

Aus der
Abteilung für Innere Medizin III - Hämatologie/Onkologie
Rotkreuzklinikum München gGmbH
Akademisches Lehrkrankenhaus
der Technischen Universität München

Chefarzt: Prof. Dr. Marcus Hentrich

Infektiologische Komplikationen nach autologer Stammzelltransplantation

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

vorgelegt von

Jens Abas

aus

Stuttgart

Jahr

2023

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. Marcus Hentrich
Mitberichterstatter: Prof. Dr. Irene Schmid
Prof. Dr. Tobias Herold
Mitbetreuung durch den
promovierten Mitarbeiter: PD Dr. Peter Bojko
Dekan: Prof. Dr. med. Thomas Gudermann
Tag der mündlichen Prüfung: 14.12.2023

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis.....	3
Zusammenfassung.....	5
Abstract	6
Tabellenverzeichnis	7
Abbildungsverzeichnis	9
Abkürzungsverzeichnis	10
1 Einleitung.....	11
1.1 Einführung	11
1.2 Grundlagen	12
1.3 Historie	14
1.4 Autologe Stammzelltransplantation (ASCT) nach Hochdosischemotherapie (HCT)	15
Ablauf einer ASCT nach HCT	15
Hämatopoetische Rekonstitution nach HCT mit ASCT	17
Infektiologische Komplikationen	18
Antiinfektive Therapie	20
1.5 Indikationen für eine ASCT	21
1.6 Übersicht	25
1.7 Ziel der vorliegenden Arbeit.....	25
2 Patienten und Methoden	26
2.1 Patienten	26
2.2 Medizinische Versorgung der Patienten	27
Die prästationäre Betreuung.....	27
Die stationäre Versorgung.....	28
Die poststationäre Nachsorge	30
2.3 Definitionen.....	31
2.4 Datenerhebung.....	33
Vorgehensweise im follow-up.....	34
2.5 Auswertung	34
Beschreibende Statistik	34
Induktive Statistik.....	34
3 Ergebnisse.....	36
3.1 Übersicht	36
3.2 Patientencharakteristika	37
Grunderkrankung	37
Geschlechterverteilung	38

Altersstruktur	39
Besonderheiten bei Patienten mit Multiplem Myelom	40
Komorbiditäten	41
Vortheraipen	42
3.3 Therapieverlauf	43
Hochdosischemotherapie.....	43
Autologe Stammzelltransplantation (ASCT)	43
Supportiv-medikamentöse Therapie.....	45
Dauer der Leukopenie und Thrombopenie	46
Risikofaktoranalyse der Leukopeniedauer	47
Risikofaktoranalyse der Thrombopeniedauer	48
Aufenthaltsdauer.....	49
3.4 Komplikationen	50
Substitutionspflicht	50
Nicht-infektiologische Komplikationen	50
Febrile Komplikationen	52
Klinisch dokumentierte Infektionen (CDI)	54
Mikrobiologisch dokumentierte Infektionen (MDI)	54
Übersicht beobachteter Infektionen.....	64
Afebrile Infektionen.....	65
Zeitpunkt des Auftretens der Infektionen.....	65
Intensivpflichtige Verläufe	66
Letalität.....	67
3.5 Follow-up.....	68
4 Diskussion.....	69
5 Zusammenfassung.....	77
Quellen	78
Anhang	86
Chi-Quadrat Test (CQT)/Fischer-Exakt Test (FET):.....	86
Korrelationen.....	87
Gruppenvergleiche	88
Danksagung	93
Affidavit.....	94

Zusammenfassung

In der vorliegenden retrospektiven Studie „Infektiologische Komplikationen nach autologer Stammzelltransplantation“ wurden infektiologische Komplikationen, die infolge einer Hochdosischemotherapie mit autologer Stammzelltransplantation (ASCT) an zwei Zentren in München aufgetreten sind, untersucht. Ziel war es, die Art und Häufigkeit der beobachteten Komplikationen zu bestimmen und eine statistische Risikofaktoranalyse vorzunehmen.

Hierfür wurden die klinischen Verläufe aller Patienten, die zwischen 01/2009 und 02/2019 eine ASCT erhielten, vom Zeitpunkt der stationären Aufnahme bis Tag +120 untersucht.

Insgesamt wurden 577 ASCT bei 388 Patienten (68 % männlich) mit multiplem Myelom (n=275), Keimzelltumoren (n=50), B-Zell Non-Hodgkin-Lymphom (n=42), Hodgkin Lymphom (n=12) und T-Zell-Lymphom (n=9) durchgeführt. Das mediane Alter der Patienten betrug 60 Jahre (20-80 Jahre).

Fieber unbekanntes Ursprungs (FUO) trat bei 191 (33,1 %) Patienten auf, klinisch/mikrobiologisch dokumentierte Infektionen bei 211 (36,6 %) Patienten.

Eine antibakterielle Prophylaxe war mit einem signifikant reduzierten Risiko für eine gramnegative Bakteriämie assoziiert und Patienten ohne antibakterielle Prophylaxe wiesen ein signifikant erhöhtes Risiko für eine bakterielle Pneumonie auf (Odds Ratio 2,92). Eine intensive Konditionierung mit dem BEAM bzw. RBEAM-Regime war mit einem höheren Risiko für Infektionen und einem verzögerten Engraftment assoziiert. Herpes simplex und Varizella Zoster Infektionen traten bei 5,1 % und 0 % der Patienten mit Aciclovir-Prophylaxe im Vergleich zu 4,3 % und 1,1 % ohne Prophylaxe auf (nicht signifikant). Pneumocystis jirovecii Pneumonien (PjP) wurden bei 2,2 % der Patienten mit und 2,6 % ohne PjP-Prophylaxe diagnostiziert ($P=0,11$). Insgesamt sind 8 Patienten (2,1 %; in Bezug auf alle ASCT 1,4 %) zwischen Tag +18 und +77 an folgenden Ursachen verstorben: Septischer Schock (n=6), Cytomegalievirus-Pneumonie (n=1), und BOOP (n=1).

Zusammenfassend sind bei ca. 70 % der Patienten Infektionen nach einer ASCT aufgetreten. Eine antibakterielle Prophylaxe war mit einem verminderten Risiko für gramnegative Bakteriämien und bakterielle Pneumonien verbunden. Das Risiko für eine PjP bzw. HSV/VZV Reaktivierung war unabhängig von der Gabe einer antifungalen bzw. antiviralen Prophylaxe gering.

Abstract

The retrospective study "Infektiologische Komplikationen nach autologer Stammzelltransplantation" investigated infectious complications resulting from high-dose chemotherapy (HCT) followed by autologous stem cell transplantation (ASCT). The aim of the study was to analyze the occurrence, type and outcome of infections after ASCT in a large cohort of patients. An evaluation of risk factors for infectious complications was also performed. The data were discussed in the light of current treatment recommendations.

All patients who underwent ASCT from 01/2009 to 02/2019 at two institutions in Munich were included in the study. Records were analyzed regarding to patients' characteristics, therapy, anti-infective prophylaxis and occurrence of infections until day +120.

