

Aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik III
Klinik der Ludwig-Maximilians-Universität München
Vorstand: Prof. Dr. Dr. Michael von Bergwelt-Baildon

Infektiöse Komplikationen nach autologer Stammzelltransplantation

Dissertation

zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin

an der Medizinischen Fakultät der

Ludwig-Maximilians-Universität München

vorgelegt von

Svenja Grünbacher

aus

Dachau

2022

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatterin:	Prof. Dr. Christina Rieger
Mitberichterstatter:	Prof. Dr. Michael Albert PD Dr. Irmgard Bumeder Prof. Dr. Rudolf Pihusch
Mitbetreuung durch die promovierte Mitarbeiterin:	Dr. Heidi Horns
Dekan:	Prof. Dr. med. Thomas Gudermann
Tag der mündlichen Prüfung:	20.01.2022

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	V
Tabellenverzeichnis.....	VII
Abbildungsverzeichnis	VIII
1 Einleitung	9
1.1 Stammzelltransplantation	9
1.1.1 Autologe Stammzelltransplantation	9
1.2 Komplikationen der autologen Stammzelltransplantation	13
1.2.1 Infektionen	13
2 Zielsetzung	15
3 Patienten und Methoden.....	17
3.1 Studiendesign.....	17
3.2 Datenquelle	17
3.3 Definition der Parameter	18
3.4 Ausgeschlossene Fälle	21
3.5 Statistische Auswertung	22
4 Ergebnisse	24
4.1 Gesamtkollektiv.....	24
4.2 Einmalig transplantierte Patienten.....	25
4.2.1 Demografische Informationen.....	25
4.2.2 Infektionen	26
4.3 Mehrfach transplantierte Patienten.....	30
4.3.1 Infektionen nach der ersten Transplantation	31
4.3.2 Infektionen nach der zweiten Transplantation	34
4.4 Vergleich der Infektionen nach erster und zweiter Transplantation.....	38
5 Diskussion	41

5.1	Diskussion der Methoden	41
5.1.1	Studiendesign	41
5.1.2	Datenquelle.....	41
5.1.3	Definition der Parameter	42
5.1.4	Ausgeschlossene Fälle.....	43
5.1.5	Statistische Auswertung	43
5.2	Diskussion der Ergebnisse.....	44
5.2.1	Patientenkollektiv	44
5.2.2	Infektionen bei einmalig transplantierten Patienten.....	44
5.2.3	Infektionen bei mehrfach transplantierten Patienten.....	48
5.2.4	Vergleich der Infektionen nach erster und zweiter Transplantation	50
6	Zusammenfassung.....	52
	Literaturverzeichnis.....	54
	Anhang	60
	Danksagung.....	61
	Lebenslauf.....	Fehler! Textmarke nicht definiert.
	Eidesstattliche Versicherung	62

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AGIHO	Arbeitsgemeinschaft Infektionen der DGHO
AK	Antikörper
AML	Akute myeloische Leukämie
ASZT	autologe Stammzelltransplantation
AZ	Allgemeinzustand
BK	Blutkultur
BSI	Blutstrominfektion Englisch: Blood Stream Infection
CML	Chronische myeloische Leukämie
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group Score
E. coli	Escheria coli
FUO	Fieber unklarer Genese Englisch: Fever of Unknown Origin
G-CSF	Granulozyten-Kolonie Stimulierender Faktor Englisch: Granulocyte-Colony Stimulating Factor
GN	Gram-Negativ
GP	Gram-Positiv
GvHD	Graft-versus-Host Erkrankung Englisch: Graft-versus-Host Disease
HDChT	Hochdosischemotherapie
HLA	Humanes Leukozyten Antigen
ID	Identifikation
IDSA	Infectious Disease Society of America
IMWG	International Myeloma Working Group
ISS	International Staging System
KG	Körpergewicht

KM	Knochenmark
LJ	Lebensjahr
Max.	maximal
MGUS	Monoklonale Gammopathie unklarer Signifikanz
Min.	minimal
MM	Multiples Myelom
MR	multiresistent
s. c.	subkutan
SD	Standardabweichung
SMM	Smouldering (schwelendes) Myelom
SPSS	Statistical Package for the Social Sciences
STIKO	Ständige Impfkommission des Robert-Koch-Instituts
SZT	Stammzelltransplantation
Tx	Transplantation
u. a.	unter anderem
V. a.	Verdacht auf
VGPR	Very Good Partial Remission
VOD	Veno-Occlusive-Disease
Z. n.	Zustand nach
ZNS	Zentrales Nervensystem
ZVK	Zentraler Venenkatheter

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 Gesamtkollektiv: Eigenschaften.....	24
Tabelle 2 Einmalig transplantierte Patienten: Eigenschaften.....	25
Tabelle 3 Einmalig transplantierte Patienten: Inzidenz BSI und Erregerspektrum	26
Tabelle 4 Einmalig transplantierte Patienten: Erregerspektrum	29
Tabelle 5 Mehrfach transplantierte Patienten: Eigenschaften.....	30
Tabelle 6 Mehrfach transplantierte Patienten – Erste Tx: Inzidenz BSI und Erregerspektrum	31
Tabelle 7 Mehrfach transplantierte Patienten – Erste Tx: Erregerspektrum	34
Tabelle 8 Mehrfach transplantierte Patienten – Zweite Tx: Inzidenz BSI und Erregerspektrum	35
Tabelle 9 Mehrfach transplantierte Patienten – Zweite Tx: Erregerspektrum	37
Tabelle 10 Mehrfach transplantierte Patienten: Erreger bei erster und zweiter Tx.....	38
Tabelle 11 Mehrfach transplantierte Patienten: Kreuztabelle zu McNemar-Test.....	39
Tabelle 12 Vergleich erste und zweite Transplantation bei Erregernachweis in beiden Tx	40

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 Patientenauswahl.....	18
Abbildung 2 Einmalig transplantierte Patienten: Inzidenz BSI	26
Abbildung 3 Einmalig transplantierte Patienten: Erregerspektrum	27
Abbildung 4 Einmalig transplantierte Patienten: Erregerspektrum bei BSI	28
Abbildung 5 Mehrfach transplantierte Patienten – Erste Tx: Inzidenz BSI.....	31
Abbildung 6 Mehrfach transplantierte Patienten – Erste Tx: Erregerspektrum.....	32
Abbildung 7 Mehrfach transplantierte Patienten – Erste Tx: Erregerspektrum bei BSI.....	33
Abbildung 8 Mehrfach transplantierte Patienten – Zweite Tx: Inzidenz BSI.....	35
Abbildung 9 Mehrfach transplantierte Patienten – Zweite Tx: Erregerspektrum.....	36
Abbildung 10 Mehrfach transplantierte Patienten – Zweite Tx: Erregerspektrum bei BSI.....	36

1 Einleitung

Der demografische Wandel führt auch in Deutschland zu einer stetigen Zunahme an Krebserkrankungen, da für die meisten dieser Pathologien eine Korrelation zwischen Auftretungswahrscheinlichkeit und Lebensalter besteht¹. Trotz dieser Inzidenzsteigerung ist der Anteil der Krebserkrankungen an allen Todesursachen in der Bundesrepublik seit Jahren konstant. So haben sich die Überlebensaussichten für onkologische Patienten¹ bezüglich der meisten Diagnosen stetig erhöht². Einen wesentlichen Anteil an diesem Erfolg hat die Etablierung neuer Therapieformen. In Bezug auf hämatologische und lymphatische Erkrankungen war ein Meilenstein des Fortschrittes die Möglichkeit zur Transplantation pluripotenter, hämatopoetischer Stammzellen. Die Entwicklung dieser Methode in den späten 1960er Jahren - zunächst im Rahmen von Knochenmarktransplantationen - ermöglichte den Einsatz maximal hoch dosierter Chemotherapeutika und erlaubte so erstmals myeloablative Therapien im Kampf gegen maligne entartete Zellen^{3,4}. Inzwischen ist häufig keine Entnahme von Knochenmark (KM) mehr nötig, sondern die benötigten Stammzellen können mittels minimal invasiver Maßnahmen aus dem peripheren Blut gewonnen werden⁵. Die Stammzelltransplantation (SZT) hat sich somit von einem hochrisikobehafteten Verfahren, das nur in therapeutisch aussichtslosen Situationen eingesetzt wurde, zu einer Therapieoption gewandelt, die essentiell für die Behandlung diverser hämatologischer Erkrankungen ist³.

1.1 Stammzelltransplantation

2014 erreichte die Anzahl hämatopoetischer Stammzelltransplantationen in Europa einen neuen Höchststand. Insgesamt wurden 40 829 Transplantationen durchgeführt. Davon 20 704 (57%) autolog und 15 765 (43%) allogene⁶. Im Folgenden soll, entsprechend der Zielsetzung der Arbeit, der Schwerpunkt auf der autologen Transplantation liegen.

1.1.1 Autologe Stammzelltransplantation

Unter einer autologen Stammzelltransplantation (ASZT) wird die Übertragung von pluripotenten, hämatopoetischen Stammzellen verstanden. Spender und Empfänger sind dabei identisch⁷. Dem Patienten werden also seine eigenen, zuvor im Rahmen der Apherese gesammelten Stammzellen zu einem späteren Zeitpunkt wieder transfundiert.

¹ Aus Gründen der Lesbarkeit wurde in diesem Text die männliche Form gewählt, die Angaben beziehen sich jedoch immer auf Angehörige aller Geschlechter.

Zu Beginn des Beobachtungszeitraums 2006 wurden in Deutschland 2605 solcher autologen Ersttransplantationen durchgeführt. Im Jahr 2016, also am Ende des Beobachtungszeitraums, waren es bereits 3381⁸.

1.1.1.1 Indikation

Die ASZT stellt eine Therapieoption bei lymphoproliferativen Erkrankungen, soliden Tumoren, Leukämien (v.a. AML) und Autoimmunerkrankungen dar⁹. In mehr als 50% der Fälle ist das Multiple Myelom (MM) Grundlage der Indikationsstellung zur ASZT. In absteigender Häufigkeit folgen weitere Non-Hodgkin-Lymphome, Morbus Hodgkin und aus dem Spektrum der soliden Tumore die Keimzelltumoren⁸.

Multiples Myelom

Aufgrund der Häufigkeit des MM im Vergleich zu den übrigen Erkrankungen soll hier kurz auf dessen Epidemiologie, Klinik und Therapie eingegangen werden:

Das MM gehört zur Gruppe der niedrigmalignen B-Zell Non-Hodgkin Lymphome und stellt die zweihäufigste hämatologische Neoplasie in Deutschland dar¹⁰. Die Inzidenz liegt derzeit bei 6,6 pro 100 000 Einwohnern¹¹. Männer sind dabei häufiger betroffen als Frauen¹². Klinisch äußert sich das MM oft unspezifisch: Patienten berichten über Allgemeinsymptome wie Müdigkeit, Appetitlosigkeit, Schwächegefühl und beschreiben darüber hinaus zum Teil eine B-Symptomatik sowie häufige Infekte^{13, 14, 15}. Etwas spezifischer ist das Auftreten von Knochenschmerzen und Spontanfrakturen, die auf eine Überaktivität der Osteoklasten zurückzuführen sind, sowie eine erhöhte Blutungsneigung bei fortgeschrittener Verdrängung des KM^{16, 17}. Ergänzend kann eine ausgeprägte Nierenfunktionsstörung vorliegen, die als prognostisch schlecht zu werten ist¹⁰. Es gibt jedoch auch Patienten, die sich mit atypischen Symptomen wie Neuropathie, Hyperviskositätssyndrom oder Koagulopathien präsentieren¹⁸. In 25% der Fälle ist die Erkrankung jedoch bei Diagnosestellung asymptomatisch¹⁹. Diese erfolgt grundsätzlich anhand der 2014 durch die International Myeloma Working Group (IMWG) aktualisierten SLiM-CRAB Kriterien²⁰.

Die *Monoklonale Gammopathie unklarer Signifikanz* (MGUS) gilt als Präkanzerose des MM²¹. Dabei besteht eine diffus im Knochenmark auftretende monoklonale Vermehrung von Plasmazellen, wobei der Anteil der Zellen im KM unter 10% liegt^{20, 22}. Im Großteil der Fälle produzieren diese funktionslose Antikörper (AK), bei einer selteneren Variante werden lediglich die Leichtketten der AK gebildet (Bence-Jones-Proteine). Klinisch sind MGUS Patienten häufig asymptomatisch und benötigen keine Therapie, sofern als Ursache andere

lymphoproliferative Erkrankungen (z. B. CML, follikuläres Lymphom) ausgeschlossen wurden²³. Es können dennoch Komplikationen wie Frakturen, Osteoporose, Nierenerkrankungen und Infektionen auftreten²⁴. Regelmäßige Kontrollen sind zudem notwendig, um einen etwaigen Progress in ein MM oder eine andere myeloproliferative Erkrankung frühzeitig zu erkennen. Das Risiko dafür liegt, bezogen auf das MM, bei 1-1,5% pro Jahr¹⁰.

Das Smouldering Myeloma (SMM) bildet die Stufe zwischen MGUS und MM. Es liegen noch keine Endorganschäden wie bei einem MM vor, jedoch beträgt der Anteil der Plasmazellen im KM bereits mehr als 10%²⁵. Das Risiko eines Progress in ein MM ist daher höher als bei einer MGUS (10% pro Jahr innerhalb der ersten fünf Jahre), weshalb alle 6-12 Monate Verlaufskontrollen erfolgen sollten, um im Fall eines Fortschreitens der Erkrankung frühzeitig intervenieren zu können²⁶.

Darüber hinaus existieren Sonderformen des MM zu denen u.a. das Plasmozytom, das POEMS-Syndrom (Akronym für Polyneuropathie, Organomegalie, Endokrinopathie, Monoklonale Gammopathie, Hautveränderungen (engl. skin lesion)) und die Plasmazell-Leukämie gezählt werden^{27,28}.

Zur Therapie eines MM haben sich folgenden Therapieschemata etabliert: die Erstlinientherapie besteht in der Regel aus einer Induktionstherapie mit Dexamethason oder Vincristin plus Dexamethason oder Thalidomid plus Dexamethason^{14,29}. Anschließend wird die Konsolidierungstherapie mittels der eingangs genannten Hochdosis-Chemotherapie (HDChT) mit anschließender ASZT durchgeführt^{14,30,31}. Als Erhaltungstherapie wird die Einnahme des Immunmodulators Lenalidomid empfohlen³². Patienten, bei denen die Durchführung einer HDChT/ ASZT nicht möglich ist (Beurteilung des Allgemeinzustandes anhand der ECOG-Kriterien³³; Berücksichtigung von Komorbiditäten und biologischem Alter³⁴) werden mittels klassischer Chemotherapie (z. B. mit Melphalan), Dexamethason und/ oder Immunmodulatoren (z. B. Thalidomid) behandelt¹⁹. In seltenen Fällen kann auch eine allogene Stammzelltransplantation erfolgen. Dabei erhofft man sich vor allem den immunologischen Graft-versus-Myeloma-Effekt. Aufgrund der höheren Mortalität ist diese Therapie bisher jedoch nur für Patienten mit Frührezidiv nach autologer Transplantation empfohlen, sowie bei Patienten mit progredienter Erkrankung nach Erstlinientherapie mit Hochrisikokonstellation^{30,35}. Viel diskutiert ist derzeit auch die Durchführung einer zweiten ASZT bei Auftreten eines Rückfalls des MM. Der IMWG zufolge sollte diese nur in Erwägung gezogen werden, falls die initiale Remissionsdauer im Anschluss an die erste ASZT länger als 18 Monate angehalten

hat. Hagen et al merkten dazu jedoch kritisch an, dass die Umsetzung dieser Empfehlung aktuell von Zentrum zu Zentrum sehr unterschiedlich umgesetzt wird ³⁶.

Sowohl infolge einer MGUS, eines MM oder eines B-Zell-Lymphoms ist das konsekutive Auftreten einer AL-Amyloidose möglich. Auch diese kann, neben anderen Optionen, mit einer HDChT/ ASZT therapiert werden. Vorrangiges Ziel dabei ist die Vermeidung weiterer Amyloid Ablagerungen ³⁷.

1.1.1.2 Durchführung

Ziel der ASZT ist die Ermöglichung der vorausgehenden HDChT ^{38, 39}. Diese ist nötig, um maligne entartete Zellen in größtmöglicher Anzahl abtöten zu können. In der Folge kommt es, abhängig von der Wahl des Chemotherapie-Regimes, zu einer ausgeprägten Myelosuppression bis hin zu Myeloablation. Durch die Retransfusion der Stammzellen wird eine Neubesiedelung des KM mit pluripotenten Zellen ermöglicht, die eine Regeneration der Blutzellreihen gewährleistet und somit die dosislimitierende Myelotoxizität der Chemotherapie kompensiert ³⁴.

Folgende Schritte sind durch Durchführung nötig: Durch die subkutane (s. c.) Injektion von G-CSF (Growth-hormon - Colony stimulating factor), einem Wachstumshormon, wird die Bildung von Stammzellen im KM angeregt ⁴⁰. Sie sind in der Folge so zahlreich vorhanden, dass sie ins periphere Blut ausgeschwemmt werden noch bevor eine Festlegung auf eine Blutzellreihe erfolgt ³⁴. Diese Phase wird als Mobilisation bezeichnet und dauert in etwa eine Woche. Sie ermöglicht die anschließende Entnahme und Sammlung der Stammzellen über eine periphere Apherese. Der nächste Schritt, der auch mit größerer zeitlicher Verzögerung stattfinden kann (die gewonnenen Stammzellen können kryokonserviert werden), besteht in der Verabreichung der HDChT. Medikament der Wahl ist im Falle eines MM Melphalan, das der Patient an zwei aufeinander folgenden Tagen erhält. Je nach Grunderkrankung kommen andere myelotoxische Substanzen zum Einsatz. Nach einem Tag Pause, an dem die zytotoxische Wirkung der HDChT abklingen kann, erfolgt die ASZT, d. h. die Retransfusion der zuvor gewonnen, pluripotenten Stammzellen. Abhängig von der Diagnose und dem gewählten Therapieschemata schließt sich gegebenenfalls eine Erhaltungstherapie mit Immunmodulatoren (z. B. Lenalidomid, Bortezomib) an ⁴⁰.

1.2 Komplikationen der autologen Stammzelltransplantation

Im Allgemeinen liegt die therapieassoziierte Mortalität bei 1-5%, abhängig von den Komorbiditäten und dem Alter des Patienten, sowie dem Stadium der Erkrankung und der Erfahrung des Zentrums, in dem die Therapie durchgeführt wird ⁴¹.

Darüber hinaus lassen sich die Komplikationen in solche aufteilen, die akut auftreten und solche, die entweder chronisch persistieren oder erst Jahre später relevant werden. Letztere sind besonders im Hinblick auf Maßnahmen der Nachsorge wichtig. Sie umfassen das Entstehen von Sekundärmalignomen nach HDChT mit Alkylantien (u.a. Melphalan, Cyclophosphamid) und die Dysfunktion des Immunsystems. Diesbezüglich ist eine eventuell notwendige (Re)Immunsierung des Patienten anhand aktueller Leitlinien zu Impfungen bei onkologischen Patienten zu beachten, sowie eine eventuell ebenfalls nötige (Re)Immunsierung enger Kontaktpersonen des Patienten gemäß STIKO-Empfehlungen ⁴². Außerdem ist die Entwicklung endokriner Störungen (u.a. Schilddrüse, Ovarien/Testes) möglich ⁴¹. Akute Komplikationen sind fast ausschließlich Folgen der therapieassoziierten Toxizität („therapy related toxicity“) ³⁴. Dazu zählen die, therapeutisch gewünschte, KM-Aplasie, aber auch die Auswirkungen der HDChT auf andere Organsysteme: Sehr häufig kommt es durch die Mukosaschädigung zu (oropharyngealer) Mukositis, Gastroenteritiden und Diarrhoen ⁴³. Je nach verwendeten Chemotherapeutika können weitere medikamentenspezifische Nebenwirkungen auftreten. Darüber hinaus tritt in sehr seltenen Fällen ein Transplantatversagen auf. In der Regel ist dies auf eine zu intensive Vorbehandlung u. a. mit myelotoxischen Medikamenten oder eine Virusinfektion zurückzuführen ³⁴.

