients receiving chemotherapy*. Value Health, 2005. 8(2): p. 149-56.
105. Herold, M. and K. Hieke, *Costs of toxicity during chemotherapy with CHOP, COP/CVP, and fludarabine*. The European Journal of Health Economics, 2002. 3(3): p. 166-172.
106. Cantor, S.B., et al., *Costs of blood transfusion: a process-flow analysis*. J Clin Oncol, 1998. 16(7): p. 2364-70.
107. Cremieux, P.Y., et al., *Cost of outpatient blood transfusion in cancer patients*. J Clin Oncol, 2000. 18(14): p. 2755-61.
108. Böhner, *Beschaffungspreise für Blutprodukte am Klinikum rechts der Isar*. 2007: München
109. Kavanagh, B.D., et al., *Cost analysis of erythropoietin versus blood transfusions for cervical cancer patients receiving chemoradiotherapy*. International Journal of Radiation Oncology*Biophysics, 2001. 51(2): p. 435-441.
110. Dranitsaris, G., *The cost of blood transfusions in cancer patients: a reanalysis of a Canadian economic evaluation*. Journal of Oncology Pharmacy Practice, 2000. 6: p. 37-42.
111. Ortega, A., G. Dranitsaris, and A. Puodziunas, *A clinical and economic evaluation of red blood cell transfusions in patients receiving cancer chemotherapy*. Int J Technol Assess Health Care, 1998. 14(4): p. 788-98.
112. Bohlius, J., et al., *Recombinant human erythropoietins and cancer patients: updated meta-analysis of 57 studies including 9353 patients*. J Natl Cancer Inst, 2006. 98(10): p. 708-14.

113. Cremieux, P.Y., et al., *Cost effectiveness, quality-adjusted life-years and supportive care. Recombinant human erythropoietin as a treatment of cancer-associated anaemia*. Pharmacoeconomics, 1999. 16(5 Pt 1): p. 459-72.
114. Neumann, P.J., *Using cost-effectiveness analysis to improve health care: opportunities and barriers*. 2005, New York: Oxford University Press.
115. Wilson, J., et al., *A systematic review and economic evaluation of epoetin alfa, epeotin beta and darbepoetin alfa in anaemia associated with cancer, especially that attributable to cancer treatment*, in *Health Technology Report*, N.I.f.H.a.C.E. (NICE), Editor. 2005.
116. Bohlius, J., et al., *Cancer-related anemia and recombinant human erythropoietin--an updated overview*. Nat Clin Pract Oncol, 2006. 3(3): p. 152-64.
117. Spaepen, E., N. Demartean, and L. Annemans, *Health economic evaluation of treating anemia in patients with non-myeloid malignancies: a begian hospital perspective (abstract)*. Ann Oncol, 2006. 17(Supplement 9): p. ix193.
118. Welte, R., et al., *A decision chart for assessing and improving the transferability of economic evaluation results between countries*. Pharmacoeconomics, 2004. 22(13): p. 857-76.
119. Kruep, E.J. and L.E. Basskin, *Cost-minimization analysis of darbepoetin alfa versus epoetin alfa in the hospital setting*. Am J Health Syst Pharm, 2005. 62(24): p. 2597-603.
120. Morreale, A., et al., *Clinical and economic comparison of epoetin alfa and darbepoetin alfa*. Curr Med Res Opin, 2004. 20(3): p. 381-95.
121. Lopez-Plaza, I., J. Weissfeld, and D.J. Triulzi, *The cost-effectiveness of reducing donor exposures with single-donor versus pooled random-donor platelets*. Transfusion, 1999. 39(9): p. 925-32.
122. Ackerman, S.J., et al., *Economic consequences of alterations in platelet transfusion dose: analysis of a prospective, randomized, double-blind trial*. Transfusion, 2000. 40(12): p. 1457-1462.
123. Snider, C., H. Erder, and J. LaBrecque, *What are the true costs of platelet transfusions? A prospective time motion study of resource utilization associated with platelet transfusions at UCLA Medical Center [abstract]*. Blood, 1996. 88: p. 333a.
124. *Zweites Gesetz zur Änderung der Vorschriften zum diagnose-orientierten Fallpauschalensystem für Krankenhäuser und zur Änderung anderer Vorschriften (Zweites Fallpauschalenänderungsgesetz - 2.FPÄndG vom 15.12.2004*, in *Bundesgesetzblatt* 2004. p. 3429.
125. Glocker, S. and N. Roeder, *Pauschalierte Onkologie*. Der Onkologe, 2004. 10(0): p. S77-S81.
126. Franz, D., et al., *DRG-Evaluationsprojekt Onkologie – Solide Tumore: Abbildungsqualität stationärer onkologischer Therapien solider Tumore und Anpassungsbedarf des G-DRG-Systems*, e.V. Deutsche Krebsgesellschaft, Editor. 2004.
127. *Fallpauschalen-Katalog: Anlage 1-6 zur Fallpauschalenvereinbarung 2007*. 2007.

128. *Vereinbarung zum Fallpauschalensystem für Krankenhäuser für das Jahr 2007 (Fallpauschalenvereinbarung 2007 – FPV 2007)*. 2007.
129. Roeder, N., et al., *G-DRG-System in der Onkologie*. *Der Onkologe*, 2005. 11(2): p. 173-189.
130. Levy, M.M., et al., *2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference*. *Intensive Care Med*, 2003. 29(4): p. 530-8.
131. Bone, R.C., et al., *Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. (ACCP/SCCM Consensus Conference) (American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine)*. (ACCP/SCCM Consensus Conference) (American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine), 1992. v101(n6): p. p1644(12).
132. Charlson, M.E., et al., *A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation*. *J Chronic Dis*, 1987. 40(5): p. 373-83.
133. Edwards, I. and J. Aronson, *Adverse drug reactions: definitions, diagnosis, and management*. *Lancet* 2000(356): p. 1255-1259.
134. WHO: Uppsala Monitoring Centre – Definitions 2007 [letzter Zugriff Januar 2007] <http://www.who-umc.org/graphics/4409.pdf>
135. *DKG-NT Band 1. Tarif der Deutschen Krankenhausgesellschaft*, ed. Deutsche Krankenhausgesellschaft (DKG). Vol. 30., aktualisierte Auflage. 2005: Kohlhammer.
136. Eigene Auswertung, *Altersstandardisierte Rate für Lungenkarzinome und maligne Lymphome (2000-2002) des epidemiologischen Krebsregister Saarland*. 2007, Ministerium für Justiz, Gesundheit und Soziales.
137. Pfister, D.G., et al., *American Society of Clinical Oncology Treatment of Unresectable Non-Small-Cell Lung Cancer Guideline: Update 2003*. 2004. p. 330-353.
138. Ettinger, D. and B. Johnson, *Update: NCCN small cell and non-small cell lung cancer Clinical Practice Guidelines*. *J Natl Compr Canc Netw*, 2005. 3 Suppl 1: p. S17-21.
139. National Cancer Institute. *Non-Hodgkin's Lymphomas*. Clinical Practice Guidelines in Oncology™ 2007 [letzter Zugriff Juni 2007] http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/nhl.pdf.
140. Balducci, L., *Lung cancer in the elderly: so many patients, so little time!* *CA Cancer J Clin*, 2003. 53(6): p. 322-4.
141. Balducci, L., *Myelosuppression and its consequences in elderly patients with cancer*. *Oncology (Williston Park)*, 2003. 17(11 Suppl 11): p. 27-32.
142. Schiller, J.H., et al., *Comparison of Four Chemotherapy Regimens for Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer*. 2002. p. 92-98.
143. Kelly, K., et al., *Randomized Phase III Trial of Paclitaxel Plus Carboplatin Versus Vinorelbine Plus Cisplatin in the Treatment of Patients With Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: A Southwest Oncology Group Trial*. 2001. p. 3210-3218.
144. Belani, C.P., et al., *Randomized phase III trial comparing cisplatin-etoposide to carboplatin-paclitaxel in advanced or metastatic non-small cell lung cancer*. 2005. p. 1069-1075.