A total of 577 ASCT were performed in 388 patients (68 % males). 275 (71 %) suffered from multiple myeloma (MM), 50 (13 %) germ cell cancer (GCC), 42 (11 %) B-cell non-Hodgkin lymphoma, 12 (3 %) Hodgkin lymphoma, and 9 (2 %) T-cell lymphoma. The median age was 60 years (minimum age 20, maximum age 80). Fever of unknown origin (FUO) occurred in 191 cases (33.1 %) and clinically/microbiologically documented infections in 211 (36.6 %) cases. The risk of gramnegative bacteremia was significantly reduced with the use of antibacterial prophylaxis ($P < 0.05$), and in patients without prophylaxis the risk of bacteremia/bacterial pneumonia was significantly increased (OR 2.92, $P = 0.0007$). Patients who underwent intensive conditioning with BEAM or RBEAM had a higher risk of infection and delayed engraftment. Herpes simplex and varicella zoster infections were diagnosed in 5.1 % and 0 % of patients with Acyclovir prophylaxis compared to 4.3 % and 1.1 % without ($P = 0.76$ and 0.60 , respectively). Pneumocystis jirovecii pneumonia (PjP) occurred in 2.2 % with and in 2.6 % patients without PjP-prophylaxis ($P = 0.11$). A total of 8 patients died of septic shock ($n = 6$), cytomegalovirus pneumonia ($n = 1$), and BOOP ($n = 1$) between day +18 and +77 (2.1 % of pts; 1.4 % of all ASCT).

In conclusion, around 73 % of patients experienced infections after ASCT. Antibacterial prophylaxis is associated with a reduced risk of bacteremia and bacterial pneumonia. However, in the present study the risk of HSV/VZV infections or PjP was low regardless of whether antiviral and PjP-prophylaxis was given or not.

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 Maximaldosierungen typischer Zytostatika bei einer Therapie mit vs. ohne ASCT	14
Tabelle 2. Therapieindikationen für eine ASCT	22
Tabelle 3 Antiinfektive Prophylaxe.....	29
Tabelle 4 Empirische antibiotische Therapie.....	30
Tabelle 5 Empirische antimykotische Therapie.....	30
Tabelle 6 Einteilung der erhobenen Werte in Risiko/Komplikationen und potentielle Risikofaktoren.....	35
Tabelle 7 Anzahl der Transplantationen pro Jahr, aufgeteilt nach durchführender Klinik	36
Tabelle 8 Klinisch-histologische Kategorisierung der therapierten Grunderkrankungen	37
Tabelle 9 Altersstruktur der Patienten in Bezug auf die Grunderkrankung (n=388)	39
Tabelle 10 Grunderkrankungsgruppe Multiples Myelom: Stadienverteilung nach ISS und D&S	40
Tabelle 11 Einteilung der Multiplem Myelom-Pat. nach path. monoklonalem Immunglobulin (n=275)	40
Tabelle 12 Vorerkrankungen der Patientenkohorte (n=388).....	41
Tabelle 13 Eingesetzte Therapie-Regime vor der ersten ASCT nach HCT (n=388).....	42
Tabelle 14 Häufigkeitsverteilung der eingesetzten HCT- Regime (n=577).....	43
Tabelle 15 Anzahl der durchgeführten Transplantationen in Abhängigkeit der Grunderkrankung (n=388)	43
Tabelle 16 Häufigkeitsverteilung der transplantierten CD34+ Anzahl (n=577)	44
Tabelle 17 Häufigkeitsverteilung der ASCT unter Prophylaxe in Abhängigkeit von der Grunderkrankung (n=532)	45
Tabelle 18 Häufigkeitsverteilung verabreichter CSF-Präparate (n=532).....	45
Tabelle 19 Lageparameter der Leukopenie,- und Thrombopeniedauer	46
Tabelle 20 Leukopeniedauer in Abhängigkeit der Grunderkrankung (KWT; $p < ,05$; n=356/388).....	47
Tabelle 21 Leukopeniedauer in Abhängigkeit zu der Konditionierung (KWT; $p < ,05$; n=356/388).....	47
Tabelle 22 Leukopeniedauer abhängig der Grunderkrankung/ Konditionierung (DBT; $p < ,05$; n=356/388)	47
Tabelle 23 Thrombopeniedauer in Tagen, Abhängig der Grunderkrankungen (KWT; $p < ,05$; n=277/388)..	48
Tabelle 24 Thrombopeniedauer in Tagen, Abhängig der Konditionierungen (KWT; $p < ,05$; n=277/388)	48
Tabelle 25 Statistische Abhängigkeit der Leukopeniedauer und Thrombopeniedauer (Pearson-Test)	49
Tabelle 26 Häufigkeitsverteilung substituierter Thrombozyten- und Erythrozytenkonzentrate (n= 577) ...	50
Tabelle 27 Mittelwert an transplantierten TK/EK in Abhängigkeit der Grunderkrankung (n=577)	50
Tabelle 28 Mittelwert an transplantierten TK/EK in Abhängigkeit der Konditionierung (n=577)	50
Tabelle 29 Mukositis-Grad nach WHO in Abhängigkeit von der Grunderkrankung (links) bzw. Konditionierung (rechts) (KWT; $p < ,05$; n=388).....	52
Tabelle 30 Häufigkeitsverteilung febriler Komplikationen (n=577).	52
Tabelle 31 Häufigkeitsverteilung beobachteter CDI in Abhängigkeit aller 359 Fälle mit Fieber (n=577)	54
Tabelle 32 Häufigkeitsverteilung viraler Infektionen in Abhängigkeit des Erregers	55
Tabelle 33 Häufigkeit spezifischer Virusinfektionen in Abhängigkeit aller Virusinfektionen bzw. MDI	55
Tabelle 34 Eigenschaften der Patienten mit einer VZV-Reaktivierung	55
Tabelle 35 Eigenschaften der Patienten mit einer HSV-Reaktivierung	55
Tabelle 36 Gram- positive/negative Infektionen in Abhängigkeit vom Ort der Isolierung	58
Tabelle 37 MDI grampositiver bakterielle Erreger in Abhängigkeit vom Ort der Isolierung.....	59
Tabelle 38 MDI gramnegativer bakterielle Erreger in Abhängigkeit vom Ort der Isolierung	59
Tabelle 39 Häufigkeitsverteilung beobachteter Pilzinfektion in Abhängigkeit des Infektfokus	62
Tabelle 40 Verhältnis beobachteter Pilzinfektionen zu allen Mykosen bzw. MDI.....	62
Tabelle 41 Eigenschaften der Patienten mit einer beobachteten PjP	62
Tabelle 42 Eigenschaften der Patienten mit einer beobachteten Aspergillus-Pneumonie	62
Tabelle 43 MDI ohne Fieber in Bezug auf alle ASCT (n=577)	65