1.2.1 Infektionen

In mehr als 60% der Fälle treten im Zusammenhang mit einer ASZT Infektionen auf ^{44, 45}. Diese sind somit die häufigste Komplikation der Therapie und tragen wesentlich zur Mortalität bei ⁴⁶.

Dabei stellt die Grunderkrankung, aufgrund derer HDChT und ASZT durchgeführt werden, bereits selbst einen Risikofaktor dar, da die meisten dieser Erkrankungen per se bereits mit einer Immunschwäche einhergehen ^{47, 48, 49}. Großen Einfluss haben darüber hinaus die folgenden drei Risikofaktoren, die als Konsequenz der HDChT auftreten: Neutropenie, Mukositis und Lage eines ZVK ⁵⁰. Die durch Myeloablation entstehende Neutropenie ist vor allem ab einer Zellzahl unter 500/ μ L (= severe neutropenia) mit einer erhöhten Infektionsrate assoziiert ⁵¹. Dieses Risiko nimmt weiter zu, sobald die Neutropenie sieben Tage oder länger besteht ⁵².

Eine chemotherapie-bedingt entstandene orale oder gastrointestinale Mukositis begünstigt zudem das Eindringen von Erregern durch die geschädigte Schleimhautbarriere⁵³. Ein weiteres Risiko in diesem Zusammenhang bildet die Lage eines Zentralvenösen Zugangs (ZVK), der für das Verabreichen von HDChT, sowie für die Stammzellretransfusion genutzt wird. Auch hierüber können Krankheitserreger leichter in den Körper gelangen. Weitere Risikofaktoren für das Auftreten von Infektion sind darüber hinaus: Ein höheres Lebensalter (> 60. LJ), die Intensität der Vortherapie, Chemotherapie bedingte Defekte der Zellen des Immunsystems (T-Zell, B-Zellen, Granulozyten), Hautläsionen im allgemeinen, vorangegangene invasive Infektionen und diverse Komorbiditäten^{44, 54}.

Außerdem wurden speziell für das Auftreten einer Bakteriämie in den letzten Jahren folgende Risikofaktoren identifiziert: Zum einen ein erhöhter β 2-Mikroglobulin-Wert zum Zeitpunkt der Diagnosestellung (> 3,5mg/ dL; dieser korreliert mit einem höheren Krankheitsstadium nach ISS-Klassifikation), sowie eine vorangegangene Therapie mit dem Proteasom-Inhibitor Bortezomib⁵².

2 Zielsetzung

Infektionen stellen einen Hauptrisikofaktor für Morbidität und Mortalität unmittelbar nach einer ASZT dar. Es ist daher essenziell, diese frühzeitig konsequent zu therapieren. Um dies zu ermöglichen bedarf es einer akkuraten Risikoeinschätzung bezüglich der Auftretungswahrscheinlichkeit einer Infektion bei einem Patienten ebenso wie Kenntnisse der aktuellen lokalen epidemiologischen Situation⁵⁵.

Leitlinien der Fachgesellschaften sowie die Abteilungen für Mikrobiologie der Kliniken versuchen dies zu gewährleisten, in dem sie kontinuierlich Literatur auswerten, weitere Daten sammeln und ihre Ergebnisse in Handlungsempfehlungen abbilden⁵⁶. Satlin et al haben jedoch bereits 2014 kritisch angemerkt, dass die Therapieempfehlungen für Patienten mit Fieber in Neutropenie der Infectious Disease Society of America (IDSA) auf randomisierten klinischen Studien beruhen, die bereits zehn Jahre zurückliegen⁵⁷. Auch in den Literaturangaben der Leitlinie „*Antimikrobielle Therapie infektiöser Komplikationen nach Hochdosistherapie und autologer Stammzelltransplantationen*“ der Arbeitsgemeinschaft Infektionen der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (AGIHO) finden sich in den Quellenangaben infektiologische Studien, die bis in das Jahr 1996 zurückreichen⁴⁴.

Die Frage, die sich nun aufdrängt bezieht sich also auf die Aktualität und den Umfang der zugrunde liegenden Daten: Während bis vor circa 10-15 Jahren die empirische Abdeckung Gram-Positiver Erreger (GP) im Mittelpunkt einer kalkulierten Antibiotikatherapie bei Patienten mit Fieber in Neutropenie und spezieller noch, bei Patienten mit Z. n. ASZT stand, wird in der Literatur der vergangenen Jahre zum Teil eine Verschiebung dieses Spektrums beschrieben. Zwar wird weiterhin über einen großen Anteil GP- Infektionen berichtet, jedoch auch eine Zunahme von Infektionen registriert, deren Ursache im Gram-Negativen (GN) Bereich liegen^{50,58,59}. Darüber hinaus nehmen weltweit die Resistenzen gegenüber Antibiotika zu, so dass auch eine erhöhte Inzidenz multiresistenter Erreger (MR) in Betracht gezogen werden muss^{57,60,61}.

Zusätzlich hat sich in den vergangenen Jahren ein modifiziertes Therapieschema in der Behandlung des MM etabliert. In vielen Fällen wird nicht mehr nur eine, sondern zwei HDChTs/ ASZTs durchgeführt. Im Rahmen der Leitlinien zur Therapie von Infektionen nach HDChT/ ASZT wird diese Besonderheit bisher nicht speziell berücksichtigt. Ein Blick in die Studienlage offenbart hier, dass die Auswertung infektiöser Komplikationen, sowohl in kleineren lokalen, aber auch in großangelegten internationalen Studien die Differenzierung des

auszuwertenden Patientenkontexts in ein- und mehrfachtransplantierte Patienten unterlässt. Eine gesonderte Begründung oder Erklärung in der Diskussion der betreffenden Arbeiten findet sich nicht^{50, 52, 62}. Sollten Patienten aufgrund ihrer Konstitution präferiert für eine einmalige- oder mehrfache Transplantation ausgewählt worden sein, könnte dies gegebenenfalls Auswirkungen auf ihre Suszeptibilität gegenüber Infektionen haben. Darüber hinaus wäre es denkbar, dass Patienten, die im Anschluss an die erste Transplantation eine infektiöse Komplikation entwickelten, im Rahmen der zweiten Transplantation ebenfalls anfälliger für das Auftreten dieser Komplikation und darüber hinaus vielleicht sogar besonders empfänglich für bereits zuvor aufgetretene Erreger sind. Sollte dies zutreffen, könnten durch geeignete Maßnahmen zur Prophylaxe und entsprechend angepasste kalkulierte Therapieschemata Mortalität und Morbidität infektiöser Komplikationen nach HDChT/ ASZT gesenkt werden.

Im Rahmen dieser Arbeit wurden daher die Daten eines Zeitraums von zehn Jahren einer großen deutschen Universitätsklinik ausgewertet. Ziel war dabei die Gewinnung von Informationen über die Entwicklung infektiöser Komplikationen nach HDChT/ ASZT. Folgende Fragen wurden dafür untersucht: Kam es zu einer Zu- oder Abnahme von Infektionen nach HDChT/ ASZT? Welche Erreger wiesen die größte Inzidenz auf? Gab es bezüglich der dominierenden Erreger eine Verschiebung des Spektrums vom GP in den GN Bereich? Lässt sich eine Zunahme an MR- Erregern in diesem Patientengut validieren?

Darüber hinaus sollten die auftretenden Infektionen von mehrfach transplantierten Patienten gesondert ausgewertet werden: Kann in dieser Kohorte eine Zu- oder Abnahme infektiöser Komplikationen über den genannten Zeitraum beobachtet werden? Wie entwickelte sich die Verteilung der dominierenden Erreger und kam es zu einem gehäuften Auftreten von MR- Erregern? Unterschied sich die Inzidenz infektiöser Komplikationen zwischen ein- und mehrfachtransplantierten Patienten? Bestand bezüglich der Auftretungswahrscheinlichkeit von Infektionen ein Unterschied zwischen der ersten und der zweiten Transplantation?

Da vor allem systemische Infektionen zu ausgeprägten Komplikationen führen, wurden dabei ausschließlich Blutstrominfektionen (BSI, Blood Stream Infections) berücksichtigt.

Gerade im Hinblick auf antiinfektive Therapien unterliegen die Inzidenzen und Sensibilitäten einem ständigen und häufig lokal sehr variablem Wandel. Mit der vorliegenden Arbeit sollten Erkenntnisse zur aktuellen epidemiologischen Situation an einem großen Zentrum zur weiteren Verbesserung der Prävention, sowie der therapeutischen Strategien nach HDChT/ ASZT beitragen.

3 Patienten und Methoden

3.1 Studiendesign

Es handelt sich um eine retrospektive monozentrische Beobachtungsstudie, die an der Medizinischen Klinik und Poliklinik III des Klinikums der Universität München – Campus Großhadern durchgeführt wurde. Der Studienzeitraum erstreckte sich von 01.01.2006 (Beobachtungsbeginn) bis 01.05.2016 (Beobachtungsende).

3.2 Datenquelle

Die Grundlage der Daten stellte die ICD-10-Kodierliste des Klinikums der Universität München, Campus Großhadern dar, die alle Patienten (Name, Geburtsdatum, Transplantationsdatum) beinhaltet, die im Beobachtungszeitraum eine ASZT aufgrund eines MM bzw. dessen Sonderformen, einer Plasmazell-Leukämie oder einer AL-Amyloidose erhielten (Einschlusskriterien). Im Rahmen von Studien therapierte Patienten wurden nicht miterfasst (Ausschlusskriterium). Anhand der Patientendaten konnten über das klinische Arbeitsplatzsystem (KAS) Arztbriefe, Ergebnisse radiologischer Untersuchungen, Laborparameter und Informationen über die weiterbehandelnden Ärzte der Patienten abgerufen werden. Da dieses System jedoch erst 2011 implementiert wurde, war zusätzlich der Zugriff auf ältere Arztbriefe über das Programm *Writing* nötig, sowie die Einsicht in bereits mikroverfilmte Patientenunterlagen. Außerdem wurden sämtliche Patientenakten aus dem Archiv der Klinik angefordert, um weitere Informationen aus Pflegedokumentation, Transplantationsprotokollen und handschriftlichen ärztlichen Anordnungen zu entnehmen und mit der digitalen Akte abzugleichen.

Insgesamt wurden über den gesamten Beobachtungszeitraum von 10 Jahren und 4 Monaten 260 Krankenhausaufenthalte aufgrund einer ASZT erfasst, wovon 256 in die Auswertung der Daten eingingen.

Die Anzahl der ausgewerteten Aufenthalte verteilte sich auf 184 Patienten, wobei 112 Patienten einmal, 70 Patienten zweimal und zwei Patienten insgesamt dreimal transplantiert wurden.

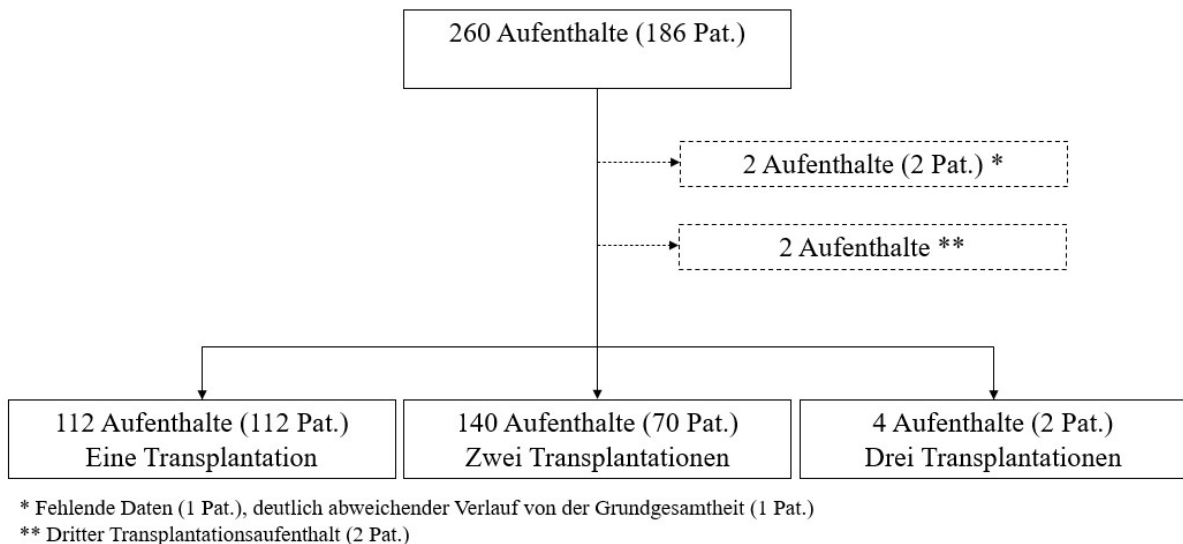


Abbildung 1 Patientenauswahl

3.3 Definition der Parameter

Für jeden der genannten Aufenthalte wurden mithilfe des Programms IBM SPSS Statistics (Statistical Package for the Social Sciences) für Windows Informationen zu folgenden Parametern festgehalten (verwendeter Dokumentationsbogen siehe Anhang):

Demografische Informationen: Es wurden Geschlecht, Geburtsdatum, Transplantationsdatum, sowie das Datum der Aufnahme und der Entlassung aus der Klinik erfasst. Diese Informationen stammten jeweils aus den Arztbriefen. Das Datum der Transplantation wurde zusätzlich mit den Transplantationsprotokollen abgeglichen, bei der Erfassung der Aufenthaltsdauer diente die Pflegedokumentation als Kontrolle.

Diagnose und Stadium der Erkrankung: Das Einschlusskriterium ASZT als Konsolidierungstherapie betrifft diverse Erkrankungen. Da die Vortherapie weitgehend übereinstimmen sollten, wurden nur die folgenden Diagnosen eingeschlossen: MM, dessen Sonderformen, AL-Amyloidose und Plasmazell-Leukämie. Außerdem Patienten mit Smouldering Myeloma, bei denen aufgrund der CRAB-Kriterien (Hyperkalzämie u/o Niereninsuffizienz u/o Anämie (normochrom, normozytär) u/o osteolytische oder diffuse Knochendestruktionen) eine Behandlungsindikation vorlag. Da zu Beginn des

Erfassungszeitraums die Verwendung der SLiM Kriterien² noch nicht üblich war, blieb dieser Parameter außen vor⁶³.

Bei Patienten mit MM wurde darüber hinaus das Stadium der Erkrankung nach Salmon und Durie festgehalten, das den Arztbriefen entnommen wurde. Fehlte die weitere Zuordnung des Stadiums in die Untergruppe A bzw. B, erfolgte diese nachträglich, sofern die Nierenwerte des Zeitpunkts der Diagnosestellung vorlagen. Ebenfalls aus den Arztbriefen stammten die Informationen bezüglich des Datums der Erstdiagnose. Dabei wurden Monat und Jahr erfasst. Fehlte das exakte Datum (das Jahr war bei jedem erfassten Patienten bekannt) wurde die Mitte, also der 1.7. des entsprechenden Jahres verwendet. Dies war bei zwei Patienten nötig.

Bei Patienten mit MGUS wurde der Zeitpunkt der Erstdiagnose derselben verwendet, nicht der Übergang in ein MM.

Induktionstherapie: Alle erfassten Patienten erhielten als Induktionstherapie eine HDChT mit Melphalan (Tag -3 und -2), entweder á 200mg/m² oder á 140mg/m²⁴¹. Die Melphalan Dosis wurde aufgrund der Angaben im Arztbrief erfasst und mit den handschriftlichen Dokumentationen in der Patientenakte abgeglichen. Bei vier Patienten konnte die Dosis nicht mehr nachvollzogen werden. Sie wurde entsprechend als „unbekannt“ vermerkt. Der Tag der ASZT entspricht dem Tag = 0.

Klinische Symptome: Um eine Differenzierung zwischen einer ausschließlichen Besiedelung durch einen Krankheitserreger und einer Infektion zu ermöglichen, wurden zusätzlich die klinischen Symptome Fieber und Diarrhoe erfasst. Als Fieber galt eine im Ohr gemessene Körpertemperatur > 38,5° C⁶⁴. Diarrhoe wurde als breiig/ wässriger Stuhlgang definiert. Beide Informationen ließen sich aus der Pflegedokumentation ablesen. Falls diese nicht vorlag, wurde „unbekannt“ notiert. Dies war bei vier Patienten der Fall. Als BSI galt demzufolge das Auftreten mindestens eines klinischen Symptoms in Verbindung mit dem Erregernachweis in der Blutkultur (BK).

Mikrobiologie: Überprüft wurden die Ergebnisse der abgenommenen BKs. Dabei wurden gemäß der aktuell gültigen Leitlinie „Antimikrobielle Therapie infektiöser Komplikationen nach Hochdosistherapie und autologer Stammzelltransplantation“ der AIGHO Befunde als

² Im Jahr 2014 erfolgte eine Aktualisierung der Diagnosekriterien durch die IMWG. Dabei wurden die CRAB Kriterien durch die SLiM-Kriterien ergänzt, so dass bereits vor Auftreten von Endorganschäden die Diagnose MM gestellt und mit der Therapie begonnen werden kann. Bei Vorliegen einer Plasmazellinfiltration ≥ 60% im KM (S), einem freien Leichtketten-Quotient > 100 und betroffener Leitkette ≥ 100mg/dL (Li) oder dem Auftreten mehr als einer ≥ 5mm großen Läsion im Ganzkörper-MRT (M) ist nun die Einleitung einer Therapie indiziert.

positiv gewertet, sobald eine der venösen BKs (aerob oder anaerob) oder bei liegendem ZVK, die daraus abgenommene BK einen Erregernachweis ergab ⁴⁴. Eine ausschließliche Besiedelung wurde nicht miterfasst. Das heißt, nur wenn der Patient neben einem Erregernachweis in der BK zusätzlich klinische Symptome zeigte, wurde das Ergebnis als BSI gewertet und der/die genaue(n) Erreger dokumentiert. Anschließend erfolgte die Zuordnung des Erregers in eine der folgenden vier Gruppen: GP, GN, MR und Sonstige. Die Gruppe „Sonstige“ enthielt Viren und Pilze. Nachweise aus Abstrichmaterial und Urinkulturen blieben unberücksichtigt.

Sonstige:

Die folgenden Parameter, die jedoch in der Auswertung keinen Mehrwert erzielten und daher keine weitere Verwendung fanden, wurden ebenfalls erfasst:

Melphalan-Dosis: Da, wie bereits beschrieben, die Intensität der Vortherapie ein Risikofaktor für das Auftreten von Infektionen darstellt, wurde die zur Induktionstherapie verwendete Dosis des Chemotherapeutikums Melphalan (Σ 140mg/m² oder 200mg/m²) dokumentiert. Diese Information stammte aus dem Arztbrief des Transplantationsaufenthalts und wurde durch die handschriftliche Dokumentation in der Patientenkurve verifiziert.

CD-34+-Zellzahl: Die Anzahl der transplantierten CD34+-Zellen/ kgKG wurde dem Arztbrief des Transplantationsaufenthalts entnommen und mit dem Transplantationsprotokoll abgeglichen.

Neutropenie: Anhand des KAS wurde die Anzahl der Tage eruiert, während derer der Patient neutropen war. Dabei galt der Richtwert <500 Zellen/ μ l (entspricht einer schweren Neutropenie ⁵²). Falls kein Differentialblutbild zur Verfügung stand, wurden die Patienten ab einer Leukozytenzahl < 1000 Zellen/ μ l ebenfalls als neutropen eingestuft (Normwerte der Leukozyten: 4 000 – 10 000/ μ l, davon physiologisch ca. 55% neutrophile Granulozyten). Anschließend erfolgte die Zuordnung in eine der zwei Gruppen: Patienten in Gruppe 1 waren maximal 10 Tage neutropen, diejenigen in Gruppe 2 mindestens 11. Der Cut off ergibt sich aus der Tatsache, dass eine Neutropenie > 10 Tage als hochrisikobehaftet gilt ⁵¹.

Outcome: Der Beobachtungszeitraum endete am 01.05.2016. Über die Terminliste der Patienten konnte nachverfolgt werden, ob diese anschließend erneut im Haus behandelt wurden bzw. sich ambulant zu Nachuntersuchungen vorstellten. War dies nicht der Fall wurde telefonisch der letzte Kontakt zum Hausarzt erfragt. Patienten, die sich auch nach dem Stichtag

in ärztlicher Bereuung befanden, erhielten als Outcome-Datum den 01.05.2016. Bei Patienten, die innerhalb des Beobachtungszeitraums verstorben waren, wurde das Sterbedatum vermerkt. Wenn keine Informationen über den Verbleib gewonnen werden konnten wurde als Outcome-Datum, das der Erstdiagnose erfasst (betrif 32 Patienten).