145. Abratt, R.P., et al., *Weekly gemcitabine and monthly cisplatin for advanced non-small cell lung carcinoma*. *Semin Oncol*, 1997. 24(3 Suppl 8): p. S8-18-S8-23.
146. Wozniak, A.J., et al., *Randomized trial comparing cisplatin with cisplatin plus vinorelbine in the treatment of advanced non-small-cell lung cancer: a Southwest Oncology Group study*. *J Clin Oncol*, 1998. 16(7): p. 2459-65.
147. Pfreundschuh, M. and J. Schölmerich, *Pathophysiologie, Pathobiochemie*. Vol. 2. Auflage. 2004, München: Urban & Fischer Verlag.
148. Langer, C.J., et al., *Paclitaxel and carboplatin in combination in the treatment of advanced non-small-cell lung cancer: a phase II toxicity, response, and survival analysis*. *J Clin Oncol*, 1995. 13(8): p. 1860-70.
149. Elting, L.S., et al., *Incidence, cost, and outcomes of bleeding and chemotherapy dose modification among solid tumor patients with chemotherapy-induced thrombocytopenia*. *J Clin Oncol*, 2001. 19(4): p. 1137-46.
150. Ranson, M., et al., *Randomized trial of paclitaxel plus supportive care versus supportive care for patients with advanced non-small-cell lung cancer*. *J Natl Cancer Inst*, 2000. 92(13): p. 1074-80.
151. Cappuzzo, et al., *A randomized phase II trial evaluating standard (50mg/min) versus low (10mg/min) infusion duration of gemcitabine as first-line treatment in advanced non-small-cell lung cancer patients who are not eligible for platinum-based chemotherapy*. *Lung Cancer*, 2006. 52(3): p. 319-325.
152. Wandt, H., et al., *Safety and cost effectiveness of a 10 x 10⁹/L trigger for prophylactic platelet transfusions compared with the traditional 20 x 10⁹/L trigger: a prospective comparative trial in 105 patients with acute myeloid leukemia*. *Blood*, 1998. 91(10): p. 3601-6.
153. Corwin, H.L., et al., *The CRIT Study: Anemia and blood transfusion in the critically ill--current clinical practice in the United States*. *Crit Care Med*, 2004. 32(1): p. 39-52.
154. Zimmerman, J.L., *Use of blood products in sepsis: an evidence-based review*. *Crit Care Med*, 2004. 32(11 Suppl): p. S542-7.
155. Vincent, J.L., et al., *Anemia and blood transfusion in critically ill patients*. *Jama*, 2002. 288(12): p. 1499-507.
156. von Ahsen, N., et al., *Important role of nondiagnostic blood loss and blunted erythropoietic response in the anemia of medical intensive care patients*. *Crit Care Med*, 1999. 27(12): p. 2630-9.
157. Levi, M., et al., *Infection and inflammation and the coagulation system*. *Cardiovascular Research*, 2003. 60(1): p. 26-39.
158. Murphy, M.F., et al., *Guidelines for the clinical use of red cell transfusions*. *Br J Haematol*, 2001. 113(1): p. 24-31.
159. FDA. *Information for Healthcare Professionals: Erythropoiesis Stimulating Agents (ESA) [Aranesp (darepoetin), Epogen (epoetin alfa), and Procrit (epoetin alfa)]*. 2007 [letzter Zugriff Mai 2007] www.fda.gov/cder/drug/InfoSheets/HCP/RHE2007HCP.htm.
160. Jefferies, L.C., B.S. Sachais, and D.S. Young, *Blood transfusion costs by diagnosis-related groups in 60 university hospitals in 1995*. *Transfusion*, 2001. 41(4): p. 522-9.

161. Levi, M., E. de Jonge, and T. van der Poll, *Sepsis and Disseminated Intravascular Coagulation*. Journal of Thrombosis and Thrombolysis, 2003. 16(1): p. 43-47.
162. Bodey, G.P., et al., *Quantitative relationships between circulating leukocytes and infection in patients with acute leukemia*. Ann Intern Med, 1966. 64(2): p. 328-40.
163. Schmid, A., et al., *Burden of illness imposed by severe sepsis in Germany*. Eur J Health Econ, 2002. 3(2): p. 77-82.
164. Angus, D.C., et al., *Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated costs of care*. Crit Care Med, 2001. 29(7): p. 1303-10.
165. Moerer, O., et al., *Direct costs of severe sepsis in three German intensive care units based on retrospective electronic patient record analysis of resource use*. Intensive Care Med, 2002. 28(10): p. 1440-6.
166. Sands, K.E., et al., *Epidemiology of sepsis syndrome in 8 academic medical centers*. Jama, 1997. 278(3): p. 234-40.
167. Kuderer, N.M., et al., *Mortality, morbidity, and cost associated with febrile neutropenia in adult cancer patients*. Cancer, 2006. 106(10): p. 2258-66.
168. Edbrooke, D.L., et al., *The patient-related costs of care for sepsis patients in a United Kingdom adult general intensive care unit*. Crit Care Med, 1999. 27(9): p. 1760-7.
169. Letarte, J., et al., *Patient characteristics and costs of severe sepsis and septic shock in Quebec*. J Crit Care, 2002. 17(1): p. 39-49.
170. Adrie, C., et al., *Epidemiology and economic evaluation of severe sepsis in France: age, severity, infection site, and place of acquisition (community, hospital, or intensive care unit) as determinants of workload and cost*. Journal of Critical Care, 2005. 20(1): p. 46-58.
171. Stiletto, R.J., E. Schäfer, and C. Waydhas, *Qualitätssicherung in deutschen Intensivstationen: Erste Ergebnisse einer prospektiven Querschnittsstudie der Interdisziplinären Arbeitsgemeinschaft Qualitätssicherung in der Intensivmedizin der DIVI*. Intensivmedizin und Notfallmedizin, 2000. 37(7): p. 608-616.
172. Engel, C., et al., *Epidemiology of sepsis in Germany: results from a national prospective multicenter study*. Intensive Care Medicine, 2007. 33(4): p. 606-618.
173. Martin, G.S. and G.R. Bernard, *Airway and lung in sepsis*. Intensive Care Med, 2001. 27 Suppl 1: p. S63-79.
174. Dellinger, R.P., et al., *Surviving Sepsis Campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock*. Crit Care Med, 2004. 32(3): p. 858-73.
175. Penack, O., et al., *Management of sepsis in neutropenia: guidelines of the infectious diseases working party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Oncology (DGHO)*. Annals of Hematology, 2006. 85(7): p. 424-433.
176. Neilson, A.R., et al., *Cost-effectiveness of drotrecogin alfa (activated) for the treatment of severe sepsis in Germany*. Journal of Critical Care, 2003. 18(4): p. 217-227.