Tabelle 44 Beobachtete Todesursachen	67
Tabelle 45 Häufigkeitsverteilung beobachteter Infektionen im follow-up (n=388).....	68
Tabelle 46 Konditionierung als Risikofaktor (CQT/FET)	86
Tabelle 47 Grunderkrankung als Risikofaktor (CQT/FET)	86
Tabelle 48 Antibiotikaphylaxe als Risikofaktor (CQT/FET).....	86
Tabelle 49 CSF Präparat als Risikofaktor (CQT/FET).....	86
Tabelle 50 Ausgewählte nicht signifikante Ergebnisse.....	87
Tabelle 51 Lineare Abhängigkeit der Leukopeniedauer/Thrombopeniedauer (Pearson-Korrelation)	87
Tabelle 52 Stomatitis-Grad als Risikofaktor (Gruppenvergleich)	88
Tabelle 53 Stomatitis-Grad abhängig von Grunderkrankung bzw. Konditionierung (Post-Hoc Test).....	88
Tabelle 54 Virale Infektion als Risikofaktor im Mann-Whitney-U Test.	89
Tabelle 55 Leukopeniedauer als Risikofaktor im Kruskal-Wallis Test	90
Tabelle 56 Leukopeniedauer in Abhängigkeit der Konditionierung/Grunderkrankung (Post-Hoc Test)	90
Tabelle 57 Leukopeniedauer in Abhängigkeit einer Leukopenie bei Aufnahme (MWU).....	91
Tabelle 58 Thrombopeniedauer als Risikofaktor im Kruskal-Wallis Test	91
Tabelle 59 Grunderkrankung bzw. Konditionierung abhängig der Thrombopeniedauer (Post-Hoc-Test) ...	92
Tabelle 60 Thrombopeniedauer als Risikofaktor im Mann-Whitney-U Test.....	92

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 Differenzierungsschritte der HSC zur differenzierten Zelle des peripheren Blutkreislaufs	12
Abbildung 2 Weißinger F. Grundlagen der autologen peripheren Stammzelltransplantation. Kapitel 1: Einführung und Grundlagen der Stammzelltransplantation. Bremen, UNI-MED Verlag 1999: 12-14.....	13
Abbildung 3 Beobachtete Grunderkrankungen: Individuelle Patienten vs. Gesamtheit der beobachteten ASCT-HCT	37
Abbildung 4 Geschlechterverteilung der Patientenkohorte (n=388).....	38
Abbildung 5 Geschlechterverteilung anhand aller beobachteten ASCT-HCT (n=577).....	38
Abbildung 6 Häufigkeitsverteilung sequenzieller ASCT-HCT abhängig der Grunderkrankung (n=388).....	44
Abbildung 7 Mittelwert transplantiertes CD34+ Zellen/kg KG abhängig der Grunderkrankung (n=577).....	44
Abbildung 8 Häufigkeitsverteilung beobachteter Mukositiden und Diarrhoen (n= 577)	50
Abbildung 9 Häufigkeitsverteilung beobachteter Diarrhoen abhängig der Konditionierung (n= 577).....	51
Abbildung 10 Häufigkeit beobachteter Stomatitis-Grade abhängig der Konditionierung (n= 577)	51
Abbildung 11 Häufigkeitsverteilung febriler Komplikationen (n=577)	52
Abbildung 12 Anzahl febriler Komplikationen abhängig des gewählten G-CSF Präparat (n=532)	53
Abbildung 13 Anzahl febriler Komplikationen abhängig der Gabe einer Antibiotikaprophylaxe (n=532) ...	53
Abbildung 14 Verteilung der 234 beobachteten MDI in Bezug auf die Erregerklasse (n=577)	54
Abbildung 15 Häufigkeit viraler Infekte abhängig der Konditionierung mit BEAM (n=388).....	56
Abbildung 16 Häufigkeit viraler Infekte abhängig der Konditionierung mit Melph. 140 mg/m ² (n=388)....	56
Abbildung 17 Beobachtung von VZV-Reaktivierungen abhängig der Gabe einer Aciclovir-Prophylaxe.....	57
Abbildung 18 Beobachtung von HSV-Reaktivierungen abhängig der Gabe einer Aciclovir-Prophylaxe.....	57
Abbildung 19 Häufigkeitsverteilung beobachteter bakterieller MDI.....	58
Abbildung 20 Häufigkeit von Bakteriämien abhängig der Gabe einer Chinolon Prophylaxe (n=357/388)...	60
Abbildung 21 Häufigkeit bakterieller Pneumonien abhängig einer Konditionierung mit BEAM.....	61
Abbildung 22 Häufigkeitsverteilung von PjP abhängig der Gabe einer PjP -Prophylaxe (1)	63
Abbildung 23 Häufigkeitsverteilung von PjP abhängig der Gabe einer PjP -Prophylaxe (2)	63
Abbildung 24 Häufigkeitsverteilung beobachteter MDI-Infektfokuse	64
Abbildung 25 Häufigkeitsverteilung beobachteter MDI-Erreger abhängig des Infektfokus.....	64
Abbildung 26 Beobachtete Erregerklassen aufgekommener Infektionen abhängig der Leukopenie-Phase	65
Abbildung 27 Häufigkeit intensivpflichtiger Verläufe abhängig einer Konditionierung mit BEAM	66
Abbildung 28 Anzahl intensivpflichtiger Verläufe abhängig einer Konditionierung mit Melph. 140mg/m ²	66
Abbildung 29 Häufigkeitsverteilung der Erregerklassen abhängig des Infektfokus im follow-up (n=388)...	68
Abbildung 30 Leukopeniedauer in Abhängigkeit der Konditionierung/Grunderkrankung (KWT).....	90
Abbildung 31 Thrombopeniedauer in Abhängigkeit der Konditionierung/Grunderkrankung (KWT).....	91

Abkürzungsverzeichnis

AKMT *Autologe Knochenmarktransplantation*
APP *Aspergillus Pneumonien*
ASCT *Autologe-Stammzelltransplantationen*

BNHL *B-Zell Non-Hodkin Lymphom*
BOOP *Bronchiolitis obliterans mit organisierender
Pneumonie*
BSI *Blood stream infection*

CD *Cluster of differentiation*
CD34+ Zellen *Hämatopoetische Vorläuferzellen mit
CD34 Oberflächenprotein*
CDI *Clinical documented infection*
CE *Carboplatin/Etoposid \leq 1500 mg/m²*
CEHC *Carboplatin+Etoposid Hochdosischemotherapie*
CFU *Colony forming unit*
CMV *Cytomegalievirus*
CQT *Chi-Quadrat-Test*
CSF *Colony stimulating factor*

DAG-KBT *Deutsche Arbeitsgemeinschaft für
Hämatopoetische Stammzelltransplantation und
Zelluläre Therapie e. V*
DBT *Dunn-Bonferroni-Tests*

E.faecalis *Enterococcus faecalis*
EBMT *European Society for Blood and Marrow
Transplantation*
EK *Erythrozytenkonzentrat*
ESC *Effektstärke „r“ nach Cohen (1992)*

FUO *Fever of unknown origin*

G-CSF *Granulocyte-colony stimulating factor*
GM-CSF *Granulocyte-Monocyte colony stimulating
factor*