3.4 Ausgeschlossene Fälle

Vier der 260 Aufenthalte erfüllten zwar die Einschlusskriterien der Beobachtungsstudie, wurden jedoch aus folgenden Gründen in der Auswertung nicht berücksichtigt:

Die erfassten Informationen des Patienten mit der Identifikation (ID) MR1 wurden aufgrund des zur Gesamtheit deutlich abweichenden Verlaufs nicht in die Auswertung übernommen, um Verzerrungen zu vermeiden. Die Einschlusskriterien Diagnose (MM) und Therapie (ASZT) waren gegeben, jedoch fand die Vorbereitung und Durchführung der ASZT nicht -wie bei allen anderen ausgewerteten Patienten- in gutem Allgemeinzustand (anhand ECOG-Kriterien) und ohne floride Infektion statt, sondern wurde im Sinne eines Rescue-Versuchs durchgeführt. Die der ASZT vorangehende HDChT mit Melphalan wurde trotz bisher therapieresistenten Myeloms, sowie bei HR-CT-grafisch nachgewiesenen bipulmonalen pneumotischen Infiltraten mit einer Dosierung von 100mg/ m² begonnen. Aufgrund der im Anschluss aufgetretenen respiratorischen Dekompensation bei Laktatazidose und Pneumonie erfolgte die Übernahme auf die Intensivstation. Dort wurde an Tag 0 die ASZT mit 5,8 x 10⁶ CD34+ Zellen/ kg KG durchgeführt. Diese erfolgte somit trotz bestehender Infektion und dementsprechend reduziertem AZ. Im Verlauf wurde der Patient beatmungspflichtig und es kam zu rezidivierenden pulmonalen Blutungen bei Thrombozytopenie. Ein Keimnachweis aus einer BK, bronchopulmonalen Lavage und Urinkultur gelang zu keinem Zeitpunkt. Trotz fortgeführter intensiver Therapiemaßnahmen verschlechterte sich der AZ des Patienten zunehmend. Bei V. a. Rezidiv des MM erbrachte die FACS (Fluorescence-Activated Cell Scanning) den Befund einer nun vorliegenden Plasmazell-Leukämie. In Rücksprache mit den Angehörigen wurden die kurativen Therapiemaßnahmen daraufhin eingestellt. Der Patient verstarb 47 Tage nach Beginn der HDChT. Neben diesem Verlauf wich auch das Alter (41 Jahre) des Patienten deutlich vom Median der Gesamtheit ab. Weitere erfasste Parameter lauteten: Geschlecht männlich, MM im Stadium IIIA nach Salmon und Durie.

Die Daten eines weiteren Patienten (ID = JMu1) konnten nicht in die Auswertung aufgenommen werden, da über einen Zeitraum von zwei Jahren kein Zugriff auf die schriftliche Patientenakte möglich war. Diese befand sich in den Händen des Medizinischen Dienstes der

Krankenkassen (MDK) und war bis zum Abschluss der Datenerfassung im Dezember 2016 nicht zugänglich. Die einzigen verfügbaren Informationen lauteten: männlich, AL-Amyloidose, Alter zum Transplantationszeitpunkt 69 Jahre, Anzahl der ASZT = 1, Transplantationsjahr 2011. Diese Daten stammten jedoch lediglich aus der Abrechnungsliste des Klinikums und ließen sich aufgrund der fehlenden Akte nicht verifizieren.

Darüber hinaus wurden die Informationen zweier weiterer Aufenthalte in der Datenauswertung nicht berücksichtigt. Dabei handelte es sich um den jeweils dritten Transplantationsaufenthalt der beiden einzigen Patienten, die insgesamt drei ASZT erhielten (Daten der jeweils ersten und zweiten Transplantation gingen in die Auswertung ein):

Die Daten zu Patient JK3 lauteten: männlich, MM Stadium IIIA, Transplantationsdatum 24.09.2010, Alter zum Transplantationszeitpunkt 72 Jahre, Melphalan-Dosis 140mg/m², Anzahl der transfundierten CD34+ Zellen 2,0/ kgKG, Neutropeniedauer 8 Tage, eine Infektepisode während des Transplantationsaufenthalts mit dem klinischen Symptom Fieber, keine weiteren Symptome. Es gelang kein Erregernachweis, daher ausschließlich kalkulierte antibiotische Therapie (zunächst mit Tazobactam, im Verlauf Umstellung auf Meronem und Vancomycin). Outcome: der Patient verstarb am 11.09.2011.

Die Daten zu Patient AU3 lauteten: weiblich, Diagnose aseptretorisches MM Stadium IIIA, Transplantationsdatum 25.11.2011, Alter zum Transplantationszeitpunkt 63 Jahre, Melphalan-Dosis 200mg/m², Anzahl der transfundierten CD34+ Zellen 13,8/ kgKG, Neutropeniedauer 5 Tage, es kam zu einer Infektepisode während des Aufenthalts mit dem klinischen Symptom Diarrhoe, keine weiteren Symptome. Es gelang kein Erregernachweis, daher erfolgte ausschließlich eine kalkulierte antibiotische Therapie (Tazobactam und Vancomycin). Da sich die Patientin 2017 in der Ambulanz des Klinikums vorstellte wurde als Outcome Datum das Ende des Beobachtungszeitraums (01.05.2016) erfasst.

3.5 Statistische Auswertung

Für die Auswertung der Daten wurde das Programm SPSS (Statistical Package for the social sciences) Version 25 für Windows verwendet.

Zur deskriptiven Darstellung der Daten kamen Häufigkeitstabellen und Balkendiagramme zum Einsatz, die zur Abbildung der Inzidenz und der Entwicklung des Erregerspektrums genutzt wurden.

Der Vergleich zweier unverbundener Gruppen erfolgte mittels Chi-Quadrat-Test. Für die Auswertung der beiden verbundenen Gruppen (Vergleich erster und zweiter Transplantationsaufenthalt) wurde ein McNemar-Test durchgeführt.

Das Signifikanzniveau (p -Wert) wurde für beide Tests auf 95% ($p < 0,05$) festgelegt. Daher galt ein Ergebnis mit $p \leq 0,05$ als signifikant.

4 Ergebnisse

4.1 Gesamtkollektiv

Im untersuchten Zeitraum (01.01.2006 bis 01.05.2016) wurden von insgesamt 260 durchgeführten HDChT/ ASZT-Aufenthalten (186 Patienten) 256 identifiziert, die in die Auswertung aufgenommen werden konnten. Diese verteilten sich auf 184 Patienten, von denen 112 (60,9%) ausschließlich eine HDChT/ ASZT erhielten, bei 72 Patienten (39,1%) erfolgten zwei oder mehr ASZTs.

Die Eigenschaften des untersuchten Kollektivs werden in Tabelle 1 dargestellt. Etwas mehr als die Hälfte (56,6%) der behandelten Patienten waren männlich. Die überwiegende Mehrheit der Patienten (91,3%) wurden aufgrund eines MM therapiert, wobei sich der Großteil der Patienten in einem fortgeschrittenen Krankheitsstadium befand (75,7% Stadium III A/B nach Salmon und Durie). Bei 15 Patienten (8,9%) konnte das Stadium retrospektiv nicht mehr zugeordnet werden. Darüber hinaus stellten die Sonderformen des MM, sowie eine AL-Amyloidose und Plasmazell-Leukämie bei weiteren Patienten die Behandlungsgrundlage dar.

Tabelle 1 Gesamtkollektiv: Eigenschaften

Eigenschaften	<i>n</i>	%
Aufenthalte	256	
Patienten	184	100
1 Transplantation	112	60.9
≥ 2 Transplantationen	72	39.1
Geschlecht		
männlich	104	56.5
weiblich	80	43.5
Diagnosen		
Multiples Myelom	168	91.3
Stadium IA	4	2.4
Stadium IB	1	0.6
Stadium IIA	19	11.3
Stadium IIB	2	1.2
Stadium IIIA	101	60.1
Stadium IIIB	26	15.5
unbekannt	15	8.9
AL-Amyloidose	5	2.7
SMM mit Behandlungsindikation	5	2.7
nicht-sekretorisches MM	2	1.1
Plasmazell-Leukämie	2	1.1
POEMS-Syndrom	1	0.5
extramedulläres Myelom	1	0.5

Anmerkung: Stadium nach Salmon und Durie zum Zeitpunkt der Diagnosestellung

4.2 Einmalig transplantierte Patienten

112 Patienten des Gesamtkollektivs erhielten einmalig eine HDChT/ASZT. Dies entspricht einem Anteil von 60,9% an allen beobachteten Fällen. Die Anzahl der Transplantationsaufenthalte in der Klinik ist bei diesen Patienten entsprechend deckungsgleich mit der Anzahl der Transplantationen.

4.2.1 Demografische Informationen

Bezüglich der demographischen Eigenschaften der Patienten wurde das Geschlecht und das Alter erfasst. Für die medizinische Einschätzung wurde die für die Therapie ausschlaggebende Erkrankung dokumentiert. Die Gesamtheit dieser Eigenschaften für die Gruppe der einmalig transplantierten Patienten können Tabelle 2 entnommen werden. Mit 56,3% war die Mehrheit der Patienten männlich. Zum Zeitpunkt der Transplantation lag der Altersmeridian bei 60 Jahren. Unter den erfassten Diagnosen war das MM die häufigste (89,3%). Sonderformen, sowie AL-Amyloidosen und Plasmazell-Leukämien bildeten die Grundlage zur Behandlung mittels HDChT/ASZT bei den übrigen Patienten.

Tabelle 2 Einmalig transplantierte Patienten: Eigenschaften

Eigenschaften	<i>n</i>	%
Aufenthalte	112	
Patienten	112	100
Geschlecht		
männlich	63	56.3
weiblich	49	43.8
Medianes Alter bei Transplantation (Minimum - Maximum)	60	(34-76)
Diagnosen		
Multiples Myelom	100	89.3
Stadium IA	2	2
Stadium IB	1	1
Stadium IIA	11	11
Stadium IIB	1	1
Stadium IIIA	54	54
Stadium IIIB	18	18
unbekannt	13	13
AL-Amyloidose	5	4.5
SMM mit Behandlungsindikation	2	1.8
Plasmazell-Leukämie	2	1.8
POEMS-Syndrom	1	0.9
Nicht-sekretorisches MM	1	0.9
extramedulläres Myelom	1	0.9

Anmerkung: Stadium nach Salmon und Durie zum Zeitpunkt der Diagnosestellung

4.2.2 Infektionen

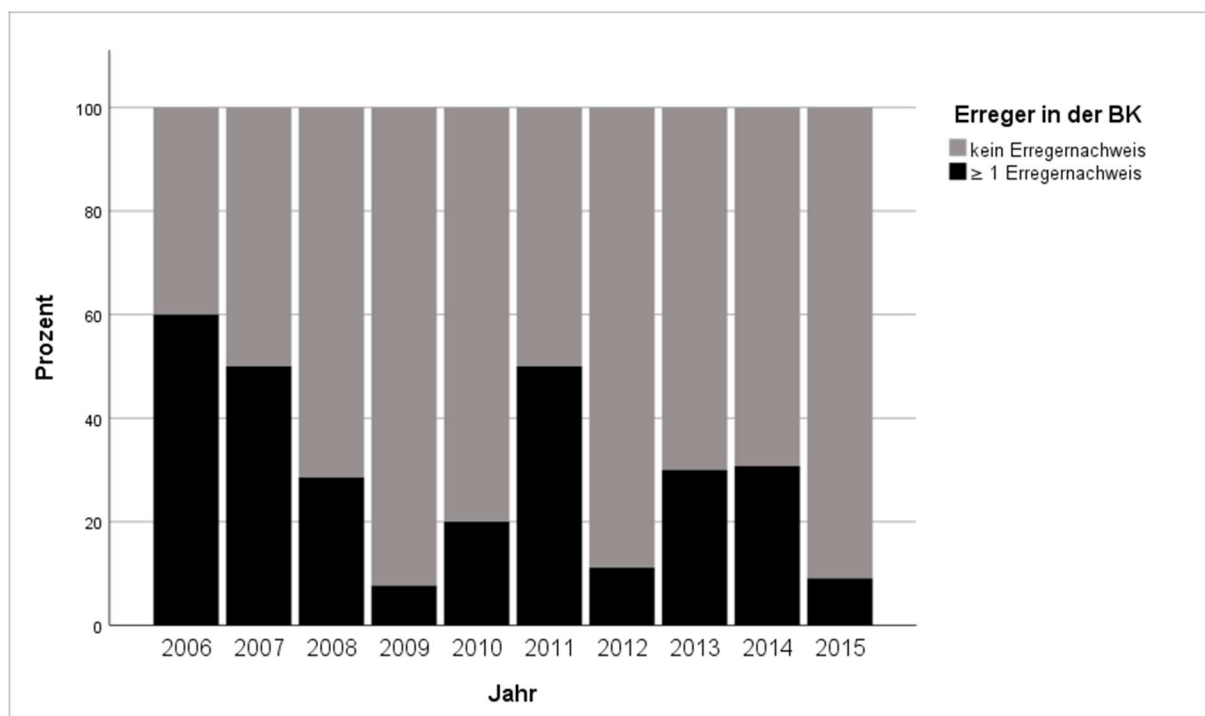


Abbildung 2 Einmalig transplantierte Patienten: Inzidenz BSI

Die Entwicklung der Inzidenz von BSIs nach HDChT/ ASZT über den untersuchten Zeitraum wurde durch die systematische Erfassung der klinischen Symptome und der Erregernachweise in der BK beurteilt. Aus Abbildung 2 können die Ergebnisse dieser Dokumentation entnommen werden. Hierbei entspricht das Auftreten eines oder mehrerer Erreger in der BK dem Nachweis einer BSI, da ausschließlich Patienten berücksichtigt wurden, die zugleich klinische Symptome aufwiesen. In der Kombination erfüllten sie daher die Bedingung einer BSI (siehe Kapitel *Patienten und Methoden*). Graphisch zeigte sich dabei keine eindeutige Ab- oder Zunahme der Anzahl an Infektionen. Die Rate an BSIs schwankte von Jahr zu Jahr teils erheblich, wobei das Jahr 2006 mit 60% die höchste und das Jahr 2009 mit 7,7% die niedrigste Inzidenz aufwies. Insgesamt traten im Rahmen der 112 Transplantationen in 26 Fällen BSIs auf (entspricht einem Anteil von 23,2%).

Tabelle 3 Einmalig transplantierte Patienten: Inzidenz BSI und Erregerspektrum

Jahr	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015
Gesamt <i>n</i>	5	6	7	13	10	8	18	10	13	22
keine BSI <i>n</i> (%)	2 (40.0)	3 (50.0)	5 (71.4)	12 (92.3)	8 (80.0)	4 (50.0)	16 (88.9)	7 (70.0)	9 (69.2)	20 (90.9)
BSI <i>n</i> (%)	3 (60.0)	3 (50.0)	2 (28.6)	1 (7.7)	2 (20.0)	4 (50.0)	2 (11.1)	3 (30.0)	4 (30.8)	2 (9.1)
GP	2	2	2	1	1	3	2	1	3	1
GN	0	1	0	0	0	1	0	2	1	1
GP + GN	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Sonstige	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0

Anmerkung: *n* = Anzahl, GP = Gram-Positiv, GN = Gram-Negativ

Tabelle 3 schlüsselt dabei noch einmal genauer die Zahlen der Infektionsinzidenzen und zugrunde liegenden Erreger-Gruppen für jedes erfasste Jahre auf. Auch in der Zusammenschau aller Daten ergab sich kein richtungsweisendes Bild.

Zur Objektivierung des grafischen und tabellarischen Eindrucks fand der Chi-Quadrat-Test Anwendung: Der Untersuchungszeitraum wurde dafür in zwei 5-Jahres Abschnitte unterteilt (2006 bis einschließlich 2010 transplantierte Patienten, sowie 2011 bis einschließlich 2015 transplantierte Patienten). Die erste Kohorte schloss 41 Patienten ein, wovon bei 11 Patienten (9,8%) eine BSI nachgewiesen werden konnte. Die zweite Kohorte umfasste 71 Patienten, wovon bei 15 Patienten (13,4%) eine BSI auftrat. Das Ergebnis war mit $p = 0.491$ nicht signifikant. Es ergab sich folglich auch mittels dieses Tests kein Hinweis auf eine Veränderung der Inzidenz im Untersuchungszeitraum.

Weiter wurde untersucht, welche Erreger im Zusammenhang mit BSIs nach HDChT/ ASZT eine Rolle spielten und ob sich deren Auftretungshäufigkeit über die Jahre verändert hat. Im Rahmen der insgesamt 26 BSIs wurden 18 ausschließlich durch GP und 6 ausschließlich durch GN verursacht. Eine weitere BSI resultierte aus einer kombinierten GP + GN Infektion, bei einer weiteren konnte in der BK *Candida albicans* (Gruppe Sonstiges) nachgewiesen werden. Die Entwicklung der Inzidenzen und das Erregerspektrum der BSIs ist in den Abbildungen 3 und 4 mittels Balkendiagrammen grafisch dargestellt.