-
177. Kuderer, N., *Meta-analysis of prophylactic granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) in cancer patients receiving chemotherapy*. Journal of Clinical Oncology, 2005. Vol 23(16S, Part I of II (Abst 8117)).
 178. Deutsche Krankenhausgesellschaft (DKG), et al., *Deutsche Kodierrichtlinien, Version 2007: Allgemeine und Spezielle Kodierrichtlinien für die Verschlüsselung von Krankheiten und Prozeduren*. 2007.
 179. Moerer, O. and H. Burchardi, *Kosten der Sepsis*. Der Anaesthesist, 2006. 55(0): p. 36-42.
 180. *Gemeinsame Pressemitteilung Bayerische Krankenhausgesellschaft (BKG) Arbeitsgemeinschaft der Krankenkassenverbände in Bayern (ARGE) Verband der privaten Krankenversicherung e.V. vom 11.05.2005*. 2005.
 181. Neilson, A.R., et al., *A new concept for DRG-based reimbursement of services in German intensive care units: results of a pilot study*. Intensive Care Med, 2004. 30(6): p. 1220-3.
 182. Stover, E.P., et al., *Variability in transfusion practice for coronary artery bypass surgery persists despite national consensus guidelines: a 24-institution study*. Institutions of the Multicenter Study of Perioperative Ischemia Research Group. Anesthesiology, 1998. 88(2): p. 327-33.
 183. *Use of blood products for elective surgery in 43 European hospitals. The Sanguis Study Group*. Transfus Med, 1994. 4(4): p. 251-68.
 184. Yu, D.T., et al., *Severe sepsis: variation in resource and therapeutic modality use among academic centers*. Crit Care, 2003. 7(3): p. R24-34.
 185. Audet, A.M., L.T. Goodnough, and C.A. Parvin, *Evaluating the appropriateness of red blood cell transfusions: the limitations of retrospective medical record reviews*. Int J Qual Health Care, 1996. 8(1): p. 41-9.
 186. Brandis, K., et al., *A strategy to reduce inappropriate red blood cell transfusion*. Med J Aust, 1994. 160(11): p. 721-2.
 187. Crawford, J., et al., *Reduction by granulocyte colony-stimulating factor of fever and neutropenia induced by chemotherapy in patients with small-cell lung cancer*. N Engl J Med, 1991. 325(3): p. 164-70.
 188. Lyman, G.H., *Balancing the benefits and costs of colony-stimulating factors: a current perspective*. Semin Oncol, 2003. 30(4 Suppl 13): p. 10-7.
 189. Ray-Coquard, I., et al., *Risk model for severe anemia requiring red blood cell transfusion after cytotoxic conventional chemotherapy regimens. The Elypse 1 Study Group*. J Clin Oncol, 1999. 17(9): p. 2840-6.
 190. Russell, L.B., et al., *The role of cost-effectiveness analysis in health and medicine. Panel on Cost-Effectiveness in Health and Medicine*. Jama, 1996. 276(14): p. 1172-7.

8 Anhang

8.1 Erfassungsbogen MAEGHIC-EI: Dokumentation der Patientenakte

MAEGHIC-EI
BEHANDLUNGSMUSTER, RESSOURCENVERBRAUCH UND KOSTEN BEIM MANAGE-
MENT CHEMOTHERAPIE BEDINGTER NEBENWIRKUNGEN IM RAHMEN DER ONKO-
LOGISCHEN KRANKENHAUSVERSORGUNG

Erfassungsbogen für die Datenerfassung aus der Patientenakte

Ein- und Ausschlusskriterien, Demographische Daten bei Studieneinschluss

Code-Nr.

Einschlussdatum

Bitte überprüfen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien:

	JA	NEIN
Einschlusskriterien		
Nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom, NHL, Hodgkin-Lymphom oder Plasmozytom	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Beginn einer 1 st oder 2 nd line Chemotherapie	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Unterschriebene Einverständniserklärung des Patienten bzw. seiner Vorgesetzten	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Ausschlusskriterien		
Weniger als zwei geplante Behandlungszyklen am Studienzentrum	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Beginn einer Hochdosischemotherapie mit Stammzelltransplantation	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Geschlecht		
Männlich	<input type="text"/>	
Weiblich	<input type="text"/>	
ECOG bei Studieneinschluss	<input type="text"/>	
Alter bei Studieneinschluss	<input type="text"/>	
Körpergröße in cm	<input type="text"/>	

Angaben zu Komorbidität bei Studieneinschluss

Begleiterkrankungen

Liegen bei Einleitung der Chemotherapie Begleiterkrankungen vor?

Nein

Ja

Wenn ja, bitte spezifizieren?

	Nicht beurteilbar	Ja
Z.n. Myokardinfarkt	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Symptomatische Herzinsuffizienz mit Ansprechen auf entspr. Therapie	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Periphere Verschlusskrankheit	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Z.n. zerebrovaskulären Ereignissen, keine Lähmungen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Demenz	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
System. Lupus eryth., moderat–schwere rheum. Arthritis, Polymyositis, Polymyalgie	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ulkuskrankheit mit Medikation	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Milde Lebererkrankungen (Zirrhose, chronische Hepatitis)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Diabetes	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Diabetes mit Retinopathie, Nephropathie, Neuropathie	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Chronische Lungenerkrankung (Asthma, Dyspnoe)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Lähmungen einer Körperhälfte in Folge zerebrovaskulärer Ereignisse	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Nierenerkrankung (Crea>3mg/dl, Dialyse, Z.n. Transplant)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Zweitneoplasie, nicht metastasiert	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Moderate-schwere Lebererkrankung (Zirrhose mit portaler Hypertonie)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Zweitneoplasie, metastasiert	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
AIDS	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Sonstige: _____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Sonstige: _____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Keine Angaben über die Art der Begleiterkrankungen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Medikation der Begleiterkrankungen

Begleitmedikation	Dosierung (morgens-mittags-abends)

Angaben zur Tumorerkrankung bei Studieneinschluss**Tumorart**

Welche Tumorart liegt vor?

Nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom**Hodgkin Lymphom**

Lymphozytenreiche Form

Nodulär-sklerotisierende Form

Gemischtzellige Form

Lymphozytenarme Form

Lymphozytenreich prädominantes Hodgkin Lymphom

nicht näher bezeichnet

Non-Hodgkin Lymphome (NHL): hochmaligne (hm) und niedrigmaligne (nm)

Hochmalignes B-NHL

Niedrigmalignes B-NHL

B-NHL, nicht näher bezeichnet

Hochmalignes T-NHL

Niedrigmalignes T-NHL

T-NHL, nicht näher bezeichnet

Plasmozytom

CLL

Sonstiges:

Tumorstadium

Stadieneinteilung Bronchialkarzinom

Stadium

0	<input type="checkbox"/>
I	<input type="checkbox"/>
IA	<input type="checkbox"/>
IB	<input type="checkbox"/>
II	<input type="checkbox"/>
IIA	<input type="checkbox"/>
IIB	<input type="checkbox"/>
III	<input type="checkbox"/>
IIIA	<input type="checkbox"/>
IIIB	<input type="checkbox"/>
IV	<input type="checkbox"/>

Stadieneinteilung: Lymphome

Stadium

IN	<input type="checkbox"/>
IE	<input type="checkbox"/>
IIN	<input type="checkbox"/>
IIE	<input type="checkbox"/>
IIIN	<input type="checkbox"/>
IIIE	<input type="checkbox"/>
IV	<input type="checkbox"/>

Stadieneinteilung CLL

Nach Rai

Stadium

0	<input type="checkbox"/>
I	<input type="checkbox"/>
II	<input type="checkbox"/>
III	<input type="checkbox"/>
IV	<input type="checkbox"/>

Nach Binet

Stadium

A	<input type="checkbox"/>
B	<input type="checkbox"/>
C	<input type="checkbox"/>

Stadieneinteilung Plasmozytom

Stadium

IA	<input type="checkbox"/>
IB	<input type="checkbox"/>
IIA	<input type="checkbox"/>
IIB	<input type="checkbox"/>
IIIA	<input type="checkbox"/>
IIIB	<input type="checkbox"/>

Angaben zur Tumorbehandlung bei Studieneinschluss

Therapieschema

Mit welchem Chemotherapie-Schema wird der Patient aktuell behandelt?

Name des Schemas

1st line/ 2nd line Therapie

Die wievielte Behandlungslinie erhält der Patient derzeit lt. Dokumentation in der Patientenakte?

1st line

2nd line

Mit welcher Chemotherapie wurde der Patient vor Studieneinschluss bereits behandelt?

Wirkstoff

Vortherapie: Radiotherapie

Wurde der Patient innerhalb von sechs Wochen vor Beginn des Beobachtungszeitraums bestrahlt?

Nein

Ja

Kumulative Strahlenbelastung bei Studieneinschluss

Vorangegangene OP

Wurde innerhalb von sechs Wochen vor Beginn der Chemotherapie eine Operation durchgeführt?

Nein

Ja

Behandlungsverlauf

Bitte geben Sie den Verlauf der Chemotherapie an:

Chemotherapie [Zyklus-/ Gabe-Nr.]	Substanz	von	bis	Körpergewicht	Absolutdosis

Klinische Parameter bei Fortsetzung der Chemotherapie

Bitte geben Sie Blutwerte und Laborparameter bei Fortsetzung der Chemotherapie an:

Chemotherapie [Zyklus-/ Gabe- Nr.]	Datum	Parameter	Grad 0	Grad 1	Grad 2	Grad 3	Grad 4
		Leukozyten	≥ 4,0	3,0 - 3,9	2,0 - 2,9	1,0 - 1,9	< 1,0
		Thrombozyten	≥ 150,0	75,0 - normal	50,0 - 74,9	25,0 – 49,9	< 25,0
		Hämoglobin	w ≥ 12 m ≥ 14	10,0 - normal	8,0 – 10,0	6,5 - 7,9	< 6,5
		Neutrophile	≥ 2,0	1,9-1,5	1,5-1,0	1,0-0,5	< 0,5

Chemotherapie [Zyklus-/ Gabe-Nr.]	Datum	Parameter	Grad 0	Grad 1	Grad 2	Grad 3	Grad 4
		Bilirubin	<1,2 mg/dl	< 1,5 x N	1,6 – 3,0 x N	3,1 - 10,0 x N	> 10,0 x N
		GOT	w < 15 m < 18	W < 37,5 ; M < 45	W: 37,5- 75; M: 45- 90	W: 75- 300; M: 90-360	W > 300 ; M > 440
		GPT	w < 17 m < 22	W < 42,5 ; M < 55	W: 42,5- 85; M: 55-110	W: 85- 340; M: 110-	W > 340 ; M > 440
		Kreatinin	0,5-1,2	1,2-1,8 (mg/dl)	1,9-3,6 (mg/dl)	3,7-7,2 (mg/dl)	> 7,2 (mg/dl)

B – Symptomatik und Therapieende

Leidet der Patient unter B-Symptomen?

Ja

Nein

k.A.

Therapieende

Protokollentsprechendes Ende

Tumorprogress seit _____

Therapieverweigerung

Toxizität: _____

Tod

k.A.

Behandlungsfreie Zeit:**Chemotherapie induzierte Nebenwirkungen**

Chemotherapie [Zyklus-/ Gabe-Nr.]

--

ECOG-Perfomance Status bei Fortsetzung der Chemotherapie

--

NCI-Toxizitätskriterien: (höchste Toxizität bewerten und im Feld ankreuzen)

UE-Nr.	UE	Grad 0	Grad 1	Grad 2	Grad 3	Grad 4	CTx-bedingt?*				
							1	2	3	4	5
							Ja.....Nein				
1	Fatigue/Asthenie/Lethargie	Nein	Leicht ausgeprägt	Mäßiggrad. ausgeprägt	Stark ausgeprägt	Sehr stark beeinträchtigend					
2	Fieber: nicht infektiös (FUO)	Nein	37,1– 38,0° C	38,0 – 40,0°C	> 40°C für < 24h	> 40°C für > 24h Fieber					
3	Infektion	Nein	Nicht therapiebedürftig	Lokal begr., p.o. Antibiose	Schwerer Infekt, i.v. Antibiose	Sepsis					
4	Blutungen	Nein	Nicht transfusionsbedürft.	Mäßig, 1-2 Transfusionen	Deutlich, 3-4 Transfusionen	Stark, > 4 Transfusionen					
5	Übelkeit (an Tag 1 bis 5)	Nein	Appetitverlust	Verm.Nahrungsaufnahme, i.v. Flüssigkeit < 24h	i.v. Flüssigkeit., ent./parent. Ernährung > 24h						
6	Übelkeit (nach Tag 5)	Nein	Appetitverlust	Verm.Nahrungsaufnahme, i.v. Flüssigkeit < 24h	i.v. Flüssigkeit., ent./parent. Ernährung > 24h						
7	Erbrechen (an Tag 1 bis 5)	Nein	1x/d	2,5x/d	6-10x/d	<10x/d					
8	Erbrechen (nach Tag 5)	Nein	1x/d	2,5x/d	6-10x/d	<10x/d					
9	Stomatitis	Nein	Schmerzlose Erosionen	Schmerzhafte Ulzera, schlucken möglich	Schmerzhafte Ulzera, enter./parent. Ernährung						
10	Mucosaschäden des GI-Traktes	Nein	Asymptom.	Blut/ Scheim im Stuhl, GI-Funktion eingeschränkt	Stark eingeschr. GI-Funkt., enterale /parent. Ernährung	Perforation					
11	Obstipation / Ileus	Nein	Interm. Sympt., Laxantiengebrauch	Permanente Beschw. u. Laxantiengebr.	Ausgepr. Beschwerden, Subileus	Ileus					
12	Diarrhoe	Nein	<4x /Tag	>4-6 x/Tag, i.v. Flüssigk.	>7 x/Tag, i.v. Inkontinenz	> 10 x /Tag blutige Diarrhoe					
13	Dyspnoe	Nein	Belastungsdyspnoe, leichte Anstr. möglich	Belastungsdyspnoe, leichte Anstr. nicht möglich	Dyspnoe bei alltäglichen Aktivitäten	Ruhedyspnoe, künstl. Beatmung					
14	zentrale Neuropathie (Visus/ Gehör)	Keine Änderungen	Asymptom.	Geringe Beeinträchtigung, Tinnitus	Ausgepr. Beeinträchtigung	Irrev. (Taubheit, Erblindung)					
15	Neuropathie, Sensorium	Unverändert	Verschl. der tiefen Sehnenreflexe, Parästhesien	Mäßiggrad. Parästhesien, Störungen	Ausgepr. Parästhesien, Funktionsverlust						