HCT *Hochdosischemotherapie*
HL *Hodkin-Lymphom*
HSC *Hematopoetic stem cell*
HSV *Herpes simplex Virus*
HWI *Harnwegsinfekt*

IFD *Invasive fungal disease*
ISS *International staging system*

KG *Körpergewicht*
KNS *Koagulase-negative Staphylokokken*
KWT *Kruskal-Wallis-Test*
KZT *Keimzelltumor*

MDI *Microbiologically documented infection*
Melph. 140 *Melphalan 140 mg/m²*
Melph. 200 *Melphalan 200 mg/m²*
MM *Multiples Myelom*
MWU *Mann-Whitney-U-Test*

n=388 *Für folgende Statistik wurden (auch wenn
mehrere Fälle dokumentiert sind) jeweils nur ein
Fall der 388 in die Studie einbezogenen Patienten
verwendet (siehe auch 2.5)*

OR *Odds Ratio*

p *Überschreitungswahrscheinlichkeit bzw.
Signifikanzwert*
PB SCT *peripheral blood stem cell transplant*
PJP *Pneumocystis jirovecii Pneumonie*
PKO *Pearson-Korrelation*
PSC *Periphere Blutstammzelle*

r *Effektstärke nach Cohen (1992)*
RSV *Respiratorisches Synzytial-Virus*

S.u.D *Salmon und Durie*
Stabw *Standardabweichung*
Staph. Aureus *Staphylococcus Aureus*

TBI *Ganzkörperbestrahlung (total body irradiation)*
TK *Thrombozytenkonzentrat*
TNHL *T-Zell Non-Hodkin Lymphom*

VZV *Varizella-Zoster-Virus*

ZVK *Zentralvenenkatheter*

1. Einleitung

1.1 Einführung

Autologe-Stammzelltransplantationen (ASCT) nach Hochdosischemotherapie (HCT) ermöglichen eine Dosissteigerung von Chemotherapeutika in einen sonst nicht mit dem Leben zu vereinbarenden Bereich. Die HCT kann hierbei in Kombination mit einer fraktionierten Ganzkörperbestrahlung (total body irradiation, TBI) durchgeführt werden, auch wenn der Stellenwert der TBI im Rahmen der ASCT in den letzten 20 Jahren deutlich abgenommen hat. Aufgrund der myeloablativen Dosis führt eine HCT zu einer schwerwiegenden und irreversiblen Störung der Hämatopoese, die ohne eine ASCT letal verlaufen würde. Auch nach erfolgreich durchgeführter ASCT dauert es mindestens 3 - 6 Monate bis zur vollständigen Immunrekonstitution. Die ASCT nach HCT stellt bei einigen malignen Erkrankungen eine wichtige lebensverlängernde oder sogar kurative Maßnahme dar. Daten der European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) zufolge, wurden im Jahre 2019 in Europa und kooperierenden Ländern 28714 autologe Stammzelltransplantationen durchgeführt [1, 2]. In den letzten 30 Jahren hat sich die Anzahl der autologen Stammzelltransplantationen in den von Passweg et al. beobachteten Ländern um das 13,7-fache gesteigert, mit weiter steigender Tendenz [2].

1. Einleitung

1.2 Grundlagen

Die menschliche Hämatopoese

Die zellulären Blutbestandteile des Menschen haben eine begrenzte Lebensdauer (Erythrozyten: ca. 30-120 Tage, Thrombozyten: ca. 3- 10 Tage, Granulozyten: zwischen 10- 12 Tagen, Lymphozyten: sehr heterogene Gruppe mit einer Lebensdauer zwischen Tagen und Monaten). Der physiologische Bedarf erfordert die tägliche Bildung mehrerer Milliarden Blutzellen. Dieser Vorgang wird als Hämatopoese bezeichnet (altgriechisch *háima* „Blut“ sowie *poiēsis* „machen“, „Tätigkeit, die etwas hervorbringt“). Die Bildung der Blutzellen geht beim erwachsenen Menschen von einer multipotenten hämatopoetischen Stammzelle (HSC, hematopoietic stem cell) aus. HSCs besitzen die Fähigkeit, sich in erythropoetischen, myelomonozytären, megakaryozytären und lymphozytären Reihen zu differenzieren (Abb. 1) und befinden sich physiologischerweise beim erwachsenen Menschen im roten Knochenmark.

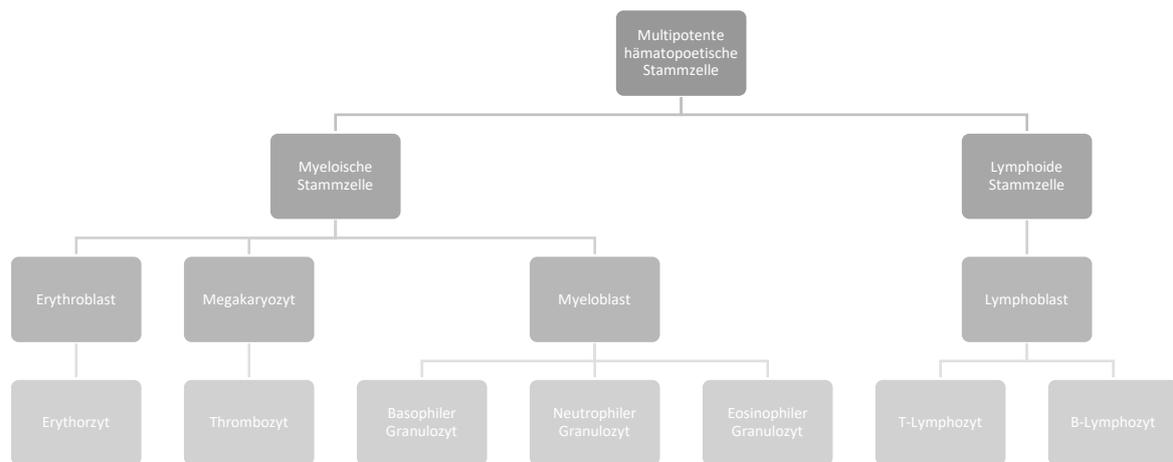


Abbildung 1 Differenzierungsschritte der HSC zur differenzierten Zelle des peripheren Blutkreislaufs

Es wird davon ausgegangen, dass die multipotente Stammzelle sich einer asymmetrischen Zellteilung unterzieht, bei der einerseits eine sog. Progenitorzelle entsteht und andererseits erneut eine hämatopoetische Stammzelle. Als Progenitorzellen oder Vorläuferzellen werden Zellen bezeichnet, die aus multipotenten hämatopoetischen Stammzellen hervorgehen und bereits einen bestimmten Differenzierungsgrad erreicht haben. Progenitorzellen können sich nur noch in bestimmte Zelllinien differenzieren.

Bereits in den 80er Jahren entdeckte man, dass zahlreiche unterschiedliche, primitive hämatopoetische Vorläuferzellen ein gemeinsames Glykoprotein auf der Oberfläche tragen [3]. Dieses sog. CD34 Glykoprotein (CD= cluster of differentiation) wird als Marker für hämatopoetische Stammzellen genutzt. Vermutlich ist das Glykoprotein an der Adhäsion und zielgerichteten Wanderung der Zellen beteiligt. Als CD34+ Zellen wird ein heterogenes Gemisch aus multipotenten hämatopoetischen Vorläuferzellen und primitiven linienspezifischen myeloischen und lymphatischen Vorläuferzellen bezeichnet.