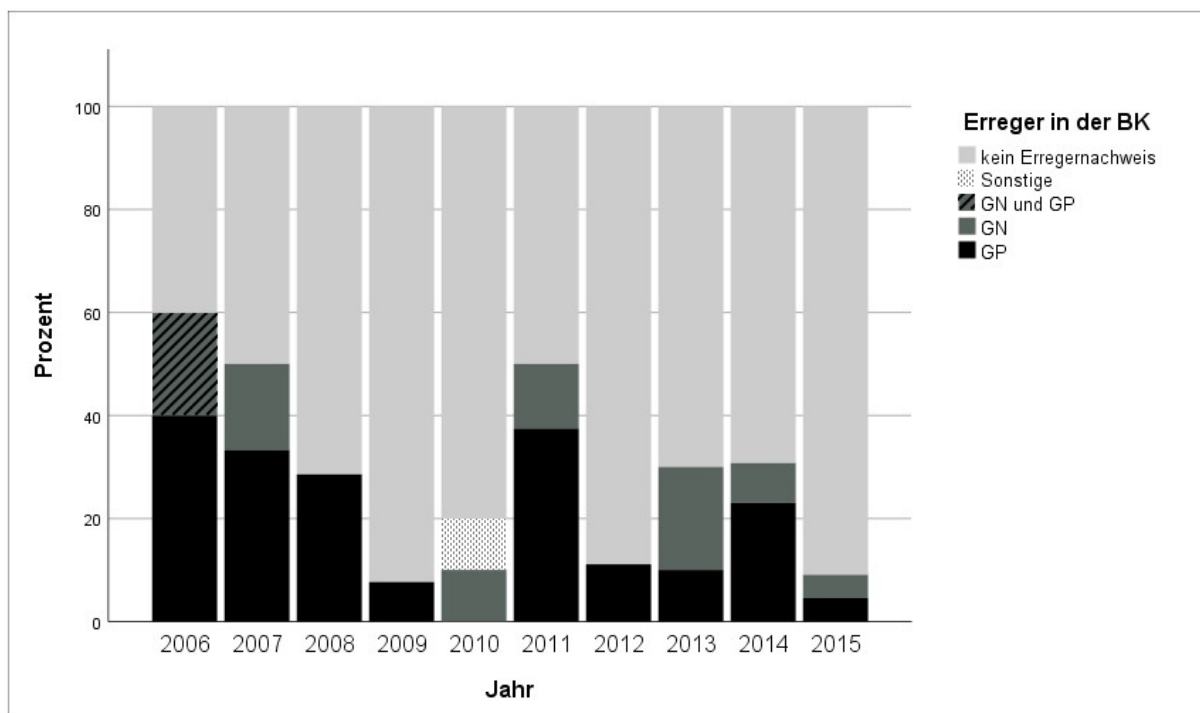


Abbildung 3 Einmalig transplantierte Patienten: Erregerspektrum

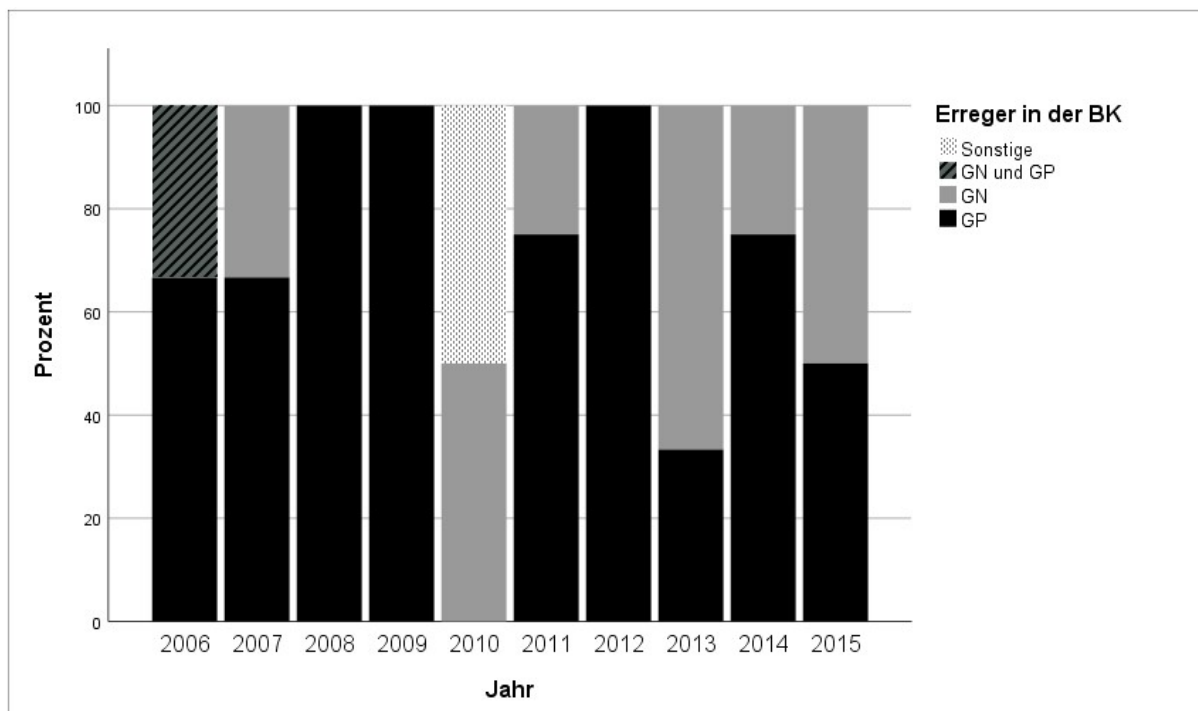


Abbildung 4 Einmalig transplantierte Patienten: Erregerspektrum bei BSI

Abbildung 3 zeigt dabei den prozentualen Anteil bestimmter Erreger bezogen auf die Gesamtheit der transplantierten Patienten, während Abbildung 4 den prozentualen Anteil der einzelnen Erreger bei nachgewiesener BSI veranschaulicht. In beiden Abbildungen lässt sich die Dominanz von GP-Keimen im Rahmen von BSIs erkennen. Sie bildeten in der Regel die häufigste Ursache für Infektionen, wobei sie in den Jahren 2008, 2009 sowie 2012 sogar die alleinigen Verursacher der beobachteten BSIs waren. Eine Ausnahme stellte dabei das Jahr 2010 dar, in dem keine BSI aus einer Infektion mit GP-Erregern resultierte. Wie ebenfalls aus den Abbildung 3 und 4 hervorgeht war jedoch keine eindeutige Ab- oder Zunahme der Inzidenz GP-Erreger über den Untersuchungszeitraum zu erkennen. Zwar scheint auf den ersten Blick eine leichte Reduktion in der Häufigkeit GP-Erreger zu existieren, dieser Eindruck wird allerdings widerlegt, beachtet man nur den am kürzesten zurückliegenden Zeitraum der Jahre 2009 bis 2015.

Die Arbeitshypothese einer möglichen Zunahme GN-Infektionen im Untersuchungszeitraum ließ sich ebenfalls weder graphisch noch tabellarisch verifizieren. Wie die Abbildungen 3 und 4 zeigen, waren GN-Erreger zwar ebenfalls kausal für die Entstehung einer BSI, jedoch ist auch hier keine eindeutige Zunahme der Inzidenz erkennbar. Die in Tabelle 3 zusammengefassten Zahlen bezüglich des Erregerspektrums jedes einzelnen Jahres ergaben in Bezug auf GN-

Erreger ebenfalls keinen eindeutigen Trend (max. $n = 2$ im Jahr 2013, demgegenüber jedoch $n = 0$ in den Jahren 2008, 2009, 2012).

Bezüglich der Frage nach der Inzidenz von MR-Erregern lässt sich aus den Abbildungen 3 und 4 eindeutig ablesen, dass im untersuchten Zeitraum bei einmalig transplantierten Patienten keine Infektionen, die durch MR-Erreger verursacht wurde, auftraten. Es fand sich dementsprechend kein Anhalt für eine Zunahme der Inzidenz auf MR-Erreger zurückzuführender BSIs.

Tabelle 4 Einmalig transplantierte Patienten: Erregerspektrum

Erreger	<i>n</i>
Gram-Positive	
Staphylococcus epidermidis	10
Staphylococcus aureus	2
Streptococcus mitis	2
Staphylococcus carnosus	1
Staphylococcus haemolyticus	1
Staphylococcus hominis	1
Staphylococcus capitis	1
Gram-Positive Kokken	1
Bacillus spezies	1
Listeria monocytogenes	1
Gram-Negative	
E-coli	5
Pseudomonas aeruginosa	1
Klebsiella pneumoniae	1
Enterobacter cloacae	1
Sonstige	
Candida albicans	1

Die über den gesamten Untersuchungszeitraum erfassten Erreger lassen sich der Tabelle 4 entnehmen. Dabei ist zu beachten, dass sowohl bei ausschließlich durch GP- als auch ausschließlich durch GN-verursachter BSIs z.T. mehr als ein Erreger derselben Gruppe nachgewiesen wurde. Die Gesamtzahl der in Tabelle 4 aufgelisteten Erreger übersteigt also die Summe der BSIs. Innerhalb der Gruppe der GP-Erreger war Staphylococcus epidermidis mit Abstand der am häufigsten nachgewiesenen Keim ($n = 10$). Darüber hinaus trat ein breites Spektrum an GP-Keimen der residenten menschlichen Haut- und Schleimhautflora auf, sowie jeweils einmalig eine nicht näher bezeichnete Bacillus spezies, sowie Listeria monocytogenes. Innerhalb der Gruppe der GN-Erreger war das Enterobakterium Escheria coli (E.coli) die häufigste Ursache einer BSI. Daneben traten jeweils einmalig der Feuchtkeim Pseudomonas aeruginosa, sowie Klebsiella pneumoniae und Enterobacter cloacae auf. In der Gruppe der

Sonstigen Erreger wurde der Pilz *Candida albicans* bei einem Patienten als Grund für die BSI identifiziert. Wie bereits beschrieben wies keiner der Erreger eine besondere Resistenz gegenüber Antibiotika auf.

4.3 Mehrfach transplantierte Patienten

Die zweite untersuchte Gruppe umfasste alle mehrfach transplantierten Patienten. Insgesamt wurden 72 Patienten mehrfach transplantiert. 70 Patienten davon zweimal, 2 Patienten erhielten drei ASZTs. Bei Letzteren gingen jedoch nur die ersten beiden in die Auswertung ein.

Tabelle 5 Mehrfach transplantierte Patienten: Eigenschaften

Eigenschaften	<i>n</i>	%
Aufenthalte	144	
Patienten	72	
Geschlecht		
männlich	41	56.9
weiblich	31	43.1
Medianes Alter bei Transplantation (Minimum - Maximum)		
1. Transplantation	60	(38 - 78)
2. Transplantation	61	(38 - 78)
Diagnosen		
Multiples Myelom	68	94.4
Stadium IA	1	1.5
Stadium IB	0	0
Stadium IIA	8	11.8
Stadium IIB	1	1.5
Stadium IIIA	48	70.6
Stadium IIIB	8	11.8
unbekannt	2	2.9
SMM mit Behandlungsindikation	3	4.2
nicht-sekretorisches MM	1	1.4

Anmerkung: Stadium nach Salmon und Durie zum Zeitpunkt der Diagnosestellung

Die demografischen und medizinischen Eigenschaften dieses Patientenkollektivs können der Tabelle 5 entnommen werden. Es wurden, wie auch bei den einmalig transplantierten Patienten, Alter, Geschlecht und Diagnose erfasst, wobei im Falle eines MM zusätzlich das Stadium der Erkrankung nach Salmon und Durie dokumentiert wurde. Die Mehrheit der Patienten (56,9%) war männlich. Der Altersmedian lag bei durchschnittlich 60 Jahren zum Zeitpunkt der ersten Transplantation und bei 61 Jahren zum Zeitpunkt der zweiten Transplantation. Das MM bildete bei einem überwiegenden Anteil (94,4%) die Grundlage zur Therapie, wobei sich die Patienten in der Regel bereits in einem fortgeschrittenem Krankheitsstadium befanden (82,4% Stadium

IIIA/B nach Salmon und Durie). Bei 2,9% war eine Zuordnung zu einem Stadium nicht möglich. Neben dem MM bildeten dessen Sonderform SM mit Behandlungsindikation bei drei Patienten, sowie einmalig das nicht-sekretorische MM die Grundlage der HDChT/ ASZT.

4.3.1 Infektionen nach der ersten Transplantation

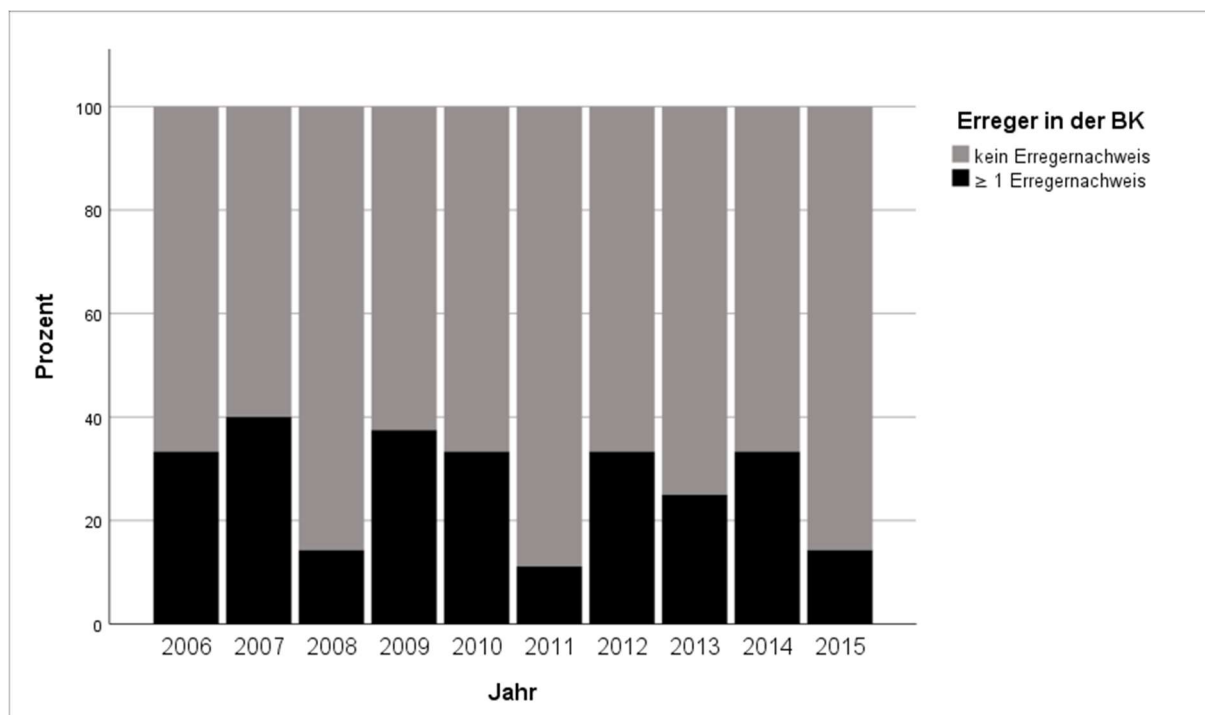


Abbildung 5 Mehrfach transplantierte Patienten – Erste Tx: Inzidenz BSI

Von den insgesamt 72 im Rahmen der ersten ASZT untersuchten Klinikaufenthalten konnte in 20 Fällen eine BSI nachgewiesen werden (entspricht 27,8%). Die Entwicklung der Inzidenz der BSIs über den untersuchten 10-Jahres Zeitraum bei Patienten, die mehrfach transplantiert wurden, zeigte für den ersten Transplantationsaufenthalt einen undulierenden Verlauf, wie Abbildung 5 zu entnehmen ist (auch hier gilt, dass der Nachweis eines oder mehrere Erreger mit dem Nachweis einer BSI gleichzusetzen ist). Es ließ sich keine Zu- oder Abnahme des Auftretens von BSIs erkennen.

Tabelle 6 Mehrfach transplantierte Patienten – Erste Tx: Inzidenz BSI und Erregerspektrum

Jahr	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015
Gesamt <i>n</i>	9	10	7	8	3	9	6	4	9	7
keine BSI <i>n</i> (%)	6 (66.7)	6 (60.0)	6 (85.7)	5 (62.5)	2 (66.7)	8 (88.9)	4 (66.7)	3 (75.0)	6 (66.7)	6 (85.7)
BSI <i>n</i> (%)	3 (33.3)	4 (40.0)	1 (14.3)	3 (37.5)	1 (33.3)	1 (11.1)	2 (33.3)	1 (25.0)	3 (33.3)	1 (14.3)
GP	2	2	1	1	1	0	0	1	2	1
GN	1	1	0	1	0	1	2	0	1	0
MR	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
MR + GP	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0

Anmerkung: *n* = Anzahl, GP = Gram-Positiv, GN = Gram-Negativ, MR = Multiresistent

Bei Betrachtung der prozentualen Anteile der BSI an allen therapierten Patienten jedes einzelnen Jahres (Tabelle 6) ergab sich ebenfalls kein Hinweis auf eine Veränderung der Inzidenz im Beobachtungszeitraum. Die niedrigsten Inzidenzen wiesen die Jahre 2008 (14,3%), 2011 (11,1%) und 2015 (14,3%) auf, während sich die Auftretungshäufigkeit einer BSI in den übrigen Jahren zwischen minimal 25,0% (2013) und maximal 40,0% (2007) bewegte.

Neben der grafischen und tabellarischen Darstellung wurde ein Chi-Quadrat-Test durchgeführt, um diese Einschätzung zu Objektivieren. Der Untersuchungszeitraum wurde dafür auch hier in zwei 5-Jahres Abschnitte unterteilt: der erste Zeitraum umfasste die Jahre 2006 bis einschließlich 2010. Von den insgesamt 37 in dieser Zeit transplantierten Patienten wiesen 25 keine BSI auf, während bei 12 Patienten eine BSI auftrat. Der zweite Zeitraum umfasste die Jahre 2011 einschließlich 2015. In dieser Zeit wurden insgesamt 35 Patienten transplantiert. Bei 27 von ihnen trat keine BSI auf, bei 8 hingegen konnte eine solche nachgewiesen werden. Das Ergebnis des mit diesen Daten durchgeführten Tests war mit $p = 0.365$ nicht signifikant. Es ergab sich somit auch in diesem Kollektiv kein Hinweis auf eine Veränderung der Inzidenz über die Jahre 2006 bis 2015.

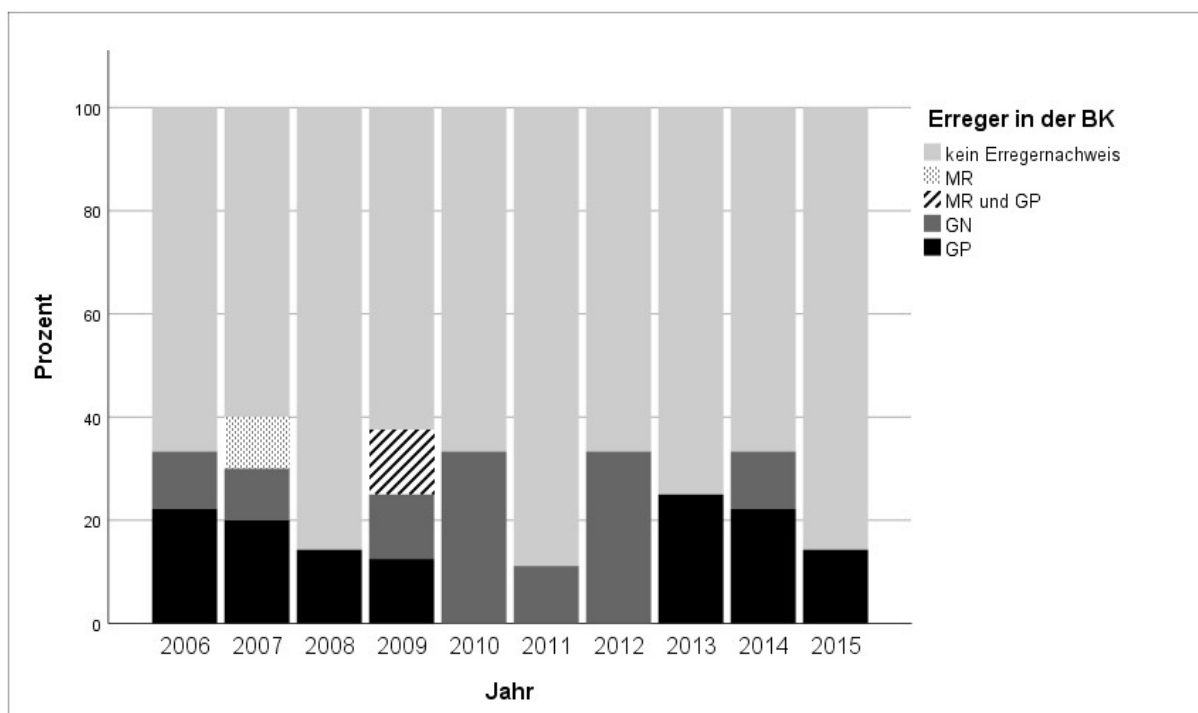


Abbildung 6 Mehrfach transplantierte Patienten – Erste Tx: Erregerspektrum

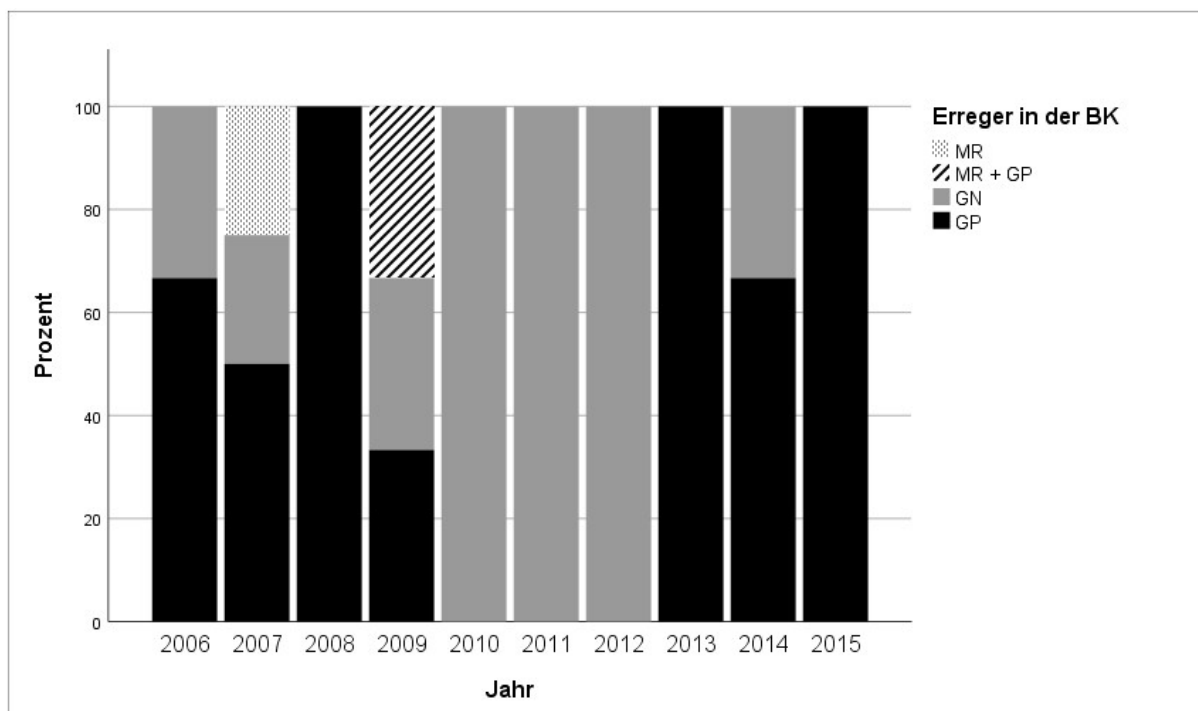


Abbildung 7 Mehrfach transplantierte Patienten – Erste Tx: Erregerspektrum bei BSI

Auch für die Gruppe der mehrfach transplantierten Patienten – Erste Transplantation sollte der Frage nach den für die BSI ursächlichen Erregern, nachgegangen werden. Die Auftretungshäufigkeiten der verschiedenen Gruppen (GP, GN, MR, Sonstige) sind in den Abbildungen 6 und 7 darstellt. Erstere zeigt dabei den prozentualen Anteil bestimmter Erreger bezogen auf die Gesamtheit der transplantierten Patienten, während Abbildung 7 den prozentualen Anteil der einzelnen Erreger bei nachgewiesener BSI veranschaulicht. Innerhalb der 20 insgesamt aufgetretenen BSIs waren GP für 11, GN für 7, MR für einen und die Kombination aus MR +GP für einen weiteren Fall ursächlich. Aus beiden Abbildungen geht hervor, dass weder eine Erregerart (GP oder GN) durchwegs dominierte, noch dass eine eindeutige Verschiebung des Erregerspektrums über die Jahre stattgefunden hat. So waren bei Patienten mit BSI in den Jahren 2006 bis 2009 und 2013 bis 2015 vor allem (bzw. teils sogar ausschließlich) GP-Erreger Grund für die Infektion. In den dazwischen liegenden Jahren (2010 bis 2012) stellten demgegenüber jedoch ausschließlich GN-Erreger die Ursache für eine BSI dar.