NCI-Toxizitätskriterien: (höchste Toxizität bewerten und im Feld ankreuzen)							1	2	3	4	5
UE-Nr.	UE	Grad 0	Grad 1	Grad 2	Grad 3	Grad 4	CTx-bedingt? Ja.....nein				
16	Schwindel	Unverändert	Bei Kopfbewegungen	Eingeschränkter Gleichgewichtssinn	Einschränkung der Alltagsroutine						
17	Haut (nicht allergisch)	Unverändert	Gestreute makulopapul. Eruption, asympt. Erythem	Gestreute makulopap. Eruption, Pruritus, Erythem	General. makulopap., vesik. Veränderungen, Pruritus	Exfol. Dermatitis, ulz. Dermatitis					
18	Allergie/ Anaphylaxie	Nein	Schüttelfrost, T<38°C	Urtikaria, Schüttelfrost, T>38°C	Serum-krankheit, i.v. Therapie	Anaphylakt. Reaktion					
19	Phlebitis/ Thrombose/ Lungenembolie	Nein	Nein	Phlebitis, TVT oder kardiale Thrombose	Phlebitis, TVT oder kardiale Thrombose	Lungenembolie					
20	Ödeme	Nein	1+, nur abendl. Auftreten	2+, ganztäg. Auftreten	3+	4+, general. Anasarka					
Blut: Ergebnis der Kontrolluntersuchung beim Hausarzt - Aus Patientenakte_ SOLLTE ALS FAX VORLIEGEN!											
21	Hämoglobin (g/dl)	w ≥ 12 m ≥ 14	10,0 - normal	8,0 - 10,0	6,5 - 7,9	< 6,5					
22	Leukozyten (x 10 ⁹ /l)	≥ 4,0	3,0 - 3,9	2,0 - 2,9	1,0 - 1,9	< 1,0					
23	Neutrophile (x 10 ⁹ /l)	≥ 2,0	1,9-1,5	1,5-1,0	1,0-0,5	< 0,5					
24	Thrombozyten (x 10 ⁹ /l)	≥ 150,0	75,0 - normal	50,0 - 74,9	25,0 - 49,9	< 25,0					
Labor: Aus Patientenakte_nur wenn Patient seit der letzten Chemotherapie stationär war!											
25	Diabetische Entgleisung	Nein	Asympt., keine Therapie notw.	Diät. Maßnahmen, orale Therapie	Insulin indiziert	Diab. Kompl. wie Keto-azidose					
27	Herzfunktion	Unauffällig	Asymptomatisch, Abfall der LVEF< 20%	Asymptomatisch, Abfall der LVEF>20%	Symptomatisch, auf Therapie ansprechend	Sympt., therapie-refraktär					
28	Kreatinin (mg/dl)	0,5-1,2	1,1-1,5 x N	1,6-3,0 x N	3,1-6,0 x N	> 6,0 x N					
29	Hyponatriämie (mmol/l)	150-135	135-130	130-126	125-121	≤ 120					
30	Hypokalämie (mmol/l)	≥ 3,5	3,5-5,0	---	< 3,0-2,5	< 2,5					
31	Bilirubin (ges.)	<1,2 mg/dl	< 1,5 x N	1,6 - 3,0 x N	3,1 - 10,0 x N	> 10,0 x N					
32	SGOT (U/l)	w< 15 m < 18	< 2,5 x N	2,6 - 5,0 x N	5,0 - 20,0 x N	> 20,0 x N					
33	SGPT (U/l)	w < 17 m < 22	< 2,5 x N	2,6 - 5,0 x N	5,0 - 20,0 x N	> 20,0 x N					
34	Sonstige _____, Grad:										
35	Sonstige _____, Grad:										

Gleichzeitige Radiotherapie

Wurde in der behandlungsfreien Zeit eine Bestrahlung durchgeführt?

Chemotherapie [Zyklus-/ Gabe-Nr.]		Dosis (absolut)	
	Ja <input type="checkbox"/>	Nein <input type="checkbox"/>	
	Ja <input type="checkbox"/>	Nein <input type="checkbox"/>	

Art der Bestrahlung:

- | | | |
|---|---|--|
| <input type="checkbox"/> k.A. | <input type="checkbox"/> Extended field | <input type="checkbox"/> Großfeldbestrahlung |
| <input type="checkbox"/> ZNS Bestrahlung | <input type="checkbox"/> Involved field | <input type="checkbox"/> Bestrahlung des Rückenmarks |
| <input type="checkbox"/> Paraortal-abdominell | <input type="checkbox"/> T-Feld | <input type="checkbox"/> Mantelfeldbestrahlung |
| <input type="checkbox"/> Sonstige Technik _____ | | <input type="checkbox"/> |

Behandlung von CIAE während des Klinikaufenthaltes zur Chemotherapie

Chemotherapie [Zyklus-/ Gabe-Nr.]	Aufnahme	Chemotherapie		Entlassung	Stationär/ Teilstationär/ Ambulant
		Von	bis		

Prophylaxe von Nebenwirkungen

Hat der Patient Maßnahmen zur Prophylaxe von Nebenwirkungen der Chemotherapie in der Klinik erhalten?

Chemotherapie [Zyklus-/ Gabe-Nr.]	Ja	Nein

Wenn ja, bitte spezifizieren?

Chemotherapie [Zyklus-/ Gabe-Nr.]	Wirkstoff oder Handelsname	Prophylaxe- Indikation	Stärke	Darreichungs- form	Tages- dosis	Von	Bis

Therapie von Nebenwirkungen

Hat der Patient während des Aufenthalts Medikamente zur Therapie von Nebenwirkungen erhalten (ohne Medikation der Begleiterkrankungen / Dauermedikation)?

Chemotherapie [Zyklus-/ Gabe-Nr.]	Ja	Nein

Wenn ja, bitte spezifizieren?

Chemotherapie [Zyklus-/ Gabe-Nr.]	Wirkstoff oder Handelsname	Grund für die Therapie	Stärke	Darreichungs- form	Tages- dosis	von	bis

Transfusionen

Hat der Patient Transfusionen erhalten (EKs, TKs, GFP)?

Chemotherapie [Zyklus-/ Gabe-Nr.]	Ja	Nein

Wenn ja, welche?