Mit zunehmendem Differenzierungsgrad verschwindet das CD34 Glykoprotein und wird durch andere zellspezifische Marker ersetzt (CD13/33/36/71 und viele mehr).

Als normwertig gilt ein Anteil der CD34+ Zellen im peripheren Blut von weniger als 0,5 % der kernhaltigen Zellen. Im Knochenmark liegt der CD34+ Anteil bei 0,5- 2 % und bei Nabelschnurrestblut ebenfalls bei ca. 0,5- 2 %.

Im Kulturmedium werden bestimmte Progenitorzellen als koloniebildende Einheit beschrieben, kurz CFU (engl. für colony forming unit).

1. Einleitung

Entsprechend ihrer aktuellen Reifungsstufe entstehen aus ihnen im Kulturmedium unterschiedlich stark heterogene Kolonien. Je nach Möglichkeit der Differenzierung werden sie dabei üblicherweise mit CFU-XX abgekürzt. Beispielsweise CFU-GEMM Zellen, aus welchen wiederum CFU-**ME** Zellen (Vorläufer von **M**egakaryozyten und **E**rythrozyten) und CFU-**GM** (Vorläufer von **G**ranulozyten und **M**onozyten) entstehen. Glykoproteine, die bestimmte Progenitorzellen zur Proliferation anregen können, werden als colony-stimulating factor (kurz „CSF“) bezeichnet.

Hämatopoetische Stammzellen haben einen sehr hohen Proliferationsindex. Daher sind diese anfällig für Therapien, welche auf schnell wachsende Gewebe toxisch wirken.

Hochdosischemotherapie

Ziel der onkologischen Tumorthherapie ist eine möglichst selektive Zerstörung der neoplastischen Zellen. Häufige Angriffspunkte zur selektiven Zerstörung von Tumorzellen sind entweder eine hohe Tumor-Proliferationsrate des Tumorgewebes oder spezifische Oberflächenrezeptoren auf malignen Zellen. Auch mittels hochenergetischer Strahlung kann ein Tumor-supprimierender Effekt erzielt werden [4].

Die Nebenwirkungen einer Chemotherapie sind unter anderem auf die toxische Wirkung des Zytostatikums auf gesundes Gewebe zurückzuführen.

Typische Nebenwirkungen einer Chemotherapie sind Haarausfall, bedingt durch die Zerstörung der Haarwurzeln, oder Durchfall und Erbrechen bedingt durch die Schädigung der intestinalen Schleimhautzellen.

Die schädigende Wirkung von Substanzen auf das Knochenmark wird als Myelotoxizität bezeichnet.

Zytostatika können bei schematischer Darstellung der tumorthérapeutischen Wirkung, in Abhängigkeit der Dosis, eine lineare, sublineare oder exponentielle Dosis-Wirkungsbeziehung aufzeigen (Abb.2) [5]. Mit steigender Dosierung des Zytostatikums tritt eine Wirkungssteigerung und somit ein höherer tumorthérapeutischer Effekt ein. Bei einer exponentiellen Dosis-Wirkungsbeziehung lässt sich durch geringe Steigerung der Dosis eine wesentliche Verbesserung der Therapieergebnisse erzielen [6]. Zytostatika mit einer exponentiellen Dosis-Wirkungsbeziehung sind besonders geeignet für eine HCT (s.u.)

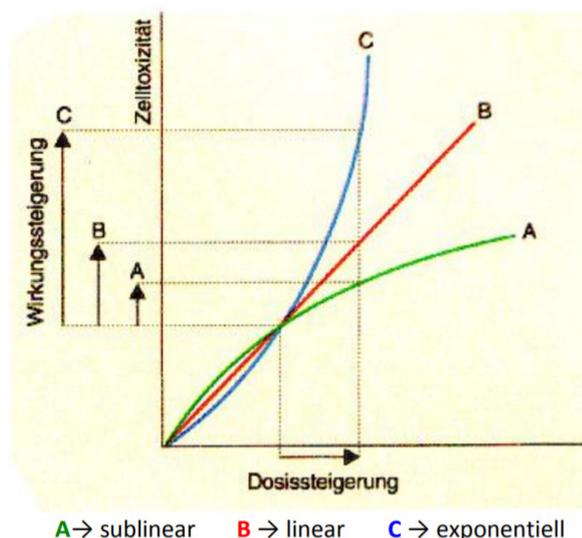


Abbildung 2 Weißinger F. Grundlagen der autologen peripheren Stammzelltransplantation. Kapitel 1: Einführung und Grundlagen der Stammzelltransplantation. Bremen, UNI-MED Verlag 1999: 12-14

1. Einleitung

Durch die Erhöhung der Dosis kommt es auch zur Verstärkung der Toxizität bzw. der Nebenwirkungen. Die Dosislimitierung eines Zytostatikums wird somit durch die Art und das Ausmaß dessen Toxizität bestimmt. Häufig ist die myelotoxische Wirkung einer Chemotherapie Grund für eine strikte Dosislimitierung, aber auch für eine zeitliche Verzögerung der geplanten Therapie oder für deren vorzeitige Beendigung [4]. Als Hochdosischemotherapie bezeichnet man eine Dosissteigerung eines oder verschiedener Zytostatika, über die eigentliche Standarddosierung hinaus, mit dem Ziel einer Maximierung der Wirkung. Hierbei kommen Substanzen zum Einsatz, die neben den antineoplastischen Effekten, eine starke Myelotoxizität und eine begrenzte extramedulläre Toxizität aufweisen. Aufgrund der starken Myelotoxizität der HCT kommt es zur Zerstörung des hämatopoetisch aktiven Knochenmarks (Myeloablation) und zum Erliegen dessen hämatopoetischer Funktion. Ohne weitere therapeutische Maßnahmen ist eine derartige Myelotoxizität nicht mit dem Leben vereinbar. Mittels ASCT kann ein geschädigtes Knochenmark rekonstituiert werden, was im Anschluss an eine HCT durchgeführt werden muss. Somit kann ein tumortherapeutischer Effekt trotz gleichzeitiger Zerstörung des Knochenmarks genutzt und die hämatopoetische Funktion wiederhergestellt werden. Letztlich ist eine Dosiserhöhung der Chemotherapeutika trotz ASCT nur zu einem gewissen Grad möglich, da eine weitere Steigerung zur einer nicht therapierbaren Zerstörung weiterer lebenswichtiger Organe führen würde. Nachfolgend (Tab. 1) findet sich eine Aufstellung gängiger, in einer ASCT verwendeter Zytostatika, in Abhängigkeit derer Maximaldosierung mit/ohne ASCT bzw. der letztlich trotz ASCT limitierenden, extramedullären Toxizität.