Zusätzlich sollte auch für diese Gruppe der Frage nach einer möglichen zunahmen MR-Erreger nachgegangen werden. Deren Anteil im untersuchten Zeitraum kann ebenfalls den Abbildungen 6 und 7 entnommen werden. Im Jahr 2007 und im Jahr 2009 wurden in den BKs MR-Erreger nachgewiesen. Dabei trat neben einem ESBL-Bildner ein E.coli mit besonderer AB-Resistenz

auf, wobei eine genauere Eingruppierung fehlte. Beide nachgewiesenen MR- Erreger waren dementsprechend GN.

Bezogen auf den gesamten Untersuchungszeitraum lässt sich damit weder ein häufiges Auftreten im Allgemeinen noch eine Zunahme der Inzidenz von MR-Erregern schlussfolgern.

Tabelle 7 Mehrfach transplantierte Patienten – Erste Tx: Erregerspektrum

Erreger	n
Gram-Positiv	
Staphylococcus epidermidis	8
Staphylococcus aureus	2
Streptococcus viridans	1
Staphylococcus capitis	1
Staphylococcus mitis	1
Staphylococcus hominis	1
Gram-Negativ	
E. coli	6
Klebsiella pneumoniae	3
Multiresistent	
ESBL	1
E.coli mit besonderer AB Resistenz	1

Anmerkung: ESBL = Extended Spectrum Betalactamasen, AB =Antibiotikum, E. coli = Escheria coli

Einen Überblick über die im gesamten Untersuchungszeitraum nachgewiesenen Erreger verschafft Tabelle 7. Ebenso wie bei den einmalig transplantierten Patienten, ist auch hier zu beachten, dass sowohl bei ausschließlich durch GP- als auch bei ausschließlich durch GN- oder MR verursachter BSIs z.T. mehr als ein Erreger derselben Gruppe nachgewiesen wurde. Die Gesamtzahl der in Tabelle 7 aufgelisteten Erreger übersteigt also die Anzahl der BSIs. In der Gruppe der GP war, wie bereits bei der den einmalig transplantierten Patienten, Staphylococcus epidermidis der am häufigsten nachgewiesene Erreger. Darüber hinaus fanden sich auch hier weitere GP-Erreger der menschlichen Haut- und Schleimhautflora. Aus dem Spektrum der GN-Erreger stellte, ebenfalls identisch zu den einmalig transplantierten Patienten, E.coli die häufigste Ursache für eine BSI dar. In drei Fälle konnte Klebsiella pneumoniae nachgewiesen werden.

4.3.2 Infektionen nach der zweiten Transplantation

Der Frage nach der Entwicklung der Inzidenz von BSIs wurde auch für den zweiten Transplantationsaufenthalts der Gruppe der mehrfach transplantierten Patienten nachgegangen. Insgesamt konnten im Rahmen der zweiten ASZT in 22 Fällen eine BSI nachgewiesen werden (entspricht 30,5%). Bei grafischer Darstellung der Entwicklung der Inzidenzen mittels

Balkendiagrammen (siehe Abbildung 8) erschienen diese auf den ersten Blick leicht rückläufig (auch hier gilt, dass der Nachweis eines oder mehrerer Erreger in der BK mit dem Nachweis einer BSI gleichzusetzen ist). Mit 60,0% BSIs wies das Jahr 2007 die höchste und das Jahr 2014 mit 8,3% die niedrigste Inzidenz auf. Es ist jedoch keine kontinuierliche Abnahme der Inzidenz erkennbar, da es zwischenzeitlich wiederholt zu einem deutlichen Anstieg der BSIs kam.

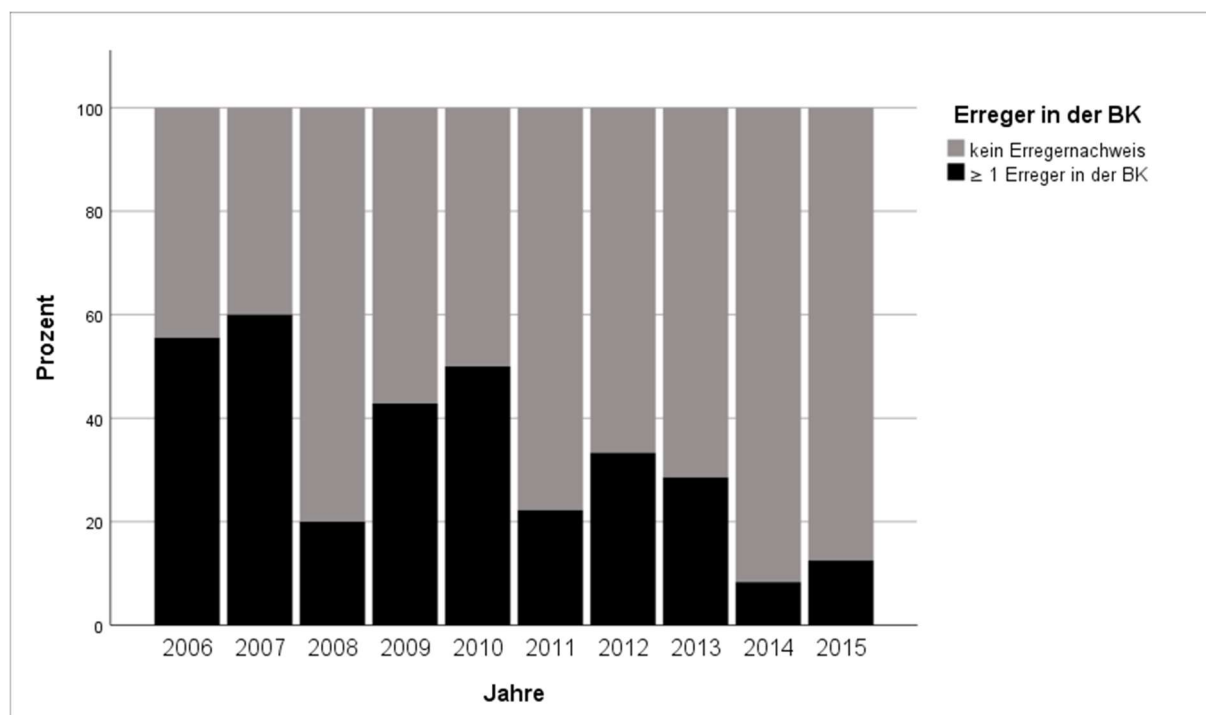


Abbildung 8 Mehrfach transplantierte Patienten – Zweite Tx: Inzidenz BSI

Zur detaillierteren Veranschaulichung erfolgte auch hier die genauere Aufschlüsselung der Ergebnisse (Inzidenz einer BSI und nachgewiesene Erregergruppe) für jedes untersuchte Jahr in Tabelle 8.

Tabelle 8 Mehrfach transplantierte Patienten – Zweite Tx: Inzidenz BSI und Erregerspektrum

Jahr	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015
Gesamt <i>n</i>	9	5	5	7	4	9	6	7	12	8
keine BSI <i>n</i> (%)	4 (44.4)	2 (40.0)	4 (80.0)	4 (57.1)	2 (50.0)	7 (77.8)	4 (66.7)	5 (71.4)	11 (91.7)	7 (87.5)
BSI <i>n</i> (%)	5 (55.6)	3 (60.0)	1 (20.0)	3 (42.9)	2 (50.0)	2 (22.2)	2 (33.3)	2 (28.6)	1 (8.3)	1 (12.5)
GP	2	2	0	0	1	0	2	1	0	1
GN	3	1	1	3	0	2	0	1	1	0
MR	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0

Anmerkung: *n* = Anzahl, GP = Gram-Positiv, GN = Gram-Negativ, MR = Multiresistent

Zur Objektivierung des grafischen und tabellarischen Eindrucks wurde erneut ein Chi-Quadrat Test durchgeführt. Dafür erfolgte wieder eine Unterteilung des Untersuchungszeitraum in zwei 5-Jahres Abschnitte (Gruppe 1: 2006 bis einschließlich 2010, sowie Gruppe 2: 2011 bis einschließlich 2015 transplantierte Patienten). Die erste Gruppe umfasste 37 Patienten, wobei

in 14 Fällen eine BSI nachgewiesen werden konnte. In der zweiten Gruppe traten bei insgesamt 35 Patienten 8 BSIs auf. Das Ergebnis des Tests war mit $p = 0.168$ nicht signifikant. Es ergab sich also kein Hinweis auf eine Veränderung der Inzidenz im untersuchten Zeitraum.

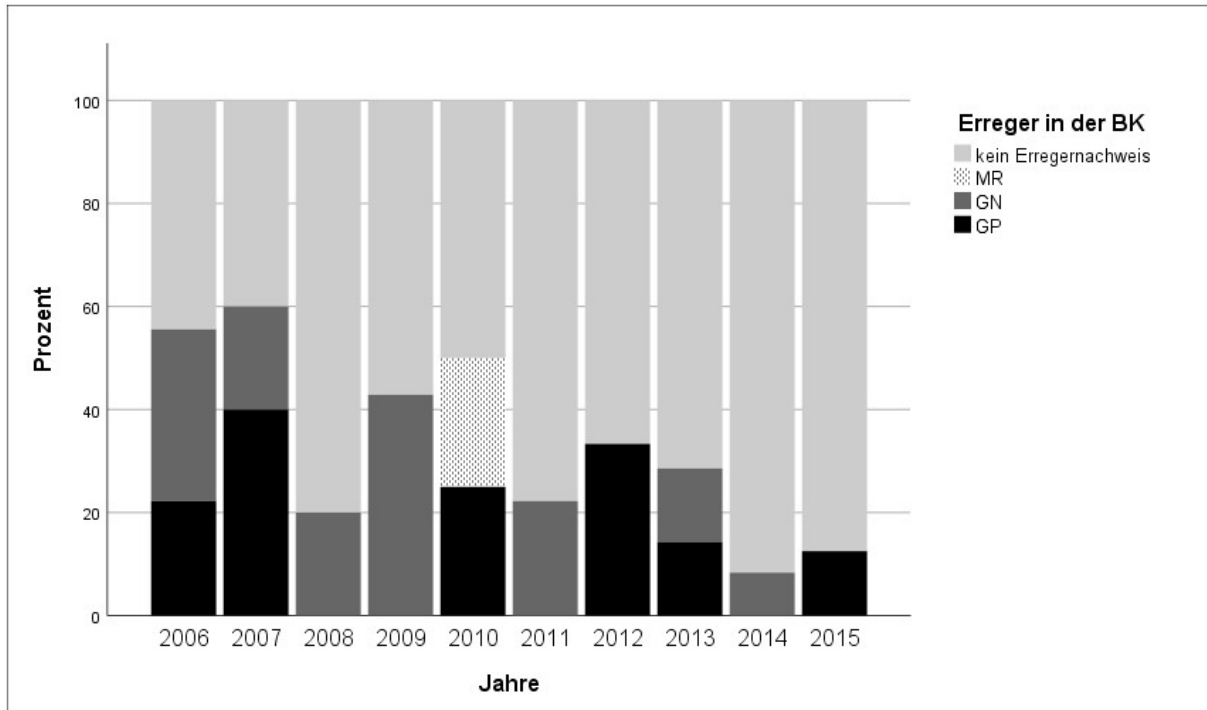


Abbildung 9 Mehrfach transplantierte Patienten – Zweite Tx: Erregerspektrum

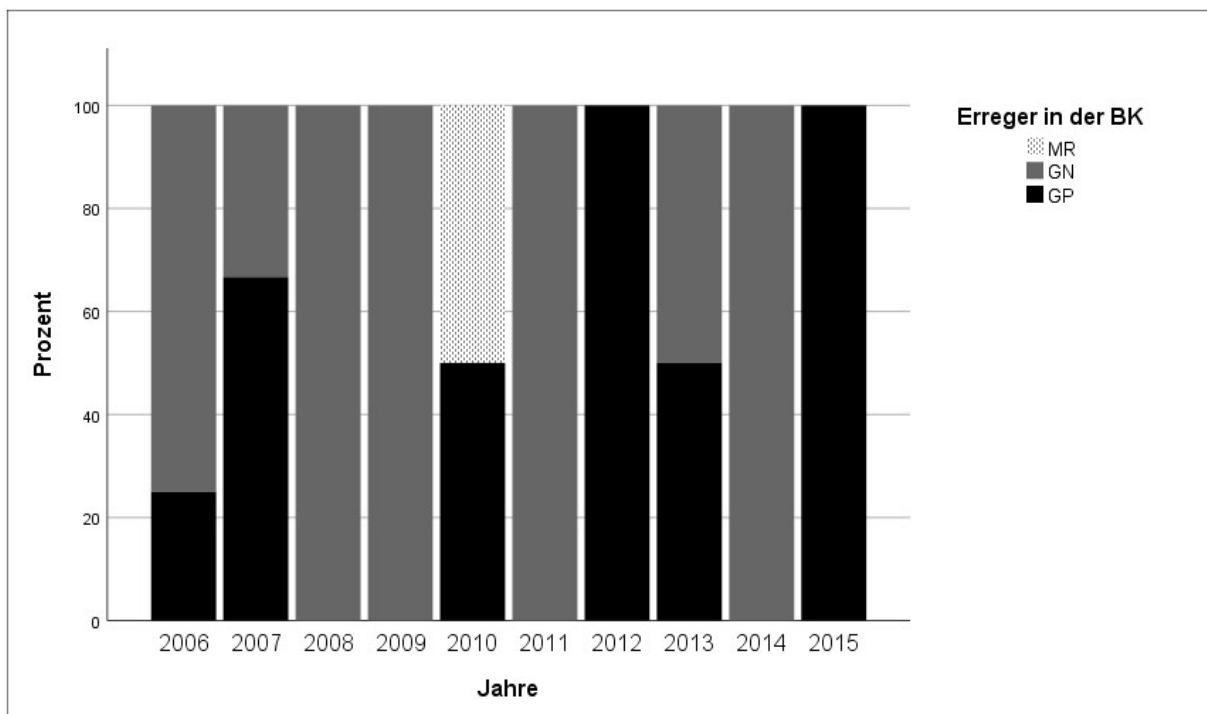


Abbildung 10 Mehrfach transplantierte Patienten – Zweite Tx: Erregerspektrum bei BSI

Auch für den zweiten Transplantationsaufenthalt der mehrfach transplantierten Patienten sollten die den BSIs zugrunde liegenden Erreger eingehender betrachtet werden. Die genaue Zusammensetzung des Erregerspektrums wurde in den Abbildungen 9 und 10 anhand von Balkendiagrammen veranschaulicht. Erstere stellt dabei wieder den prozentualen Anteil bestimmter Erreger bezogen auf die Gesamtheit der transplantierten Patienten dar, während Abbildung 10 den prozentualen Anteil der einzelnen Erreger bei nachgewiesener BSI zeigt. Bei 22 BSIs im gesamten Zeitraum waren GP für 9, GN für 12 und MR für eine dieser Infektionen verantwortlich. In den Jahren 2008, 2009 und 2014 bildeten GN dabei die alleinige Ursache für die BSIs, demgegenüber waren in den Jahren 2012 und 2015 GP alleinig kausal für die aufgetretenen BSIs. Es war demnach keine zusammenhängende zeitliche Periode zu beobachten, in der ein Erreger-Typ dominierte. Auch eine generelle Verschiebung des Erregerspektrum über den Zeitraum ließ sich nicht beobachten.

Die Frage nach der Entwicklung der Inzidenz von MR-Erregern für diese Gruppe wurde ebenfalls untersucht (Abbildungen 9 und 10). Im Jahr 2010 kam es einmalig zum Auftreten eines MR-Erregers in der untersuchten Gruppe, wobei keine exaktere Beschreibung dieses Erregers durch das Labor erfolgte. Im dazugehörigen Arztbrief wurde lediglich die Beschreibung einer „fraglichen“ Infektion mit einem MR-Erreger dokumentiert. Eine Einordnung dieses Erregers in das GP bzw. GN-Spektrum war daher leider nicht möglich.

Tabelle 9 Mehrfach transplantierte Patienten – Zweite Tx: Erregerspektrum

Erreger	<i>n</i>
Gram-Positiv	
Staphylococcus epidermidis	5
Staphylococcus haemolyticus	1
Gram-Positive Kokken	1
Rothia mucilaginosa	1
Corynebacterium spezie	1
Lactobacillus spezie	1
Gram-Negativ	
Escheria-coli	12
Morganella morgani	1
Pseudomonas aeroginosa	1
Muliresistent	
fraglich	1

Alle über den gesamten Beobachtungszeitraum im Rahmen einer BSI dokumentierten Erreger können Tabelle 9 entnommen werden. In der Gruppe der GP-Erreger stellte, wie auch bei den einmalig transplantierten Patienten sowie beim ersten Transplantationsaufenthalt der mehrfach

transplantierten Patienten, Staphylococcus epidermidis den am häufigsten nachgewiesenen Keim dar ($n = 5$). Daneben traten weitere Keime der residenten menschlichen Haut- und Schleimhautflora auf, sowie jeweils einmalig eine nicht näher bezeichnete Corynebacterium spezie. In der Gruppe der GN bildete E.coli mit $n = 12$ wiederum den häufigsten Erreger. Darüber hinaus wurde aus dem GN Spektrum jeweils einmalig Morganella morgani, sowie Pseudomonas aeruginosa nachgewiesen.

4.4 Vergleich der Infektionen nach erster und zweiter Transplantation

Bei allen Patienten, die mehrfach transplantiert wurden, sollte der Frage nachgegangen werden, ob sich die Infektionsinzidenz im Rahmen der ersten und der zweiten Transplantation signifikant voneinander unterscheidet.

Tabelle 10 Mehrfach transplantierte Patienten: Erreger bei erster und zweiter Tx.