Chemotherapie [Zyklus-/ Gabe-Nr.]	Art der Blutkom- ponente	Anzahl	Datum	Thrombozyten-/ . Hämoglobin-Wert am Tag der Transfusion

Trink- und Sondennahrung

Hat der Patient enterale Sonden- oder Trinknahrung bzw. parenterale Ernährung erhalten?

Chemotherapie [Zyklus-/ Gabe-Nr.]	Ja	Nein

Wenn ja, bitte spezifizieren?

Chemotherapie [Zyklus-/ Gabe- Nr.]	Handelsname	Volumen	Anzahl	Indikation	Von	bis

Diagnostische Maßnahmen

Wurden diagnostische Maßnahmen wegen CIAE durchgeführt?

Chemotherapie [Zyklus-/ Gabe-Nr.]	Ja	Nein

Wenn ja, bitte spezifizieren

Chemotherapie [Zyklus-/ Gabe-Nr.]	Diagnostische Maßnahmen	Anzahl	Indikation
	Bronchoskopie		
	ÖGD/ Endoskopie		
	EKG		
	Röntgen		
	Ultraschall		
	PET		
	CT		
	HR-CT		
	Lungenfunktion		
	Sehtest		
	Hörtest		
	BAL		
	Wundabstrich		
	Liquorkultur		
	Kultur aus Kathetermaterial		
	Urin		
	Stuhl		
	Blutkultur		
Sputum			
Sonstiges:			

Sonstige Maßnahmen

Hat der Patient sonstige Maßnahmen/ Behandlungen wegen CIAE erhalten?

Chemotherapie [Zyklus-/ Gabe-Nr.]	Ja	Nein

Wenn ja, welche Art von Behandlung und wie oft?

Chemotherapie [Zyklus-/ Gabe-Nr.]	Maßnahme	Indikation für die Maßnahme	Anzahl
	Konsil		
	Dialyse		
	Sonstigese		

Verordnung auf Rezept

Hat der Patient Medikamente auf Rezept verordnet bekommen?

Chemotherapie [Zyklus-/ Gabe-Nr.]	Ja	Nein

Wenn ja, bitte spezifizieren:

Chemotherapie [Zyklus-/ Gabe-Nr]	Wirkstoff oder Handlesname	Stärke	Darreichungs- form	Tagesdosis	Packungs- größe	Indikation

Stationäre Wiederaufnahme

Aufenthalte am gleichen Klinikum wie Studienzentrum

Chemotherapie [Zyklus-/ Gabe- Nr.]	Grund für die Aufnahme	Von	Bis	Abteilung (Normalversor- gung/ Intensivstation)

Aufenthalte an anderem Klinikum

Chemotherapie [Zyklus-/ Gabe- Nr.]	Grund für die Aufnahme	Von	Bis	Abteilung (Normalversor- gung/ Intensivstation)

Art der Zuweisung

Chemotherapie
[Zyklus-/ Gabe-Nr.]

Grund für die
Zuweisung

Art der Zuweisung

- Krankenwagen
 Notarzt
 Patient selbst
 k.A.

Therapie von Nebenwirkungen

Hat der Patient während des Aufenthalts Medikamente zur Therapie von Nebenwirkungen erhalten (ohne Medikation der Begleiterkrankungen / Dauermedikation)?

Chemotherapie [Zyklus-/ Gabe-Nr.]	Ja	Nein

Wenn ja, bitte spezifizieren?

Chemotherapie [Zyklus-/ Gabe-Nr.]	Grund	Wirkstoff oder Handelsname	Stärke	Darreichungs- form	Tages- dosis	Von	Bis

Transfusionen

Hat der Patient Transfusionen erhalten (EKs, TKs, GFP)?

Chemotherapie [Zyklus-/ Gabe-Nr.]	Ja	Nein

Wenn ja, welche?

Chemotherapie [Zyklus-/ Gabe- Nr.]	Art der Blutkom- ponente	Anzahl	Datum	Thrombozyten- bzw. Hämoglobin-Wert am Tag der Transfusion

Trink- und Sondennahrung

Hat der Patient Sonden- oder Trinknahrung bzw. parenterale Ernährung erhalten?

Chemotherapie [Zyklus-/ Gabe-Nr.]	Ja	Nein

Wenn ja, welche?

Chemotherapie [Zyklus-/ Gabe- Nr.]	Handelsname	Volumen	Anzahl	Indikation	Von	bis

Diagnostische Maßnahmen

Wurden weitere diagnostische Maßnahmen durchgeführt?

Chemotherapie [Zyklus-/ Gabe-Nr.]	Ja	Nein

Welche weiteren diagnostischen Maßnahmen wurden wegen CIAE durchgeführt?

Chemotherapie [Zyklus-/ Gabe-Nr.]	Diagnostische Maßnahmen	Anzahl	Indikation
	Bronchoskopie		
	ÖGD/ Endoskopie		
	EKG		
	Röntgen		
	Ultraschall		
	PET		
	CT		
	HR-CT		
	Lungenfunktion		
	Sehtest		
	Hörtest		
	BAL		
	Wundabstrich		
	Liquorkultur		
	Kultur aus Kathetermaterial		
	Urin		
	Stuhl		
	Blutkultur		
Sputum			
Sonstiges:			

Sonstige Maßnahmen

Hat der Patient sonstige Maßnahmen wegen CIAE erhalten?

Chemotherapie [Zyklus-/ Gabe-Nr.]	Ja	Nein

Wenn ja, welche Art von Behandlung und wie oft?

Chemotherapie [Zyklus-/ Gabe-Nr.]	Maßnahme	Indikation für die Maßnahme	Anzahl
	Konsil		
	Dialyse		
	Sonstigese		

Verordnung auf Rezept

Hat der Patient Medikamente auf Rezept verordnet bekommen?

Chemotherapie [Zyklus-/ Gabe-Nr.]	Ja	Nein

Wenn ja, bitte spezifizieren:

Chemotherapie [Zyklus-/ Gabe-Nr]	Wirkstoff oder Handlesname	Stärke	Darreichungs- form	Tagesdosis	Packungs- größe	Indikation

Ambulante und teilstationäre Behandlung aufgrund von CIAE

Wurde der Patient wegen CIAE ambulant/teilstationär aufgenommen?

Chemotherapie [Zyklus-/ Gabe-Nr.]	Ja	Nein

Wenn ja, bitte spezifizieren:

Chemotherapie [Zyklus-/ Gabe-Nr.]	Grund für die Aufnahme	Datum	Ambulant/ teilstationär

Art der Zuweisung

Chemotherapie [Zyklus-/ Gabe-Nr.]	Grund für die Zuweisung	Art der Zuweisung
		<input type="checkbox"/> Krankenwagen <input type="checkbox"/> Notarzt <input type="checkbox"/> Patient selbst <input type="checkbox"/> k.A.

Therapie von Nebenwirkungen

Hat der Patient während des Aufenthalts Medikamente zur Therapie von Nebenwirkungen erhalten (ohne Medikation der Begleiterkrankungen / Dauermedikation)?

Chemotherapie [Zyklus-/ Gabe-Nr.]	Ja	Nein

Wenn ja, bitte spezifizieren?

Chemotherapie [Zyklus-/ Gabe-Nr.]	Indikation	Wirkstoff oder Handelsname	Stärke	Dosierung	Applikationsform	Datum
1						
2						

Transfusionen

Hat der Patient Transfusionen erhalten (EKs, TKs, GFP)?