Tabelle 1 Maximaldosierungen typischer Zytostatika bei einer Therapie mit vs. ohne ASCT

Zytostatikum	Dosismaximum ohne ASCT	Dosismaximum mit ASCT	Limitierende Organtoxizität bei weiterer Dosissteigerung
Melphalan	140 mg/m ²	200 mg/m ²	Leber, Gastrointestinaltrakt
Cisplatin	1600 mg/m ²	2000 mg/m ²	Niere, Nerven, Innenohr
Etoposid	1200 mg/m ²	2400 mg/m ²	Gastrointestinaltrakt
Ifosfamid	8000 mg/m ²	18000 mg/m ²	Niere, ZNS

1.3 Historie

Lorenz et. al. [7] konnte 1952 im Mausmodell darstellen, dass durch Abschirmung der Milz oder durch eine Knochenmarkstransplantation nach Ganzkörperbestrahlung, eine irreversible Knochenmarkaplasie abgewendet werden kann.

Als einer der Pioniere der Stammzelltransplantations-Forschung gilt Dirk W. van Bekkum.

Basierend auf den Arbeiten seiner Vorgänger konnte van Bekkum 1956 feststellen, dass vermutlich Stammzellen aus dem Knochenmark für eine Erholung des Knochenmarks, nach strahlenbedingter Knochenmarkaplasie, verantwortlich sind [8].

Goldmann et. al. [9] konnten 1972 mit ihren Experimenten zeigen, dass auch Zellen im Blut eines Menschen die Fähigkeit besitzen sich nach intravenöser Retransfusion im Knochenmark anzusiedeln und hämatopoetisch aktiv zu werden. Basierend auf diesem Wissen, konnten Körbling und Kollegen im Jahr 1985 [10] erstmals eine hämatologische Rekonstitution, im Anschluss an eine myeloablative Therapie aufzeigen. Somit war es gelungen, körpereigene Stammzellen vor einer myeloablativen Therapie zu entnehmen, diese nach Präparation extrakorporal zu lagern und nach myeloablativer Therapie zu retransfundieren, um die Hämatopoese zu regenerieren.

1. Einleitung

1.4 Autologe Stammzelltransplantation (ASCT) nach Hochdosischemotherapie (HCT)

Ablauf einer ASCT nach HCT

Voraussetzung für eine HCT mit ASCT ist die vorherige Entnahme entweder von Knochenmark oder von peripheren Blutstammzellen (peripheral stem cell; PSC). Da eine Knochenmarkentnahme eine Vollnarkose des Patienten erfordert, logistisch aufwendig ist und nach Rückgabe des Knochenmarks (autologe Knochenmarktransplantation, AKMT) die Zeit bis zum Leukozyten-Engraftment (s.u.) ca. eine Woche länger dauert als nach Transplantation von PSC, erfolgt heutzutage in den meisten Fällen nur noch die Transplantation peripherer Blutstammzellen (peripheral blood stem cell transplant; PBSCT). Dieser gehen drei Schritte voraus:

1. Stammzell-Mobilisierung

2. Stammzellapherese mit anschließender Präparation und Kryokonservierung des Apheresats

3. Hochdosischemotherapie/Konditionierung

4. Periphere autologe Blutstammzelltransplantation (PBSCT)

Schritt 1: Stammzellmobilisierung

Eine Stammzellmobilisierung erfolgt entweder als Kombination einer Mobilisierungskemotherapie (z.B. Cyclophosphamid) mit „granulocyte colony stimulating factors“ (kurz G-CSF) oder in Form einer alleinigen Gabe von G-CSF (steady state Mobilisierung).

1976 konnten Richman et. al. [11] erstmals zeigen, dass Patienten, denen eine Dosis von 4 g/m^2 -Körperoberfläche Cyclophosphamid verabreicht wurde, vermehrt Stammzellen im peripheren Blut aufweisen. Eine ähnliche Wirkung konnte mit Etoposid erzielt werden. Heutzutage werden neben Cyclophosphamid und Etoposid verschiedene andere Zytostatika und Chemotherapie-Protokolle zur Stammzellmobilisierung eingesetzt. Es bietet sich an, Chemotherapeutika zu verwenden, welche zusätzlich eine therapeutische Wirkung gegen die neoplastische Grunderkrankung aufweisen. G-CSF oder GM-CSF (granulocyte monocyte colony stimulating factor) sind Zytokine, welche ebenfalls zu einem Anstieg der peripheren CD34+ Zell-Anzahl führen können. Diese sind als hämatopoetische Wachstumsfaktoren seit 1991 verfügbar, sowie zugelassen (steady state mobilisation) und werden erfolgreich eingesetzt [12].

Eine Chemotherapie-basierte Mobilisation führte in vielen, jedoch nicht allen Studien zu einer besseren Stammzellausbeute als eine Steady-State Mobilisation [12-15].

In 10- 20 % aller Fälle ist eine konventionelle Stammzellmobilisierung erfolglos. In diesen Fällen wurde früher eine Dosisintensivierung von G-CSF vorgenommen, die das Mobilisierungsergebnis verbessern kann [16, 17]. Seit vielen Jahren steht bei unzureichender Stammzellmobilisierung Plerixafor, ein CXCR4-Antagonist, zu Verfügung. Durch Einsatz dieses Wachstumsfaktors ist der Anteil von Patienten mit Mobilisierungsversagen deutlich rückläufig [18-21].

Schritt 2: Stammzellapherese mit anschließender Präparation und Kryokonservierung des Apheresats

Mit wenigen Ausnahmen werden Stammzellen heutzutage als PSC gesammelt. Bei der seltenen Entnahme von autologem Knochenmark erfolgt in der Regel eine Punktion der Spina iliaca superior posterior (hinterer oberer Beckenkamm) mit Aspiration von insgesamt ca. 1000-1500 ml Knochenmarkblut. Die Patienten müssen für dieses Verfahren meist vollnarkotisiert werden. Weitere Nachteile dieser Methode sind das hiermit verbundene erhöhte Infektionsrisiko sowie die Gewinnung einer oft unzureichenden Stammzellmenge. Aus stark sklerosiertem und vorgeschädigtem Knochenmark, beispielsweise durch eine bereits verabreichte Chemotherapie, können oft nur erschwert Stammzellen gewonnen werden.

1. Einleitung

Zudem weisen Patienten, die eine AKMT erhielten, im Vergleich zu jenen, die eine PBSCT erhielten, eine verlängerte Zeit bis zur Rekonstitution der Hämatopoese auf. Hiermit zusätzlich einhergehend wurde ein erhöhter Antibiotikaverbrauch im stationären Verlauf nach AKMT gezeigt [22, 23]. Folglich wird eine Stammzellgewinnung per Punktion heutzutage kaum noch angewendet [12].

Als Apherese bezeichnet man im Allgemeinen die extrakorporale Entfernung gezielter Bestandteile aus dem Blut. Bei der peripheren Blutstammzellapherese wird Blut des Patienten mittels Venenkatheter in die Apheresemaschine geleitet, in der das Blut des Patienten zentrifugiert und so in die einzelnen Blutbestandteile nach deren Dichte aufgeteilt wird. Der sogenannte buffy-coat, d.h. die zentrifugierte Schicht mit hoher Konzentration kernhaltiger Zellen, zu denen die CD34+ Zellen zählen, wird in regelmäßigen Abständen in einen Beutel überführt und die verbleibenden Blutbestandteile werden dem Patienten wieder zugeführt.