		2. Tx: Erreger in der BK				Gesamt
		kein Erreger-nachweis	Gram-Positiv	Gram-Negativ	Multi-resistent	
1. Tx: Erreger in der BK	kein Erregernachweis	40	6	6	0	52
	Gram-Positiv	5	2	3	0	10
	Gram-Negativ	4	1	2	1	8
	Multiresistent	0	0	1	0	1
	Multiresistent + Gram-Positiv	1	0	0	0	1
Gesamt		50	9	12	1	72

Anmerkung: Tx. = Transplantation, BK = Blutkultur

Dafür wurde zunächst untersucht, ob ein Zusammenhang zwischen dem Auftreten/Ausbleiben einer Infektion bei der ersten Transplantation und dem Auftreten/Ausbleiben einer Infektion während des zweiten Transplantationsaufenthalts besteht. Die beobachteten Daten wurden dabei in Tabelle 10 dargestellt: Von insgesamt 72 untersuchten Patienten konnte bei 20 Patienten eine BSI (GP-, GN-, MR-Erreger oder Kombinationen aus diesen) im Rahmen des ersten Transplantationsaufenthalts nachgewiesen werden. Innerhalb derselben Gruppe (also idem $n = 72$) kam es im Rahmen des zweiten Transplantationsaufenthalts bei 22 Patienten zu einer BSI. Dieses Ergebnis deutete auf eine ähnlich hohe Inzidenz sowohl nach der ersten als auch nach zweiter Transplantation hin. Eine statistische Aussage war diesbezüglich jedoch nicht möglich, da bei einigen der Parameter (u.a. MR/MR, MR/GP) die Fallzahl $n = 0$ der

Anwendung von Tests widersprach. Dies weist bereits auf das Hauptproblem der retrospektiven Datenerfassung, nämlich die zum Teil sehr lückenhafte klinische Dokumentation und das damit verbundene Fehlen von Informationen, hin.

Tabelle 11 Mehrfach transplantierte Patienten: Kreuztabelle zu McNemar-Test

		2. Tx: Erreger in der BK			Gesamt	
		kein Erregernachweis	Gram-Positiv	Gram-Negativ		
1. Tx: Erreger in der BK	kein Erregernachweis	Anzahl	40	5	5	50
		% der Gesamtzahl	59.7	7.5	7.5	74.6
	Gram-Positiv	Anzahl	5	2	3	10
		% der Gesamtzahl	7.5	3.0	4.5	14.9
	Gram-Negativ	Anzahl	4	1	2	7
		% der Gesamtzahl	6.0	1.5	3.0	10.4
Gesamt	Anzahl	49	8	10	67	
	% der Gesamtzahl	73.1	11.9	14.9	100.0	

Aufgrund des Auftretens von $n = 0$ Fällen wurden die weiter auszuwertenden Fälle eingeschränkt, so dass im weiteren Verlauf nur Patienten berücksichtigt wurden, die entweder keinen Erregernachweis (und somit keine BSI) oder den alleinigen Nachweis eines GP oder GN-Erregers aufwiesen (d.h. Kombinationen wurden nun nicht mehr berücksichtigt). Dies führte zum Ausschluss von fünf Patienten aus der weiteren Analyse. Aus diesen gefilterten Daten wurde erneut eine Kreuztabelle erstellt (siehe Tabelle 11 zu McNemar Test), die schließlich 67 Fälle umfasste. Bei Auswertung dieser Fälle mittels McNemar-Tests für verbundene Stichproben war das Ergebnis mit $p = 0.774$ nicht signifikant. Es ergab sich also kein Hinweis auf einen wesentlichen Unterschied zwischen der Infektionsinzidenz nach der ersten und der zweiten Transplantation. Dies unterstützte die bereits oben genannte Vermutung, dass die Infektionsinzidenz sich zwischen erster und zweiter Transplantation nicht wesentlich unterscheidet.

Tabelle 12 Vergleich erste und zweite Transplantation bei Erregernachweis in beiden Tx

		2. Tx: Erreger in der BK			Gesamt
		Gram-Positiv	Gram-Negativ	Multiresistent	
1. Tx: Erreger in der BK	Gram-Positiv	2	3	0	5
	Gram-Negativ	1	2	1	4
	Multiresistent	0	1	0	1
Gesamt		3	6	1	10

Anmerkung: Tx. = Transplantation

Schließlich stellte sich noch die Frage, ob bei mehrfach transplantierten Patienten, die im Rahmen beider Transplantationsaufenthalten eine BSI entwickelten, in beiden Fällen Erreger aus derselben Gruppe (also GP, GN, MR) kausal waren. Aus der Gruppe der bisher beobachteten Patienten wurden daher diejenigen ausgewählt, bei denen in beiden Transplantationen eine BSI nachgewiesen wurde. Darüber hinaus wurden (wie bereits im Rahmen der vorausgehenden Auswertung geschehen) bei positivem Erregernachweis nur GP, GN oder MR-Erreger berücksichtigt, nicht jedoch deren Kombinationen. Beide Kriterien trafen auf zehn Patienten zu. Für diese Patienten wurde erneut eine Kreuztabelle erstellt, um die Übereinstimmungen zwischen den Erregern der ersten und der zweiten Transplantation abzubilden (siehe Tabelle 12). Bei insgesamt vier Patienten trat ein Erreger aus derselben Gruppe erneut im Rahmen der zweiten Transplantation auf. Da jedoch innerhalb der Tabelle in einigen Fällen die Anzahl $n = 0$ betrug war eine weitere Auswertung mit statistischen Testverfahren nicht möglich. Es konnte daher keine Aussage darüber getroffen werden, ob das Erregerspektrum, das im Rahmen der ersten Transplantation auftritt, sich in dem der zweiten Transplantation widerspiegelt.

5 Diskussion

Infektionen sind ein wesentlicher Risikofaktor einer Therapie mittels HDChT/ ASZT. Eine frühzeitige kalkulierte antibiotische Therapie ist daher essenziell, um Morbidität und Mortalität einzudämmen. Um antiinfektive Strategien wirksam zu gestalten, sind aktuelle epidemiologische Daten zu Inzidenz und Ätiologie der Infektionen notwendig. Da einige Studien der vergangenen Jahre über eine Zunahme GN- und MR-Erreger berichten, sollte der Frage nachgegangen werden, ob dies auch für das untersuchte Zentrum zutrifft. Ergänzend sollte die Gruppe der mehrfach transplantierten Patienten unter infektiologischen Gesichtspunkten genauer analysiert werden.

5.1 Diskussion der Methoden

5.1.1 Studiendesign

Bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich um eine retrospektive monozentrische Beobachtungsstudie, die damit einhergehende Vorteile, aber auch Limitationen aufweist: durch die rückwirkende Erfassung der Daten konnten Lücken in der Dokumentation an einigen Stellen nicht mehr geschlossen werden (beispielsweise das fehlende Erkrankungsstadium zweier MM Patienten). Dies ist jedoch eine bekannte Einschränkung bei dieser Art von Untersuchung. Da nur in vereinzelt Fällen Informationen fehlten, ist nicht von einer systematischen Verzerrung der Ergebnisse auszugehen.

Des Weiteren ist die epidemiologische Verteilung von Krankheitserreger und deren Resistenzen oftmals ein regional sehr variables Geschehen, Leitlinien hingegen sollen möglichst allgemeingültige Handlungsempfehlungen sein. Vorteil des monozentrischen Charakters der Studie ist also ihre Regionalität, da sie die Situation vor Ort abbildet und daher Rückschlüsse für Entscheidungen an diesem Zentrum gezogen werden können. Der Nachteil besteht jedoch in eben dieser Regionalität, da die Ergebnisse nicht automatisch die Situation an anderen Orten abbilden. In Zusammenschau mit weiteren monozentrischen Studien zu diesem Thema, wie beispielsweise der Arbeit von Rahman et al aus dem Jahr 2019, können jedoch erste Einschätzungen gewonnen werden, ob die beobachteten Entwicklungen lokal begrenzt oder überregional geschehen⁶⁵.

5.1.2 Datenquelle

Wie im Kapitel *Patienten und Methoden* beschrieben, stellte die Grundlage der Daten die ICD-10-Codierliste des Klinikums der Universität München, Campus Großhadern dar. Aus ihr

wurden alle Patienten herausgefiltert, die im Untersuchungszeitraum mittels HDChT/ASZT behandelt wurden. Während der Datensammlung fiel auf, dass vereinzelt Patienten Bestandteil der Liste waren, die zwar eine der in den Einschlusskriterien genannten Grunderkrankungen aufwiesen, jedoch (noch) nicht mittels HDChT/ ASZT therapiert wurden. Sie wurden in der Folge nicht weiter berücksichtigt. Aufgrund dieser Tatsache ist es jedoch nicht vollständig auszuschließen, dass im Gegenzug Patienten, die alle Einschlusskriterien inkl. HDChT/ ASZT erfüllten, nicht in der genannten Liste aufgeführt wurden. Möglicherweise bildete das dieser Studie zugrundeliegende Patientenkontext also nicht vollumfänglich alle im untersuchten Zeitraum therapierten Patienten ab. Es ist jedoch ein zufälliges Fehlen einzelner Patienten anzunehmen, sodass nicht von einer strukturell bedingten Verzerrung der Ergebnisse auszugehen ist.

5.1.3 Definition der Parameter

Definition BSI: Eine BSI wurde als Auftreten eines klinischen Symptoms und des gleichzeitigen Erregernachweises in einer BK definiert. Das klinische Symptom Fieber wurde dabei, diversen Literaturbeispielen zu ähnlichen Fragestellungen folgend, ab einer Temperatur von $\geq 38,3^{\circ}\text{C}$ bei einmaliger Messung vergeben^{52, 64, 66}. Andere Studien werteten jedoch bereits eine Temperatur ab $\geq 38,0^{\circ}\text{C}$, wieder andere eine Temperatur erst ab $\geq 38,8^{\circ}\text{C}$ als Fieber^{67, 68}. Aufgrund der wenig einheitlichen Definition, sowie der fehlenden Angabe in den meisten Studien, wo diese Temperatur gemessen wurde (oral, axillär, rektal, transkutan) ist nicht davon auszugehen, dass eine abweichende Definition von $- 0,3^{\circ}\text{C}$ bzw. $+ 0,8^{\circ}\text{C}$, die Ergebnisse wesentlich beeinflusst hätte.

Des Weiteren war in der vorliegenden Studie der einmalige Erregernachweis in einer BK ausreichend. Teh et al, die in einer 2017 publizierten Arbeit das Auftreten von BSIs im Rahmen der Therapie des MM im Zeitraum 2008 – 2012 untersuchten, forderten jedoch, das „commonly commensal bacteria“, wie beispielweise Koagulase-negative-Staphylokokken zu einem zweiten Zeitpunkt erneut in einer BK nachgewiesen werden mussten, um als signifikant zu gelten⁵⁰. Ziel dieser Methode war es, unnötige Therapiemaßnahmen aufgrund von sekundärer Verunreinigung der Proben zu vermeiden. Bereits 2003 thematisierten Weinstein et al diese Problematik und wiesen darauf hin, dass verunreinigte Blutkulturen häufig seien und mikrobiologische Befunde deshalb stets auf ihr Plausibilität zu hinterfragen sind⁶⁹. Die Leitlinie AGIHO der DGHO zu antimikrobieller Therapie febriler Komplikationen nach HDChT und ASZT nahm dieses Problem ebenfalls in den Blick und listet eine Reihe „häufiger Fehler bei der Interpretation mikrobiologischer Befunde“, wie beispielweise die

Fehlinterpretation von kolonisierenden Bakterien als Infektionsquelle. Bezogen auf die Diagnostik, wird jedoch die Abnahme zwei venöser Blutkulturen (aerob/ anaerob) als ausreichend betrachtet ⁴⁴. Die Handhabung im untersuchten Zentrum und entsprechend in der vorliegenden Studie orientierte sich folglich an den gültigen Handlungsempfehlungen der Fachgesellschaft.

Antimikrobielle Prophylaxe: Wie anhand des Kapitels *Patienten und Methoden* ersichtlich, wurde die peritransplantationelle antimikrobielle Prophylaxe der Patienten nicht gesondert erfasst. Es wurde davon ausgegangen, dass alle Patienten die zum jeweiligen Zeitpunkt leitliniengemäße Medikation erhielten. An einigen Zentren wurde mit Zunahme GN-Infektionen eine Prophylaxe derselben mit Flourchinolonen (vor allem Levofloxacin) implementiert ⁷⁰. Eine solche prophylaktische Antibiotika-Gabe erfolgte am untersuchten Zentrum zu keinem Zeitpunkt des beobachteten Zeitraums. Demzufolge ist von keiner Beeinflussung der erfassten GN-Infektionen aufgrund der Veränderung der antibiotischen Prophylaxe auszugehen.

5.1.4 Ausgeschlossene Fälle

Die Informationen von drei Patienten, deren Krankheitsverlauf stark von der Grundgesamtheit abwich, gingen nicht in die Auswertung mit ein, um eine Verzerrung der Ergebnisse zu vermeiden. Eine genaue Beschreibung dieser Patienten findet sich im Kapitel *Patienten und Methoden*.

5.1.5 Statistische Auswertung

Zur Objektivierung der tabellarischen und grafischen Darstellung der Entwicklung der Inzidenz von Infektionen nach HDChT/ ASZT kamen der Chi-Quadrat-Test für unverbundene Gruppen und der McNemar-Test für verbundene Gruppen zum Einsatz. Um die beiden Tests anwenden zu können, war eine Aufteilung des Beobachtungszeitraums in zwei Abschnitte notwendig. Auch in anderen Studien kam bereits eine solche Unterteilung der untersuchten Kohorte zu Auswertungszwecken zum Einsatz. Blimark et al orientierten sich dabei an Veränderungen im Therapieregime, um Abschnitte festzulegen, wobei der untersuchte Zeitraum (1988 – 2004) ihrer Studie deutlich länger war und somit nur bedingt vergleichbar ist ⁴⁶. Da in unseren Untersuchungszeitraum kein klar abgrenzbarer Wechsel in der Therapie fiel, folgten wir dem Beispiel von Park et al aus dem Jahr 2017, die in ihrer retrospektiven Kohortenstudie *Infectious complications in multiple myeloma receiving autologous stem cell transplantation in the past 10 years* eine Unterteilung ihres Beobachtungszeitraum in die Jahre 2006-2010 und 2011-2015

vornahmen⁵². Auf diese Weise entstanden zwei zeitlich gleich lange 5-Jahres Abschnitte, die statistisch auswertbar waren. Wir verwendeten dementsprechend dieselbe Unterteilung.

5.2 Diskussion der Ergebnisse

5.2.1 Patientenkollektiv

Der Altersdurchschnitt der insgesamt 184 in die Auswertung aufgenommenen Patienten lag bei 60 (bzw. 61 zum Zeitpunkt der zweiten Transplantation) Jahren. Von diesen Patienten waren >50% männlich. Da der weit überwiegende Teil der Patienten aufgrund eines MM therapiert wurde, entsprach dies den gängigen klinischen Beobachtungen dieser Erkrankung: Röllig et al berichteten in einem 2015 im Lancet erschienen Artikel über 2/3 männlicher Erkrankter und einen Altersmedian von 69 Jahren zum Zeitpunkt der Diagnose. Sie spezifizierten darüber hinaus, dass bei 2/3 aller Patienten die Diagnosestellung nach dem 55. Lebensjahr erfolgte. Des Weiteren führten sie aus, dass Patienten, die sich als geeignet für eine Therapie mittels HDChT/ASZT erwiesen, in der Regel jünger und fitter seien⁷¹. Demzufolge zeigte das in der vorliegenden Studie untersuchte Patientenklientel bezüglich Geschlechtes und Alter die zu erwartende Zusammensetzung.

Wie bereits in der Einleitung erläutert, bildet das MM die Hauptindikation zur Therapie mittels HDChT/ASZT. Diese Tatsache spiegelte sich im deutlichen Überwiegen dieser Diagnose innerhalb des Patientenkollektivs wider, denn auch am untersuchten Zentrum stellt das MM die häufigste Indikation zur ASZT dar. Das untersuchte Patientenkollektiv entsprach in diesem Punkt also ebenfalls den klinischen Erwartungen.

5.2.2 Infektionen bei einmalig transplantierten Patienten

Inzidenz von BSIs

Zunächst sollte der Frage nach der Entwicklung der Inzidenz von BSIs nach HDChT/ASZT nachgegangen werden. Am untersuchten Zentrum trat bei den insgesamt 112 untersuchten Transplantationsaufenthalten in 26 Fällen eine BSI auf (entspricht 23,2%), wobei sich von Jahr zu Jahr deutliche Schwankungen zeigten. Ein eindeutiger Trend bezüglich Zu- oder Abnahme ließ sich nicht erkennen. Der durchgeführte Chi-Quadrat-Test, der die Infektionsinzidenz der Zeiträume 2006 – 2010 und 2011 – 2015 verglich, war nicht signifikant ($p = 0.491$).

Die im Jahr 2019 von Mohan et al publizierte retrospektive Kohortenstudie *Bacteremia following autologous stem cell transplantation for multiple myeloma: risk factors and outcomes* beschreibt eine mit 13% angegebene, d.h. niedrigere, Inzidenz, für Bakteriämien. Bei der

Datenerfassung wurden jedoch alle Patienten ausgeschlossen, die in einer der beiden abgenommenen BKs coryneforme Organismen oder Koagulase-negative-Staphylokokken aufwiesen, da entsprechende Proben als kontaminiert betrachtet wurden. Darüber hinaus wurden lediglich zwischen 2014 und 2015 transplantierte Patienten erfasst⁷². In der vorliegenden Studie erstreckte sich der Untersuchungszeitraum jedoch von 2006 bis 2015. Daher sollten auch Vergleichsdaten aus älteren Studien berücksichtigt werden. Eine mit 20% bezifferte, also bereits deutliche höhere, Inzidenz für Bakteriämien während des Klinikaufenthalts im Rahmen einer ASZT wird beispielsweise von Pinana et al beschrieben. Die 2014 veröffentlichte multizentrische Studie untersuchte prospektiv 720 Patienten im Zeitraum 1998 bis 2003⁷³. Zahlen zu Inzidenzen, die in etwa zwischen den Angaben der bereits genannten Studien liegen, wurden von Puig et al 2007 berichtet: Diese monozentrische Studie untersuchte 476 Patienten nach ASZT im Zeitraum 2/1990 bis 5/2005 und erfasste dabei 29% klinisch dokumentierte Infektionen, wovon 17% mikrobiologisch gesicherte Infektionen waren⁷⁴.

Die in der untersuchten Kohorte vorliegende Inzidenz lag mit 23% dennoch etwas über dem anhand der oben beschriebenen Studien zu erwartendem Bereich. Dies ist möglicherweise zwei Ursachen geschuldet: zum einen wurden nicht, wie bei Mohan et al, die auf Kontamination verdächtigen BKs aus der Auswertung ausgeschlossen, sondern alle BK-Nachweise, die eine Therapie zu Folge hatten, mitberücksichtigt. Zum anderen waren die Fallzahlen in der vorliegenden Untersuchung vergleichsweise niedrig (maximal 22 Patienten/ Jahr (2015), minimal 5/ Jahr (2006)), so dass Ereignisse bei einzelnen Patienten prozentual einen deutlich größeren Einfluss auf das Gesamtergebnis hatten. Eine leicht über der zu erwartenden Inzidenz liegende prozentuale Anzahl an Infektionen, ist demnach wenig überraschend.

Entwicklung der Inzidenz von BSIs

Einer Zunahme an Infektionen muss an einem Zentrum frühestmöglich auf den Grund gegangen werden, um die damit einhergehenden Steigerung von Morbidität und Mortalität zu begrenzen. Daher wurde neben der durchschnittlichen Inzidenz die Entwicklung der derselben über den Beobachtungszeitraum analysiert. Blimark et al haben dies 2015 im in der Zeitschrift *Haemtaologica* erschienenen Artikel *Multiple Myeloma and infections: a population based study on 9253 multiple myeloma patients* für Patienten in Schweden untersucht. Während in der vorliegenden Studie das Ergebnis nicht signifikant war, beschrieben Blimark et al eine Zunahme der Infektions-Inzidenz in den letzten Jahren, die vor allem jüngere Patienten betraf. Sie führten dies unter anderem auf den Einsatz neuer immunmodulatorischer Medikamente

zurück, die aufgrund ihres Wirkmechanismus einen zusätzlichen Risikofaktor für das Auftreten von Infektionen darstellen⁴⁶. Letzteres postulierten Nucci et al bereits 2009, als sie darauf hinwiesen, dass sich das MM durch die neuen Therapien zu einer chronischen Erkrankung gewandelt hat. In der Folge komme es zu einer erhöhten kumulativen Immunsuppression, die wiederum Infektionen begünstige. Genaue Zahlen bezüglich der Entwicklung der Gesamt-Inzidenz von Infektionen, insbesondere nach HDChT/ ASZT blieben Nucci et al jedoch schuldig⁷⁵.