Chemotherapie [Zyklus-/ Gabe-Nr.]	Ja	Nein

Wenn ja, welche?

Chemotherapie	Art der Blutkom-	Anzahl	Datum	Thrombozyten- bzw.

Trink- und Sondennahrung

Hat der Patient Sonden- oder Trinknahrung bzw. parenterale Ernährung erhalten?

Chemotherapie [Zyklus-/ Gabe-Nr.]	Ja	Nein

Wenn ja, welche?

Chemotherapie [Zyklus-/ Gabe- Nr.]	Handelsname	Volumen	Anzahl	Indikation	Datum

Diagnostische Maßnahmen

Wurden diagnostische Maßnahmen wegen CIAE durchgeführt?

Chemotherapie [Zyklus-/ Gabe-Nr.]	Ja	Nein

Wenn ja, welche?

Chemotherapie [Zyklus-/ Gabe-Nr.]	Diagnostische Maßnahmen	Anzahl	Indikation
	Bronchoskopie		
	ÖGD/ Endoskopie		
	EKG		
	Röntgen		
	Ultraschall		
	PET		
	CT		
	HR-CT		
	Lungenfunktion		
	Sehtest		
	Hörtest		
	BAL		
	Wundabstrich		
	Liquorkultur		
	Kultur aus Kathetermaterial		
	Urin		
	Stuhl		
	Blutkultur		
	Sputum		
Sonstiges:			

Sonstige Behandlungen

Welche weiteren diagnostischen Maßnahmen wurden wegen CIAE durchgeführt?

Chemotherapie [Zyklus-/ Gabe-Nr.]	Ja	Nein

Wenn ja, welche Art von Behandlung und wie oft?

Chemotherapie [Zyklus-/ Gabe-Nr.]	Maßnahme	Indikation für die Maßnahme	Anzahl
	Konsil		
	Dialyse		
	Sonstigese		

Verordnung auf Rezept

Hat der Patient Medikamente auf Rezept verordnet bekommen?

Chemotherapie [Zyklus-/ Gabe-Nr.]	Ja	Nein

Wenn ja, welche?

Chemotherapie [Zyklus-/ Gabe-Nr.]	Wirkstoff oder Handlesna- me	Stärke	Darrei- chungs-form	Tages- dosis	Packungs- größe	Indikation

8.2 UE-Erfassungsbogen MAEGHIC-EI: Prospektives Patienteninterview

Abfrage unerwünschter Ereignisse (bitte in Patientenakte abheften!)

Datum: _____ Patient stellt sich heute zu Tag _____ Zyklus-Nr. _____ vor

Patientenkennung

ECOG Performance-Status:	0= uneingeschränkte Aktivität	1= Einschränkung bei körperlicher Anstrengung	2= < 50% der Zeit im Bett	3= >50% der Zeit ans Bett gebunden	4= Bettlägig
---------------------------------	-------------------------------	---	---------------------------	------------------------------------	--------------

Sind folgende Probleme seit der letzten Chemotherapie neu aufgetreten?

NCI-Toxizitätskriterien: (höchste Toxizität bewerten und im Feld ankreuzen)							1	2	3	4	5	
UE-Nr.	UE	Grad 0	Grad 1	Grad 2	Grad 3	Grad 4	CTx-bedingt?*					
							Ja	Nein			
1	Fatigue/Asthenie/Lethargie	Nein	Leicht ausgeprägt	Mäßiggrad. ausgeprägt	Stark ausgeprägt	Sehr stark beeinträchtigend						
2	Fieber: nicht infektiös (FUO)	Nein	38– 39,0° C	39,0 – 40,0°C	> 40°C für < 24h	> 40°C für > 24h Fieber						
3	Infektion	Nein	_____	Lokal begr., lokale Intervention/ p.o. Therapie	Schwerer Infekt, i.v. Therapie	Lebensbedrohlich, z.B. Sepsis						
4	Blutungen	Nein	Nicht interventionsbedürftig	Symptomatische Therapie, medizinische Intervention	Transfusion, med. Interventionen	Lebensbedrohlich						
5	Übelkeit (an Tag 1 bis 5)	Nein	normale Nahrungsaufnahme möglich	Verm. Nahrungsaufnahme, ohne signif. Gewichtsverl., Dehydrat., Malnutrition, i.v. Flüssigkeit < 24h	ungenügende Nahrungsaufnahme (Flüssigkeit, Ernährung i.v./ Sonde > 24h)	Lebensbedrohlich						
6	Übelkeit (nach Tag 5)	Nein	normale Nahrungsaufnahme möglich	Verm. Nahrungsaufnahme, ohne signif. Gewichtsverl., Dehydrat., Malnutrition, i.v. Flüssigkeit < 24h	ungenügende Nahrungsaufnahme (Flüssigkeit, Ernährung i.v./ Sonde > 24h)	Lebensbedrohlich						
7	Erbrechen (an Tag 1 bis 5)	Nein	1x/d	2-5x/d	>6x/d, i.v. Flüssigkeit, TPN	Lebensbedrohlich						
8	Erbrechen (nach Tag 5)	Nein	1x/d	2-5x/d	>6x/d, i.v. Flüssigkeit, TPN	Lebensbedrohlich						
9	Stomatitis	Nein	Minimale Symptome, Schmerzlose Erosionen	Schmerzhafte Ulzera, schlucken möglich (modifizierte Diät)	Schmerzhafte Ulzera, Flüssigk./ Nahrungszufuhr nicht ausreichend	Lebensbedrohlich						
10	Mucosaschäden des GI-Traktes	Nein	Minimale Beschwerden bzw. asymptomatisch, keine Intervention	Blut/ Scheim im Stuhl, GI-Funktion eingeschränkt, med. Intervention notw.	Stark eingeschr. GI-Funkt., Stuhlinkontinenz	Perforation						
11	Obstipation / Ileus	Nein	Interm. Sympt. (Laxantiengebrauch)	Permanente Beschw. u. Laxantiengebr.	Ausgep. Beschwerden, Subileus	Ileus						
12	Diarrhoe	Nein	<4x /Tag	>4-6 x/Tag, i.v. Flüssigk.	>7 x/Tag, i.v. Inkontinenz	Lebensbedrohlich, z.B. blutige Diarrhoe						
13	Dyspnoe	Nein	Belastungsdyspnoe (kann eine Treppe laufen)	Belastungsdyspnoe (Treppe ohne Pause nicht möglich)	Dyspnoe bei alltäglichen Aktivitäten	Ruhedyspnoe, künstl. Beatmung						

14	zentrale Neuropathie (Visus/ Gehör)	Keine Änderungen	Asymptom.	Geringe Beeinträchtigung, Tinnitus	Ausgepr. Beeinträchtigung	Irrev. (Taubheit, Erblindung)					
15	Neuropathie, Sensorium	Unverändert	Verschl. der tiefen Sehnenreflexe, Parästhesien ohne Funktionseinbuße	Funktionsbeeinträchtigt. Parästhesien, keine Störungen der Alltagsaktivitäten	Ausgepr. Parästhesien u. Funktionsverlust	Funktionsverlust bis zur Behinderung					
16	Schwindel	Unverändert	Bei Kopfbewegungen	Eingeschränkter Gleichgewichtssinn	Einschränkung der Alltagsroutine	Einschränkung bis zur Behinderung					