Es besteht ein positiv proportionaler Zusammenhang zwischen der Anzahl an transplantierten CD34+ Zellen und der Geschwindigkeit der Immunrekonstitution [24-26]. Es werden mindestens 2 Mio. CD34+ Zellen/kg Körpergewicht benötigt, um eine ausreichend schnelle hämatopoetische Rekonstitution zu gewährleisten. Die deutsche Arbeitsgemeinschaft für Knochenmark- und Blutstammzelltransplantation (DAG-KBT) empfiehlt die Transplantation von mindestens 2,5-4 Mio. CD34+ Zellen [12].

Da die benötigten CD34+ Stammzellen nur 1 bis 2 Prozent der mononukleären Zellen des Blutes ausmachen, muss das gesamte Blut im Körper eines Patienten 2-4-mal zentrifugiert werden. Insgesamt dauert eine Apherese ca. 3 bis 5 Stunden. Die gewonnenen Stammzellen sind ca. 72 Stunden lang überlebensfähig und werden bei ca. 4 °C gelagert. Liegen wie im Falle der ASCT zwischen der Stammzellgewinnung und der Transplantation mehr als 72 Stunden, werden die Stammzellen bei -196 °C in Stickstoff kryokonserviert.

Schritt 3: Hochdosischemotherapie/Konditionierung

Die Patienten werden einer meist myoablativen HCT unterzogen. Hier kommt es neben der Zerstörung der malignen Zellen gleichzeitig zum Stillstand der hämatopoetischen Funktion des Knochenmarks. Die HCT vor ASCT wird als Konditionierung bezeichnet. Die Wahl des hochdosierten Zytostatikums hängt von der Tumorentität ab. Je nach Chemotherapie-Regime werden die Zytostatika teils über mehrere Tage verabreicht. Das Ziel der Therapie ist die Induktion einer Remission der neoplastischen Erkrankung.

Schritt 4: Periphere autologe Stammzelltransplantation

Im Anschluss an die Chemotherapie werden dem Patienten die zuvor entnommenen Stammzellen in aufgetautem Zustand durch Transfusion über einen zentralen oder peripheren Venenzugang zurückgegeben (transplantiert). Diese Prozedur ähnelt einer Bluttransfusion und soll möglichst zügig verlaufen (10 bis max. 30 Minuten), da das als Kälteschutz verwendete DMSO (Dimethylsulfoxid) im aufgetauten Zustand stammzelltoxisch wirkt. Abhängig von der Tumorentität können mehrere PBSCT in unterschiedlichen Zeitintervallen durchgeführt werden (z.B. als sequenzielle HCT bei Keimzelltumoren oder als Tandem-HCT beim multiplen Myelom).

Zwischen Transplantation und Wiederaufnahme der hämatopoetischen Funktion, dem sog. Engraftment, vergehen im Median 10-12 Tage [24, 27, 28]. In dieser Phase ist die Funktionalität des Immunsystems des Patienten stark eingeschränkt. Zur Minimierung des Infektionsrisikos begibt sich der Patient über mehrere Tage in eine Schutzisolation (Umkehrisolation).

Im Unterschied zur ASCT, unterscheiden sich bei der allogenen Stammzelltransplantation Spender und Empfänger.

1. Einleitung

Hämatopoetische Rekonstitution nach HCT mit ASCT

Die hämatopoetischen Stammzellen siedeln sich nach der Transplantation im Knochenmark an und rekonstituieren das Knochenmark. Als hämatopoetische Rekonstitution wird der Reifungsprozess der transplantierten hämatologischen Stammzellen und liniendeterminierten Vorläuferzellen zu zellspezifischen Progenitorzellen bezeichnet. Hierbei muss die Hämatopoese aller zellulären Blutbestandteile (Erythrozyten, Leukozyten, Thrombozyten) erneut aufgenommen werden. Abhängig von der Dauer zwischen ASCT und Wiederaufnahme der Reproduktion eines bestimmten zellulären Blutbestandteils, ergeben sich verschiedene z.T. behandlungsbedürftige Komplikationen. Innerhalb des Zeitraums bis zur Wiederherstellung der vollständigen erythropoetischen Funktion, kann es zu transfusionsbedürftigen Anämien kommen. Die Thrombozytopenie braucht im Median 10- 11 Tage zur Rekonstitution [24, 26]. Bei stark erhöhtem Blutungsrisiko, aufgrund einer Thrombozytopenie, wird die Transfusion von Thrombozytenkonzentraten notwendig. Internationaler Übereinkunft entsprechend liegt die Transfusionsschwelle bei einem Thrombozytenwert von $10/nl$ [29].

Die ASCT geht unabhängig von der Vorerkrankung mit einer iatrogen induzierten Immundefizienz einher. Hierbei muss bedacht werden, dass im Falle einer hämatopoetischen Grunderkrankung die Eradikation des hämatopoetischen Systems das therapeutische Primärziel sein kann.

Der durchschnittliche Patient ist nach der autologen Stammzelltransplantation für ca. 10-12 Tage neutropen/leukopen (s.o.). Das bedeutet, dass definitionsgemäß eine Granulozytenzahl von weniger als $500/\mu l$ im peripheren Blut zu messen ist (bzw. Leukozyten $< 1000/\mu l$). Als Leukozyten-Engraftment ist ein Anstieg der neutrophilen Granulozytenzahl auf $\geq 500/\mu l$ bzw. ein Anstieg der Leukozytenzahl auf $\geq 1000/\mu l$ definiert.

Im Anschluss an das Leukozyten-Engraftment, erholt sich zunächst die Zahl der natürlichen Killerzellen und anschließend die Zahl der T-Zellen (CD3+) meistens innerhalb von ca. 2 Monaten. Die Erholung der B-Zellzahl (CD19) dauert bis zu 2-3 Monate. Bis zur Normalisierung des CD4/CD8 Quotienten kann es bis zu 12 Monate dauern [30].

1. Einleitung

Infektiologische Komplikationen

Bei 63-92 % der transplantierten Patienten kommt es bis zum Engraftment zu febrilen Komplikationen [31-35]. Nur in ca. einem Drittel dieser Fälle kann ein Erregernachweis erbracht werden. Bei der Mehrzahl der Fälle, bei denen Fieber auftritt, wird von sog. FUO, d.h. „fever of unknown origin“ (engl. für Fieber unbekannter Herkunft) gesprochen [36-38].

Der Großteil der Infektionen ist durch eine adäquate Therapie kontrollierbar. Eine Sepsis mit septischem Schock tritt bei bis zu 5 % der Patienten auf [33] und bis zu 4 % der Patienten versterben infektassoziiert [31, 34, 39, 40].

Auslöser der infektiösen Komplikationen sind überwiegend bakterielle Infektionen. Jedoch kommen auch virale Infektionen und Pilzinfektionen regelmäßig vor.