Dass das Ergebnis des in der vorliegenden Studie durchgeführten Chi-Quadrat-Tests nicht signifikant war, kann nun einerseits einem tatsächlich kaum veränderten Auftreten von Infektionen am untersuchten Zentrum geschuldet sein. Andererseits könnte es aber auch in der Tatsache begründet liegen, dass die Fallzahlen möglicherweise zu niedrig waren, um einen noch nicht besonders ausgeprägten Trend abzubilden (41 Patienten im Zeitraum 2006-2010, 71 Patienten im Zeitraum 2011-2015). Anhand der oben beschriebenen Literatur wird jedoch deutlich, dass durch angepasste Therapieschemata Veränderungen im Auftreten von Infektionen möglich sind. Es wäre daher empfehlenswert, weitere Studien zu diesem Thema durchzuführen und idealerweise durch die Verwendung größerer Kohorten Entwicklungen besser abbilden zu können. Dass dies zentrumbezogen weiterhin eine Herausforderung ist, liegt an der geringen Fallzahl pro Jahr. Eventuell kann hier der Zusammenschluss regionaler Transplantationszentren von Nutzen sein.

Erregerspektrum

Entscheidend für die adäquate Therapie von Infektionen ist das Wissen um das zugrundeliegende Erregerspektrum. Daher wurde der Frage nachgegangen, wie sich dieses bei BSIs nach HDChT/ASZT zusammensetzte und ob es zu Veränderungen im Beobachtungszeitraum kam. Es zeigte sich bei einem Nachweis von 18 ausschließlich durch GP-Erregern verursachte BSIs im Vergleich zu 6 durch GN-bergründete BSIs ein Überwiegen der GP-Erreger. Die hypothetische Zunahme GN- sowie MR-Erreger bestätigte sich nicht.

Wie bereits beschrieben, wurden jedoch über eben diese in den vergangenen Jahren mehrfach berichtet. In der Konsequenz implementierten viele Zentren den prophylaktischen Einsatz von Flurorchinolonen in der Phase der chemotherapie-bedingten Neutropenie. Die Folgen dieser Maßnahmen beschrieben Satlin et al in ihrem 2015 erschienenen Paper *Impact of Prophylactic Levofloxacin on Rates of Bloodstream Infection and Fever in Neutropenic Patients with Multiple Myeloma Undergoing Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation*. Dafür

verglichen sie die Inzidenzen von BSIs innerhalb von 30 Tagen nach ASZT vor (2003-2006) und nach (2006-2010) Einführung der prophylaktischen Behandlung mit Levofloxacin. Im Rahmen der prophylaktischen Therapie kam es zu einer signifikanten Abnahme der BSIs von 41,2% auf 14,7% bei Patienten mit MM. Die Ursache lag jedoch in einer Abnahme GP-BSIs, die durch Koagulase-negative Staphylokokken und Viridans-Streptokokken verursacht werden, begründet (31% in Periode 1 auf 10% in Periode 2, $p < 0.001$). Bezüglich der durch GN-Erreger verursachten BSIs kam es zu keiner signifikanten Veränderung (11% in Periode 1 zu 7% in Periode 2, $p = 0,26$). Darüber hinaus war keine signifikante Zunahme multiresistenter Erreger, wie MRSA oder VRE, nachweisbar ⁷⁰.

Unsere eigenen Beobachtungen untermauern außerdem Daten von Teh et al aus dem Jahr 2017. In einer retrospektiven Kohortenstudie untersuchten sie Patienten, die zwischen 2008 und 2012 aufgrund eines MM therapiert wurden. Von allen Patienten, die nach ASZT eine BSI entwickelten, konnte bei 37,4% ein GP-Erreger nachgewiesen werden (GN 35,2%, gemischt 27,5%). GP-Erreger stellten somit häufigste Ursache für BSIs dar, obwohl im Gegensatz zur vorliegenden Studie, bei Erregern die häufig durch Kontamination in die BK gelangen, eine zweite Bestätigungs-BK zu einem späteren Zeitpunkt verlangt wurde. Die Patienten erhielten, mit Ausnahme der Pneumocystis jiroveci-Prophylaxe, keine prophylaktische antibiotische Behandlung gegen GN-Erreger, insbesondere kein Ciprofloxacin ⁵⁰. Damit stimmte in diesem Punkt die prophylaktische antiinfektive Behandlung der Patienten mit derer in der vorliegenden Untersuchung überein.

Wie die Infectious Diseases Society of America in ihrer 2010 aktualisierten Version der *Clinical Practice Guideline for the Use of Antimicrobial Agents in Neutropenic Patients with Cancer* schreibt, sind viele Empfehlungen hinsichtlich Prophylaxe und Therapie von Infektionen gegebenenfalls nicht auf andere Orte und Zentren übertragbar, da sich dort veränderte Bedingungen vorfinden. Dies könne auch die dominierenden Erreger betreffen ⁷⁶. Daher gehen wir davon, dass eine generelle Zunahme GN- Erreger zwar prinzipiell immer mit zu bedenken ist, sich am untersuchten Zentrum jedoch bisher keine Veränderungen in diese Richtung ereignet haben. Um eine solche jedoch frühzeitig zu erkennen, ist eine fortlaufende Surveillance der mikrobiologischen Befunde notwendig. Im untersuchten Zentrum wurde und wird dies stringent über die Abteilung Krankenhaushygiene durchgeführt.

5.2.3 Infektionen bei mehrfach transplantierten Patienten

In den vergangenen Jahren wurden diverse Studien zu infektiösen Komplikationen nach HDChT/ ASZT publiziert. Gleichzeitig wurden mehrfache ASZTs, beispielweise im Rahmen eines Tandem-Regimes oder als sogenannte „salvage therapy“ bei Auftreten eines Rückfalls/Rezidivs durchgeführt⁷⁷. Die veröffentlichten Studien bildeten dies jedoch nicht ab. So berichteten Macesic et al 2014 über 528 Stammzelltransplantationen bei 508 Patienten, Park et al 2017 über 324 ASZTs bei 285 Patienten und Mohan et al 2019 über 362 ASZTs bei 282 Patienten^{52, 60, 72}. In jedem Fall müssen also bei einzelnen Patienten mehrere Transplantationen erfolgt sein. Eine gesonderte Betrachtung von Infektionen nach erster und zweiter Transplantation fehlte jedoch. Da dies in der vorliegenden Untersuchung erstmals genauer betrachtet wurde, ist eine Einordnung der Ergebnisse nur im Vergleich zu den Gesamtkollektiven der genannten Studien und den Beobachtungen über die einmalig transplantierten Patienten aus Kapitel 5.2.2 möglich.

Demografisch ließen sich keine auffälligen Unterschiede zwischen einmalig transplantierten Patienten und mehrfach transplantierten Patienten feststellen: In beiden Kohorten waren die Mehrzahl der Patienten männlich und sowohl das Alter, als auch die Verteilung der Diagnosen (inkl. Krankheitsstadium bei MM-Patienten) stimmten weitgehend überein. Eine aussagekräftige statistische Auswertung dieser sogenannten „baseline characteristics“ war aufgrund der geringen Fallzahl jedoch nicht möglich. Es muss daher immer mit Bedacht werden, dass Ergebnisse durch unterschiedliche Voraussetzungen in den untersuchten Kohorten möglicherweise beeinflusst wurden. Um dies sicher auszuschließen, wären größer angelegte Studien mit multivarianter Analyse notwendig.

5.2.3.1 Infektionen nach der ersten Transplantation

Inzidenz BSI

Bei mehrfach transplantierten Patienten zeigten sich im Rahmen des ersten Transplantationsaufenthalts starke Schwankungen bei der Inzidenz der Infektionen (min. 11.1% im Jahr 2011, max. 40.0% im Jahr 2007). Ein eindeutiger Trend bzgl. Zu- oder Abnahme war nicht erkennbar. Der durchgeführte Chi-Quadrat-Test bestätigte dies, da er mit $p = 0.365$ nicht signifikant war. Es ergab sich also kein deutlicher Unterschied der Infektionsinzidenz zwischen erstem (2006 – 2010) und zweitem (2011– 2015) Untersuchungsabschnitt. Dies stimmt mit den Daten der bereits in Kapitel 5.2.2 *Einmalig transplantierten Patienten- Inzidenz* aufgeführten Studien überein.

Erregerspektrum

Die Ätiologie der Infektionen lies ein nicht ganz so ausgeprägtes Überwiegen GP-Erreger erkennen, wie dies bei den einmalig transplantierten Patienten der Fall war (BSI aufgrund GP $n = 11$, aufgrund GN $n = 7$) Zu einer Zunahme GN-Infektionen über den Zeitraum kam es nicht. Die genannten Daten reflektieren die inkohärente Studienlage zu diesem Thema, da sowohl über GP-Mehrheiten, als auch über GN-Überlegenheit berichtet wird: Mit 67% stellten GP-Erreger gegenüber 33% GN die deutlich häufigere Ursache für Infektionen in der von Rahman et al 2019 beschriebenen Studie *Early infectious complications after autologous hematopoietic cell transplantation for multiple myeloma* dar⁶⁵. Auch Mohan et al berichteten im selben Jahr über ein Überwiegen GP-Erreger (63%, GN 30%) bei Bakteriämie nach ASZT⁷². Demgegenüber beschrieben Lee et al in einer monozentrischen, retrospektiven Studie aus dem Jahr 2016 einen Anteil von 40.0.% GP, 20% GN und 40% kombinierte Erregernachweisen als Ursache einer BSI. Anteil alleinig durch GP-Erreger verursachter BSI war demnach nicht mehr so ausgeprägt⁷⁸. Mit 59.0% lag der Anteil GP-Erreger in der monozentrischen, retrospektiven Studie von Macesic et al (2014) bei Vorliegen einer BSI noch deutlich höher (GN 36%), jedoch kann dies auch der Zuteilung von Proben mit mehrfachem Erregernachweis in die jeweiligen Gruppen geschuldet sein. Dem steht entgegen, dass der Nachweis von Koagulase-negativen Staphylokokken, Corynebakterien und Laktobazillen zunächst als Kontamination betrachtet und von der Auswertung ausgeschlossen wurden, sofern keine gesonderte Bestätigungs-BK innerhalb von 48 Stunden vorlagen. Falsch hohe Werte sollten auf diese Weise verhindert werden. Darüber hinaus wiesen die Autoren explizit darauf hin, dass es im untersuchten Zeitraum (04/2001-5/2010) zu keiner Veränderung im Verhältnis der GP zu den GN kam⁶⁰. Letzteres bestätigt noch einmal die in der vorliegenden Untersuchung gewonnenen Daten, wonach es zu keiner Zunahme der GN-Infektionen über den Beobachtungszeitraum kam.

Eine Zunahme MR-Erreger war ebenfalls nicht zu beobachten. Sie traten zweimalig auf und entstammten in beiden Fällen dem GN-Bereich. Dies spiegelt die Daten von Satlin et al aus dem Jahr 2015, auf die im Kapitel 2.2.2 *Infektionen bei einmalig transplantierten Patienten* bereits genauer eingegangen wurde⁷⁰.

5.2.3.2 Infektionen nach der zweiten Transplantation

Inzidenz BSI

Die Inzidenz der Infektionen bei mehrfach transplantierten Patienten im Rahmen der zweiten Transplantation zeigte eine große Variabilität (min 8.3% 2014, max. 60.0% 2007). Der Chi-

Quadrat-Test war dementsprechend nicht signifikant ($p = 0.168$). Es war also keine Zu- oder Abnahme der Infektionsinzidenz beobachtbar.

Erregerspektrum

Das den Infektionen zugrundeliegende Erregerspektrum zeigte in absoluten Zahlen ein Überwiegen GN-Erreger (GN $n = 12$, GP $n = 9$). Somit stellt die Gruppe der Patienten nach zweiter Transplantation die einzige unseres Kollektivs mit einem GN-Überhang dar. Eine eindeutige Zu- oder Abnahme über den Beobachtungszeitraum war jedoch weder für GP-noch für GN-Erreger erkennbar. Dennoch werden die Daten von anderen Studien gestützt, die GN-Erreger als hauptursächlich für Infektionen beschrieben. So berichteten Teh et al bereits 2015 in ihrer monozentrischen Studie *Risk, severity and timing of infections in patient with multiple myeloma: a longitudinal cohort study in the era of immunomodulatory drug therapy* über einen Anteil GN-Erreger von 40.8% bei nachgewiesener BSI (GP 33.7, polymikrobiell 25.5%). Ebenso wie in der vorliegenden Kohorte identifizierten sie außerdem *E. coli* als den am häufigsten auftretenden Erreger⁷⁹. Zu beachten ist dabei jedoch, dass Teh et al nicht nur den Transplantationszeitraum selbst in den Blick nahmen, sondern darüber hinaus Infektionen über den gesamten Krankheitsverlauf betrachteten. Bakterielle Infektionen traten jedoch vor allem in der Phase der ASZT und der Krankheitsprogression auf⁷⁹.

Innerhalb der GN war *E.coli* wieder der am häufigsten nachgewiesene Erreger, was ebenso durch die Daten von Teh et al gestützt wird, während aus dem GP-Spektrum erneut Staphylokokken dominierten. Mit einer fraglichen Infektion durch einen MR-Erreger ergab sich ebenfalls kein Hinweis auf eine Zunahme MR-Infektionen.

5.2.4 Vergleich der Infektionen nach erster und zweiter Transplantation

Die Inzidenz von BSIs bei mehrfach transplantierten Patienten waren nach erster und zweiter Transplantation ähnlich hoch (1. Tx. $n = 20$, 2. Tx. $n = 22$). Auch mittels McNemar-Test war kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen feststellbar ($p = 0.774$). Dies untermauert die Hypothese, dass Patienten allgemein ein ähnlich hohes Risiko für das Auftreten von Infektionen nach erster und zweiter Transplantation aufweisen (obwohl im Rahmen der 2. Tx die Grunderkrankung als Risikofaktor weniger ins Gewicht fällt, da diese sich in Remission befindet). Dazu sei jedoch erwähnt, dass zur Durchführung des Tests die Fallzahl weiter eingeschränkt werden musste, sodass sich diese nochmals reduzierte. Eine Beeinflussung des Testergebnisses durch die niedrige Fallzahl ist daher möglich.

Ebenso war es leider aufgrund der geringen Patientenzahlen nicht statistisch auswertbar, ob Patienten, die in Folge beider Transplantationen eine BSI durchmachten, in beiden Fällen aufgrund desgleichen Erregers erkrankten. Die fragliche Suszeptibilität gegenüber einer bestimmten Erregergruppe (GP, GN, MR) konnte daher nicht nachgeprüft werden. Da sich in der Literatur, wie eingangs erwähnt, diesbezüglich noch keine Daten finden, wäre eine weitere Untersuchung in einer größer angelegten Studie sehr wünschenswert. Bisher liegen aus ebendiesem Grund auch keine Vergleichsdaten zu den hier erfassten vor.

6 Zusammenfassung

Die Möglichkeit zur Durchführung von Stammzelltransplantationen hat die Therapie hämatologischer Erkrankungen revolutioniert. Durch sie können Hochdosischemotherapien (HDChTs) eingesetzt werden, die deutlich bessere Effekte gegenüber maligne entarteten Zellen erzielen als zuvor verwendete Dosierungen und Therapeutika⁴. Die sogenannte autologe Stammzelltransplantation (ASZT) kommt dabei unter anderem bei Patienten mit Multiplem Myelom (MM) zum Einsatz. Infektionen sind die häufigste Komplikation dieser Therapie und betreffen mehr als 60% der Patienten, wobei nur in circa 20-30% der Fälle ein mikrobiologischer Erregernachweis gelingt^{44, 80, 81}. Um dennoch eine adäquate kalkulierte antimikrobielle Therapie einleiten zu können, sind epidemiologische Informationen bezüglich des Spektrums der auftretenden Erreger essenziell. Ziel der Arbeit war daher die eingehende Untersuchung von Infektionen bei Patienten nach HDChT und ASZT. Dafür wurden die Daten eines Zeitraums von 10 Jahren einer großen deutschen Universitätsklinik ausgewertet. Das Augenmerk lag dabei auf der Inzidenz im Blutkreislauf nachweisbarer Infektionen (BSI) und deren Ätiologie. Darüber hinaus wurde erstmals genauer betrachtet, ob sich zwischen einmalig und mehrfach transplantierten Patienten Unterschiede zeigen. Dieselbe Fragestellung galt zusätzlich innerhalb der Gruppe der mehrfach transplantierten Patienten, bezüglich eines Unterschiedes zwischen erstem und zweitem Transplantationsaufenthalt.

Insgesamt wurden 256 Transplantationsaufenthalte ausgewertet, die sich auf 184 Patienten verteilten. 112 Patienten wurden einmalig transplantiert, bei 70 Patienten erfolgten zwei Transplantationen.

Im Beobachtungszeitraum war bei der Kohorte der einmalig transplantierten Patienten sowohl grafisch und tabellarisch als auch mittels Chi-Quadrat-Test kein signifikanter Unterschied bezogen auf die Inzidenz von BSIs zwischen den beiden Zeitabschnitten 2006-2010 und 2011-2015 feststellbar ($p = 0.474$). Eine Zunahme durch GN- oder MR-Erreger verursachter BSIs war ebenso nicht nachweisbar.

In der erstmaligen gesonderten Betrachtung der mehrfach transplantierten Patienten zeigte sich für den Zeitpunkt der ersten Transplantation ein undulierender Inzidenzverlauf für BSIs über den Beobachtungszeitraum ohne klaren Trend. Dies wurde statistisch bestätigt ($p = 0.365$). GP- und GN-Erreger kamen als Ursache der Infektionen ähnlich häufig vor. Eine Zunahme GN- und MR-Erreger bestätigte sich hier nicht. Im Rahmen der zweiten Transplantation ergab sich für die Entwicklung Inzidenz ein ähnliches Bild wie bereits bei der ersten Transplantation. Eine

Zunahme der Infektionen war nicht nachweisbar ($p = 0.168$). Die Ätiologie der Infektionen lag hier im Unterschied zur ersten Transplantation hauptsächlich im GN-Bereich. Jedoch ebenfalls ohne Zunahme GN- und MR- Erreger über den Beobachtungszeitraum.

Der Vergleich der Inzidenz und Ätiologie einer BSI von erster und zweiter Transplantation bei mehrfach transplantierten Patienten mittels McNemar Test zeigte keinen signifikanten Unterschied ($p = 0.774$).

Zusammenfassend können aufgrund der niedrigen Fallzahlen keine allgemeingültigen Aussagen bezüglich der Entwicklung der Inzidenz von Infektionen und deren Ätiologie getroffen werden. Gleiches gilt für die Fragestellung, ob ein Zusammenhang zwischen dem Auftreten einer BSI inklusive deren Erreger bei erstmaliger Transplantation und der Wahrscheinlichkeit des Auftretens nach zweiter Transplantation besteht.

Aufgrund der Relevanz solche Informationen erscheint es jedoch dringend, prospektive multizentrische Studien zu diesem Thema durchzuführen. Auf diese Weise können die klinischen Handlungsempfehlungen zu Prävention und Therapie infektiöser Komplikationen nach HDChT/ ASZT um die Besonderheit mehrfach transplantierten Patienten ergänzt werden.

Zum gegenwärtigen Zeitpunkt darf es jedoch auch als äußerst positiv betrachtet werden, dass es -mindestens am untersuchten Zentrum- über den Beobachtungszeitraum von 10 Jahren zu keiner signifikanten Zunahme multiresistenter Erreger gekommen ist und selbst die allgemeine Inzidenz infektiöser Komplikationen nach ASZT trotz stärkerer immunsuppressiver Therapie keinen statistisch signifikanten Anstieg verzeichnet. Für die weitere Entwicklung wird es entscheidend sein, diesen positiven Trend weiter zu führen, um Patienten mit hämatoonkologischen Erkrankungen möglichst effektive, zugleich aber auch sichere und komplikationsarme Therapien anbieten zu können.