* Kausalzusammenhang zw. UE und Chemotherapie: 1=gesichert, 2=wahrscheinl., 3=möglich, 4=unwahrscheinl., 5= keiner

NCI-Toxizitätskriterien: (höchste Toxizität bewerten und im Feld ankreuzen)

UE-Nr.	UE	Grad 0	Grad 1	Grad 2	Grad 3	Grad 4	CTx-bedingt?*							
							1	2	3	4	5			
17	Haut (nicht allergisch)	Unverändert	Gestreute makulopapul. Eruption, asympt. Erythem	Gestreute makulopapul. Eruption/ Erythem < 50% KOF, Pruritus	General. makulopapul., vesik. Veränderungen, Pruritus	Exfol. Dermatitis, ulz. Dermatitis								
18	Allergie/ Anaphylaxie	Nein	Schüttelfrost, T<38°C	Urtikaria, Schüttelfrost, T>38°C	Serumkrankheit, i.v. Therapie	Anaphylakt. Reaktion								
19	Phlebitis/ Thrombose/ Lungenembolie	Nein	---	oberflächl. Phlebitis, TVT, kardiale Thrombose, keine med. Intervention	tiefe Phlebitis, TVT, kardiale Thrombose, med. Intervention	Lungenembolie								
20	Ödeme	Nein	nur abendl. Auftreten	ganztäg. Auftreten (Keine Therapie notwendig)	ganztags (Therapie notw.)	general. Anasarca								
21	Diabetische Entgleisung	Nein	Asympt., keine Therapie notw.	Diät. Maßnahmen, orale Therapie	Insulin indiziert	Komplikationen: Ketoazidose								

Ergebnis der Kontrolluntersuchung beim Hausarzt (Nadir-Werte): Bitte UNTERSUCHUNGSDATUM angeben!

22	Hämoglobin (g/dl)	w ≥ 12 m ≥ 14	10,0 - normal	8,0 - 10,0	6,5 - 7,9	< 6,5						
23	Leukozyten (x 10 ⁹ /l)	≥ 4,0	3,0 - 3,9	2,0 - 2,9	1,0 - 1,9	< 1,0						
24	Neutrophile (x 10 ⁹ /l)	≥ 2,0	1,9-1,5	1,5-1,0	1,0-0,5	< 0,5						
25	Thrombozyten (x 10 ⁹ /l)	≥ 150,0	75,0 - normal	50,0 - 74,9	25,0 - 49,9	< 25,0						

Aus Patientenakte: Wenn Patient seit der letzten Chemotherapie stationär war! Bitte UNTERSUCHUNGSDATUM angeben!

26	Herzfunktion	Unauffällig	Asymptomatisch, Abfall der LVEF< 20%	Asymptomatisch, Abfall der LVEF>20%	Symptomatisch, auf Therapie ansprechend	Symptomatisch, therapie-refraktär						
27	Kreatinin	0,5-1,2	1,2-1,8 (mg/dl)	1,9-3,6 (mg/dl)	3,7-7,2 (mg/dl)	> 7,2 (mg/dl)						
28	Hyponatriämie	150-135	135-130 mmol/l	130-126 mmol/l	125-121 mmol/l	≤ 120 mmol/l						
29	Hypokaliämie	3,5-5	3,5-3,0 mmol/l		< 3,0-2,5 mmol/l	< 2,5 mmol/l						
30	Hyperkaliämie	3,5-5	5,0-5,5 mmol/l	5,5-6,0 mmol/l	6,0-7,0 mmol/l	> 7,0 mmol/l						
31	Bilirubin (ges.)	<1,2	1,3-1,8 mg/dl	1,9-3,6 mg/dl	3,7-12,0 mg/dl	> 12,0 mg/dl						
32	AST bzw. SGOT (U/l)	w< 35 m < 50	W< 87,5 ; M< 125	W: 87,5-175; M:125-250	W:175-700; M:250-1000	W > 700 ; M > 1000						
33	ALAT bzw. SGPT (U/l)	w < 35 m < 50	W< 87,5 ; M< 125	W: 87,5-175; M:125-250	W:175-700; M:250-1000	W > 700 ; M > 1000						
34	Sonstige _____, Grad:											
35	Sonstige _____, Grad:											

* Kausalzusammenhang zw. UE und Chemotherapie: 1=gesichert, 2=wahrscheinl., 3=möglich, 4=unwahrscheinl., 5= keiner

» Kam es zu Rehospitalisierungen aufgrund von Nebenwirkungen?

Nein Ja, von _____ bis _____

» Welche Nebenwirkung(en) war(en) die Ursache der Rehospitalisierung? UE- Nr. _____

» In welches Krankenhaus wurde der Patient eingewiesen? Name der Klinik: _____

» Liegt beim Patienten eine besondere Infektprädisposition z.B. durch Katheter, Endoprothesen, Zugänge, Tumorstenosen vor?

Nein Ja, _____

Bitte erinnern Sie den Patienten an das Ausfüllen des Tagebuchs und die nächste Blutbildkontrolle beim Hausarzt (Erinnerungskarte)!

Abfrage durchgeführt von _____

9 Lebenslauf

Bernadette Johanna Lucia Paeßens

Nationalität Deutsch

Familienstand ledig

Berufserfahrung

- Seit 04 2007 **Klinikum rechts der Isar der TU München
Krankenhausapotheke**
Abteilung für patientenorientierte Pharmazie, Bereich Arzneimittel-
information und pharmakoökonomische Beratung
- 04 2004 - 04 2007 **Klinikum der Universität München
Abteilung für Hämotherapie (Transfusionsmedizin und
Hämostaseologie)
Klinikum rechts der Isar der TU München
Krankenhausapotheke**
Wissenschaftliche Tätigkeit im Rahmen der Promotion, Studien-
betreuung
- 01 - 03 2004 **Klinikum rechts der Isar der TU München
Krankenhausapotheke**
Abteilung für patientenorientierte Pharmazie, Bereich Arzneimittel-
information und pharmakoökonomische Beratung
- 08 – 12 2003 **Apotheke im Lyzeum, Kempten**
Tätigkeit als Offizinapothekerin
- 11 2002 - 04 2003 **Charlotten Apotheke, Stuttgart**
Praktikum in der Offizinapothekerin
- 05 – 10 2002 **University of Florida, Shands Hospital, Gainesville**
Praktikum (Drug Information and Pharmacy Resource Center)

Ausbildung

- Seit 2004 Weiterbildung zum Fachapotheker für Klinische Pharmazie
Klinikum rechts der Isar der TU München
Krankenhausapotheke
- 2004 - 2007 Promotion zum Erwerb des Doktorgrades der Humanbiologie,
Klinikum der Universität München, Abteilung für Hämotherapie
(Transfusionsmedizin und Hämostaseologie)
- 1998 - 2003 Studium der Pharmazie, Julius-Maximilians-Universität Würzburg,
Approbation 07/ 2003
- 1988 - 1997 Carl-von-Linde Gymnasium Kempten, Abitur