Literaturverzeichnis

1. Robert Koch-Institut. Bericht zum Krebsgeschehen in Deutschland 2016. Epidemiologisches Bulletin. 02.11.2017
2. Robert Koch-Institut (Hrsg.) und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (Hrsg). Krebs in Deutschland für 2013/2014. 11. Ausgabe. Berlin; 2017
3. Little M-T, Storb R. History of haematopoietic stem-cell transplantation. Nature Reviews Cancer. 2002; 2: 231.
4. Baron F, Storb R, Little M-T. Hematopoietic cell transplantation: five decades of progress. Archives of Medical Research. 2003; 34(6): 528-544.
5. Anasetti C, Logan BR, Lee SJ et al. Peripheral-blood stem cells versus bone marrow from unrelated donors. New England Journal of Medicine. 2012; 367(16): 1487-96.
6. Passweg JR, Baldomero H, Bader P et al. Hematopoietic stem cell transplantation in Europe 2014. Bone Marrow Transplantation. 2016; 51: 786.
7. Zehenter H, Individuelle Lebensqualität vor und nach autologer Stammzelltransplantation. Dissertation, Ludwig-Maximilians-Universität. München, 2004.
8. Deutsches Register für Stammzelltransplantation. Jahresbericht 2016. Essen und Ulm, 2017
9. Majhail NS, Farnia SH, Carpenter PA et al. Indications for Autologous and Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation: Guidelines from the American Society for Blood and Marrow Transplantation. Biology of Blood and Marrow Transplantation. 2015; 21(11): 1863-1869.
10. Kortüm KM, Engelhardt M, Rasche L et al. Das multiple Myelom. Der Internist. 2013; 54(8): 963-977.
11. National Cancer Institute. Surveillance, epidemiology and end results program. SEER stat fact sheet on multiple myeloma, [Online]. <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/mulmy.html> (aufgerufen am 28.02.2018).
12. Goldschmidt H, Multiples Myelom. In: Hiddemann W, Bartram CR (Hrsg). Die Onkologie. Teil 2 Solide Tumoren, Lymphome, Leukämien. 2.Auflage. Springer Medizin Verlag; 2010. S. 1590-1607
13. Straka C, Abedinpour F, Fischer N et al. Multiples Myelom. Der Onkologe. 2010; 16(3): 232-241.
14. Kyle RA, Rajkumar SV. Multiple Myeloma. New England Journal of Medicine. 2004; 351(18): 1860-1873.
15. Park S, Jung CW, Jang JH et al. Incidence of infection according to intravenous immunoglobulin use in autologous hematopoietic stem cell transplant recipients with multiple myeloma. Transplant Infectious Disease. 2015; 17(5): 679-87.
16. Hillengass J, Delorme S. Multiples Myelom: Aktuelle Empfehlungen für die Bildgebung. Der Radiologe. 2012; 52(4): 360-365.
17. Kyle RA, Rajkumar SV. Criteria for diagnosis, staging, risk stratification and response assessment of multiple myeloma. Leukemia. 2008; 23: 3.

-
18. Talamo G, Farooq U, Zangari M et al. Beyond the CRAB Symptoms: A Study of Presenting Clinical Manifestations of Multiple Myeloma. *Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia*. 2010; 10(6): 464-468.
 19. DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie (Hrsg.). *Onkopedia Leitlinien. Multiples Myelom*. 2013.
 20. Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A et al. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *The Lancet Oncology*. 2014; 15(12): e538-e548.
 21. Landgren O, Kyle RA, Pfeiffer RM et al. Monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) consistently precedes multiple myeloma: a prospective study. *Blood*. 2009; 113(22): 5412-5417.
 22. Schulz C-O, Plasmazellneoplasien. In: Possinger K, Rieger A, Eucker J (Hrsg.). *Facharztwissen Hämatologie Onkologie*. 4. Auflage. Elsevier. 2017; S. 512-533.
 23. DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie (Hrsg.). *Onkopedia Leitlinien. Monoklonale Gammopathie unklarer Signifikanz (MGUS)*. 2010.
 24. Atkin C, Richter A, Sapey E. What is the significance of monoclonal gammopathy of undetermined significance? *Clinical Medicine*. 2018; 18(5): 391-396.
 25. Dimopoulos M, Kyle R, Fermand J-P et al. Consensus recommendations for standard investigative workup: report of the International Myeloma Workshop Consensus Panel 3. *Blood*. 2011; 117(18): 4701-4705.
 26. Kyle RA, Durie BGM, Rajkumar SV et al. Monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) and smoldering (asymptomatic) multiple myeloma: IMWG consensus perspectives risk factors for progression and guidelines for monitoring and management. *Leukemia*. 2010; 24: 1121.
 27. Herold G. Hämatologie. In: Herold G (Hrsg.). *Innere Medizin*. G. Herold. 2015; S. 82.
 28. Dispenzieri A, Kourelis T, Buadi F. POEMS Syndrome: Diagnosis and Investigative Work-up. *Hematology/Oncology Clinics of North America*. 2018; 32(1): 119-139.
 29. Child JA, Morgan GJ, Davies FE et al. High-Dose Chemotherapy with Hematopoietic Stem-Cell Rescue for Multiple Myeloma. *New England Journal of Medicine*. 2003; 348(19): 1875-1883.
 30. Ljungman P, Bregni M, Brune M et al. Allogeneic and autologous transplantation for haematological diseases, solid tumours and immune disorders: current practice in Europe 2009. *Bone Marrow Transplantation*. 2010; 45: 219-234.
 31. Ayuk FA, Kröger N. Stellenwert und Perspektiven der hämatopoetischen Stammzelltransplantation bei malignen hämatologischen Systemerkrankungen. *Der Onkologe*. 2016; 22(7): 469-477.
 32. Palumbo A, Cavallo F, Gay F et al. Autologous transplantation and maintenance therapy in multiple myeloma. *New England Journal of Medicine*. 2014; 371(10): 895-905.
 33. Berger DP. Allgemeinzustand von Tumorpatienten ("Performance Status Scale"). In: Berger DP, Mertelsmann R (Hrsg.). *Das rote Buch. Hämatologie und Internistische Onkologie*. 6. Auflage. Landsberg am Lech. ecomed MEDIZIN. 2017; S. 59.

-
34. Scheffold C, Berdel WE, Kienast J. Hochdosistherapie und Stammzelltransplantation. In: Hiddemann W, Bartram CR (Hrsg.). Die Onkologie. Teil 1 Epidemiologie, Pathogenese, Grundprinzipien der Therapie. 2. Auflage. Springer Medizin Verlag. 2010; S. 540-562.
 35. Breitzkreutz I, Raab M, Goldschmidt H. Primärtherapie beim Multiplen Myelom. *Der Internist*. 2018; 60,23-33
 36. Hagen PA, Stiff P. The Role of Salvage Second Autologous Hematopoietic Cell Transplantation in Relapsed Multiple Myeloma. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*. 2018; 25(3):e98-e107
 37. DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie (Hrsg.). *Onkopedia Leitlinien. Amyloidose (Leichtketten-(AL)-Amyloidose)*. 2017.
 38. Freund B, Hochdosistherapie und Transplantation autologer Blutstammzellen bei Non-Hodgkin-Lymphomen mit ungünstiger Prognose, in *Klinik und Poliklinik III*. 2005, Ludwig-Maximilians-Universität.
 39. Bug G. Hämatopoetische Stammzelltransplantation. In: Hübner J (Hrsg.). *Onkologie interdisziplinär. evidenzbasiert - integrativ - patientenzentriert*. Schattauer. 2014; S. 65-70.
 40. Rank A, Kolb H-J. Stammzelltransplantation (SZT). In: Possinger K, Rieger A, Eucker J (Hrsg.). *Facharztwissen Hämatologie Onkologie*. 4. Auflage. Elsevier. 2017; S. 211-230.
 41. Engelhardt M, Wäsch R. Autologe Stammzelltransplantation. In: Berger DP, Mertelsmann R (Hrsg.). *Das rote Buch. Hämatologie und Internistische Onkologie*. 6. Auflage. ecomed MEDIZIN. 2017; S. 545-550.
 42. Rieger CT, Liss B, Mellinghoff S et al. Anti-infective vaccination strategies in patients with hematologic malignancies or solid tumors - Guideline of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society for Hematology and Medical Oncology (DGHO). *Annals of Oncology*. 2018; 29(6): 1354-1365.
 43. Hoffmann M, Henrich D, Hackenberg U et al. Complications after high dose therapy and autologous stem cell transplantation. Retrospective study of an unselected patient sample. *Medizinische Klinik*. 2001; 96(4): 196-201.
 44. Weissinger F, Auner HW, Bertz H et al. Antimicrobial therapy of febrile complications after high-dose chemotherapy and autologous hematopoietic stem cell transplantation—guidelines of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Oncology (DGHO). *Annals of Hematology*. 2012; 91(8): 1161-1174.
 45. Jones JA, Qazilbash MH, Shih YC et al. In-hospital complications of autologous hematopoietic stem cell transplantation for lymphoid malignancies: clinical and economic outcomes from the Nationwide Inpatient Sample. *Cancer*. 2008; 112(5): 1096-105.
 46. Blimark C, Holmberg E, Mellqvist U-H et al. Multiple myeloma and infections: a population-based study on 9253 multiple myeloma patients. *Haematologica*. 2015; 100(1): 107-113.
 47. Pratt G, Goodyear O, Moss P. Immunodeficiency and immunotherapy in multiple myeloma. *British Journal of Haematology*. 2007; 138(5): 563-579.

-
48. Ruhnke M. Infektionen bei Patienten mit hämatologisch-onkologischen Erkrankungen. In: Possinger K, Rieger A, Eucker J (Hrsg.). Facharztwissen Hämatologie Onkologie. 4. Auflage. Elsevier. 2017; S. 233-262.
 49. Salwender H. Multiples Myelom. In: Hübner J (Hrsg.). Onkologie interdisziplinär. evidenzbasiert - integrativ - patientenzentriert. Schattauer. 2014; S. 225-231.
 50. Teh BW, Harrison SJ, Slavin MA et al. Epidemiology of bloodstream infections in patients with myeloma receiving current era therapy. *European Journal of Haematology*. 2017; 98(2): 149-153.
 51. Ostermann H (Hrsg.). Supportive Maßnahmen in der Hämatologie und Onkologie. 2. Auflage. MANUAL Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge. Zuckschwerdt Verlag. 2014
 52. Park H, Youk J, Kim HR et al. Infectious complications in multiple myeloma receiving autologous stem cell transplantation in the past 10 years. *International Journal of Hematology*. 2017; 106(6): 801-810.
 53. Bollig A, Die Krankheitslast der oralen Mukositis, Dissertation, Ludwig-Maximilians-Universität. München 2016.
 54. Maschmeyer G, Sandherr M. Infektionen in der Hämatologie und Onkologie. *Der Internist*. 2009; 50(2): 187-202.
 55. Nucci M, Anaissie E. Infections After High-Dose Chemotherapy and Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation. In: Maschmeyer G, Rolston KVI (Hrsg.). *Infections in Hematology*. Springer. 2015; S. 49-61.
 56. Schweickert B, Kern WV, de With K et al. Antibiotika-Verbrauchs-Surveillance. *Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung – Gesundheitsschutz*. 2013; 56(7): 903-912.
 57. Satlin MJ, Soave R, Racanelli AC et al. The emergence of vancomycin-resistant enterococcal bacteremia in hematopoietic stem cell transplant recipients: Implications for empirical antibacterial therapy. *Leukemia & Lymphoma*. 2014; 55(12): 2858-65.
 58. Omrani AS, Almaghrabi RS. Complications of hematopoietic stem cell transplantation: Bacterial infections. *Hematology/Oncology and Stem Cell Therapy*. 2017; 10(4): 228-232.
 59. Oliveira AL, de Souza M, Carvalho-Dias VMH et al. Epidemiology of bacteremia and factors associated with multi-drug-resistant gram-negative bacteremia in hematopoietic stem cell transplant recipients. *Bone Marrow Transplantation*. 2007; 39: 775.
 60. Macesic N, Morrissey CO, Cheng AC et al. Changing microbial epidemiology in hematopoietic stem cell transplant recipients: increasing resistance over a 9-year period. *Transplant Infectious Disease*. 2014; 16(6): 887-896.
 61. Sievert DM, Ricks P, Edwards JR et al. Antimicrobial-resistant pathogens associated with healthcare-associated infections: summary of data reported to the National Healthcare Safety Network at the Centers for Disease Control and Prevention, 2009-2010. *Infection Control and Hospital Epidemiology*. 2013; 34(1): 1-14.
 62. Schramm P, Periphere autologe Blutstammzelltransplantation nach Hochdosis-Chemotherapie am Klinikum Großhadern: Validierung der Transplantate und prädiktive Faktoren. Dissertation. Ludwig-Maximilians-Universität. München. 2009.

-
63. Bärtsch M-A, Goldschmidt H. Diagnostik und Therapie des Multiplen Myeloms. InFo Onkologie. 2017; 20(5): 44-52.
 64. Kochanek M, Pieperit A, Böll B et al. Diagnostisches Management von Fieber. Der Internist. 2018; 59(3): 218-226.
 65. Rahman S, Rybicki L, Ky Hamilton B et al. Early infectious complications after autologous hematopoietic cell transplantation for multiple myeloma. Transplant Infectious Disease. 2019; 21(4): e13114.
 66. Gil L, Styczynski J, Komarnicki M. Infectious Complication in 314 Patients after High-Dose Therapy and Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation: Risk Factors Analysis and Outcome. Infection. 2007; 35(6): 421-427.
 67. Hamalainen S, Kuittinen T, Matinlauri I et al. Severe sepsis in autologous stem cell transplant recipients: microbiological aetiology, risk factors and outcome. Scandinavian Journal of Infectious Diseases. 2009; 41(1): 14-20.
 68. Mikulska M, Del Bono V, Raiola AM et al. Blood Stream Infections in Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplant Recipients: Reemergence of Gram-Negative Rods and Increasing Antibiotic Resistance. Biology of Blood and Marrow Transplantation. 2009; 15(1): 47-53.
 69. Weinstein MP. Blood Culture Contamination: Persisting Problems and Partial Progress. Journal of Clinical Microbiology. 2003; 41(6): 2275-2278.
 70. Satlin MJ, Vardhana S, Soave R et al. Impact of Prophylactic Levofloxacin on Rates of Bloodstream Infection and Fever in Neutropenic Patients with Multiple Myeloma Undergoing Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation. Biology of Blood and Marrow Transplantation. 2015; 21(10): 1808-1814.
 71. Röllig C, Knop S, Bornhäuser M. Multiple myeloma. The Lancet. 2015; 385(9983): 2197-2208.
 72. Mohan M, Susanibar-Adaniya S, Buros A et al. Bacteremias following autologous stem cell transplantation for multiple myeloma: Risk factors and outcomes. Transplant Infectious Disease. 2019; 21(2): e13052.
 73. Pinana JL, Montesinos P, Martino R et al. Incidence, risk factors, and outcome of bacteremia following autologous hematopoietic stem cell transplantation in 720 adult patients. Annals of Hematology. 2014; 93(2): 299-307.
 74. Puig N, de la Rubia J, Jarque I et al. A study of incidence and characteristics of infections in 476 patients from a single center undergoing autologous blood stem cell transplantation. International Journal of Hematology. 2007; 86(2): 186-92.
 75. Nucci M, Anaissie E. Infections in Patients with Multiple Myeloma in the Era of High-Dose Therapy and Novel Agents. Clinical Infectious Diseases. 2009; 49(8): 1211-1225.
 76. Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA et al. Clinical Practice Guideline for the Use of Antimicrobial Agents in Neutropenic Patients with Cancer: 2010 Update by the Infectious Diseases Society of America. Clinical Infectious Diseases. 2011; 52(4): e56-e93.
 77. Ntanasis-Stathopoulos I, Gavriatopoulou M, Kastritis E et al. Multiple myeloma: Role of autologous transplantation. Cancer Treatment Reviews. 2020; 82: 101929.

-
78. Lee LE, Barsoumian AE, Brown AW et al. Rates of Microbiologically Diagnosed Infection and Pathogen Detection in Hematopoietic Stem Cell Transplant Patients. *Military Medicine*. 2016; 181(11-12): e1685-e1691.
 79. Teh BW, Harrison SJ, Worth LJ et al. Risks, severity and timing of infections in patients with multiple myeloma: a longitudinal cohort study in the era of immunomodulatory drug therapy. *British Journal of Haematology*. 2015; 171(1): 100-8.
 80. Auner H, Sill H, Mulabecirovic A et al. Infectious complications after autologous hematopoietic stem cell transplantation: comparison of patients with acute myeloid leukemia, malignant lymphoma, and multiple myeloma. *Annals of Hematology*. 2002; 81(7): 374-377.
 81. Taimur S, Nader C, Lloyd-Travaglini C et al. Microbiologically documented infections in patients undergoing high-dose melphalan and autologous stem cell transplantation for the treatment of light chain amyloidosis. *Transplant Infectious Disease*. 2013; 15(2): 187-94.

Anhang

Patienten-ID	
Demografie:	
Geschlecht	Anzahl Transplantationen
Geburtsdatum	Outcome
Diagnose	Kontakt zu Patient nach Stichtag
bei MM: Stadium	Patient verstorben am
1. Transplantation	2. Transplantation
Transplantationsdatum	Transplantationsdatum
Aufenthaltszeitraum	Aufenthaltszeitraum
Melphalan-Dosis	Melphalan-Dosis
Anzahl transpl. CD 34 pos. Zellen	Anzahl transpl. CD 34 pos. Zellen
Zytopenie (n in Tagen)	Zytopenie (n in Tagen)
Neutropenie (n in Tagen)	Neutropenie (n in Tagen)
Mucosits Prophylaxe	Mucosits Prophylaxe
Mukositis ja/nein	Mukositis ja/nein
WHO-Grad	WHO-Grad
Morphinpflichtig ja/nein	Morphinpflichtig ja/nein
Morphin-Dosis	Morphin-Dosis
Datum ZVK Anlage	Datum ZVK Anlage
Datum ZVK ex	Datum ZVK ex
Infektperiode ja/nein	Infektperiode ja/nein
klinische Symptome	klinische Symptome
Fokussuche	Fokussuche
Erregernachweis in BK ja/nein	Erregernachweis in BK ja/nein
Multiresistent ja/nein	Multiresistent ja/nein
therapeutische AB Gabe	therapeutische AB Gabe
Intensivpflichtig ja/nein	Intensivpflichtig ja/nein

Danksagung

Zunächst möchte ich Frau Prof. Dr. med. Christina Rieger für die freundliche Überlassung des Themas, sowie die herzliche Betreuung während der Erstellung dieser Arbeit danken.

Ebenso geht ein Dank an Frau Dr. med. Heidi Horns, die vor allem in der Anfangsphase eine wichtige Ansprechpartnerin war.

Bei Frau Dr. rer. biol. hum. Dipl.-Geogr. Miriam Rottmann, MPH vom IBE möchte ich mich für die Geduld bedanken, mit der sie mir bei statistischen Fragen zur Seite stand.

Ein weiteres Dankeschön möchte ich an Frau Dr. Romana Stöckl für das kritische Lesen der Arbeit und die vielen äußerst wertvollen Rückmeldungen richten.

Ein besonderer Dank gilt meinen Eltern und meinen beiden Schwestern: Danke für eure fortwährende Unterstützung während des gesamten Studiums, den Rückhalt und Zuspruch in den anstrengenden Phasen und das gemeinsame Feiern der Erfolge.

Timo, vielen Dank nicht nur für deinen Rat bei Formatierungsfragen, sondern vor allem für deine Begleitung und Bestärkung während des Studiums, die vielen bereichernden Gespräche und deinen festen Glauben daran, dass ich eine gute Ärztin werde.

Und zuletzt noch ein Dank an meine Mitstreiterin: Sophie, Danke Dir für die vielen gemeinsamen Stunden zwischen Aktenbergen, die Motivation und Beruhigung in Prüfungsphasen und die entspannten Momente in unserer WG. Es war ein Geschenk, dich als Kommilitonin, Mit-Doktorandin und Mitbewohnerin zu haben!

Eidesstattliche Versicherung



Eidesstattliche Versicherung

Grünbacher, Svenja Ramona

Name, Vorname

Ich erkläre hiermit an Eides statt, dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Titel:

Infektiöse Komplikationen nach autologer Stammzelltransplantation

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

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

München, 23.01.2022

Ort, Datum

Svenja Grünbacher

Unterschrift Doktorandin