Die am häufigsten nachgewiesene Infektion ist eine Bakteriämie bzw. Blutstrominfektion (blood stream infection, BSI), deren Inzidenz in der Literatur mit meist über 20 % (bis 26 %) angegeben wird [35, 41, 42]. Ursache für die Bakteriämie ist die Durchlässigkeit der Schleimhäute für Keime nach Zerstörung der Schleimhautbarriere zwischen den im Darm vorkommenden Bakterien und dem Blut, durch die stark schädigende Therapie [43, 44]. Auch Hefepilze des Gastrointestinaltrakts können so ins Blutssystem eintreten. Folge der geschädigten Schleimhäute ist häufig eine darauffolgende Mukositis (Entzündung der Schleimhäute des Verdauungstraktes). Eine Mukositis manifestiert sich häufig als orale Entzündung (Stomatitis), kann sich jedoch auf den gesamten Gastrointestinaltrakt ausweiten.

Bakteriämien liegen mit 60-80 % hauptsächlich im grampositiven Bereich [32, 35, 41, 45].

Auch Zentralvenenkatheter (ZVK) sind ein häufiger Fokus für BSI [46, 47].

Nosokomiale Pneumonien nach ASCT sind ebenfalls oft bakteriell bedingt, unter den am häufigsten nachgewiesenen Keimen ist *Pseudomonas aeruginosa* [48].

Bei bis zu jedem zehnten Patienten (1-11 %) lässt sich zudem eine Infektion mit *Clostridium difficile* nachweisen in Form einer Enteritis mit teils schweren und langanhaltenden Diarrhoen [40, 49-53].

Invasive Pilzinfektionen machen mit einer Inzidenz von 0-8 % im autologen Setting einen vergleichsweise geringen Anteil aller infektiösen Komplikation aus. Durch ihre schnell fulminanten Verläufe sind sie für immundefiziente Patienten jedoch besonders gefährlich. Invasive Pilzinfektionen (invasive fungal disease, IFD) gehen mit einer Mortalität von bis zu 16,7 % einher [40, 54-57]. Die häufigsten Vertreter invasiver Pilzkrankungen sind invasive Aspergillosen (meist *Aspergillus fumigatus*) und invasive Candidiasis [54-57].

Dabei gehören autolog stammzelltransplantierte Patienten zu einer der gefährdetsten Patientengruppen für eine invasive Aspergillose [57]. Selten ist eine Pneumonie durch den Schimmelpilz *Pneumocystis jirovecii* (PjP) bedingt. In der Literatur findet sich eine Häufigkeit dieser Infektion von meist unter 3 % (0,28-6 %) [58]. Eine Analyse US-amerikanischer Registerdaten [58] ergab eine 4-fach erhöhte 5-Jahres Mortalität für Patienten, die nach ASCT an einer PjP erkrankt waren. Die am häufigsten vorkommenden Pilzinfektionen sind Candidamykosen der Schleimhäute [43]. Hefepilze wie *Candida albicans*, besiedeln dabei die Schleimhäute des Gastrointestinaltraktes. Eine Candidamykose des Oropharynx zeigt sich als weißlicher, leicht abstreifbarer Belag. Dies wirkt, im Vergleich zu einer invasiven Pilzkrankung, eher ungefährlich. Dennoch gibt es Hinweise darauf, dass die mit einer Candidamykose erkrankten Patienten, verglichen mit jenen ohne Besiedelung, eine geringere Überlebensrate und erhöhte behandlungsbedingte Mortalität aufweisen [55].

1. Einleitung

Virale Infektionen werden nicht nur per Tröpfchen-, oder Schmierinfektion übertragen, sondern häufig handelt es sich um die Reaktivierung einer bereits erworbenen Ersterkrankung. Zu den Reaktivierungsausgelösten Virusinfektionen gehört vor allem das Herpes-simplex-Virus (HSV) das Varizella-Zoster-Virus (VZV) und das Cytomegalie-Virus (CMV). CMV-Reaktivierungen sind nach ASCT bei bis zu 6-16 % der Patienten beschrieben (große Schwankungsbreite bedingt durch die Nachweismethode) [54, 59-61]. VZV-Reaktivierungen betrafen bis zu 18,6 % der untersuchten Studienteilnehmer [62, 63]. Häufig treten VZV-Reaktivierungen erst nach 30 Tagen und bis zu einem Jahr nach der Transplantation auf [28, 40, 64]. Das Risiko für eine Hepatitis B-Reaktivierung bei HbSAg- positiven Patienten (Hepatitis B surface antigen) nach ASCT beträgt bis zu 66 % nach 2 Jahren, für Hepatitis C beträgt das Risiko einer Reaktivierung bis zu 16 % [65].

Virale Atemwegsinfekte durch Humanes Respiratorisches Synzytial-Virus (RSV) oder Parainfluenza-Virus werden überwiegend bei allogenen transplantierten Patienten beobachtet. In einer prospektiven Studie mit 122 stammzelltransplantierten Patienten, von denen 22 (18 %) autolog transplantiert worden waren, entwickelte sich bei 25 % der Patienten eine virale Atemwegsinfektion [66].

Neben den frühen Infektionen gibt es auch späte, d.h. nach 30 Tagen und später auftretende infektiöse Komplikationen [40].

Das Risiko für eine Infektions-Komplikation hängt von verschiedenen Faktoren, wie der Grunderkrankung, dem Remissionsstatus und den Vorbehandlungen ab. Weitere Risikofaktoren sind [66]:

- Längere Leukopenie durch niedrige Zahl transfundierter CD34+ Zellen (<2 Mio./kg KG) [42, 67-70]
- Alter (>50 Jahre) [68]
- Männliches Geschlecht (Entwicklung einer BSI) [71]
- Art der malignen hämatologischen Grunderkrankung [33, 34, 54]
- Humoraler Immundefekt (z. B. bei einem malignen Lymphom oder Multiplem Myelom als Grundkrankheit) [54, 72, 73]
- Intensität der Vortherapie und verwendetes Regime (unter Bortezomib erhöhtes Risiko für VZV-Infektionen) [38, 54, 68, 72, 74, 75]
- T-Zell-Defekt, aufgrund einer Vorbehandlung mit Substanzen wie Nukleosidanaloga oder T-Zell-Antikörpern [75-77]
- Absoluter Neutrophilen Wert < 0.5/nl für > 7 Tage [73]
- Mukositis bzw. Konditionierungsregime mit erhöhtem Risiko für Mukositis [40, 44, 78]
- Vorhandensein eines zentralvenösen Zugangs [46, 47]
- Komorbiditäten, z. B. Lungenerkrankungen, Diabetes mellitus, Herzklappendefekte, Eisenüberladung, Rauchen [66, 74]

Sehr gut untersucht ist das erhöhte Infektionsrisiko bei verlängerter Leukopenie. Die Inzidenz von Infektionen steigt linear mit der Leukopeniedauer und dem Schweregrad der Leukopenie an. Um die Leukopeniedauer zu verkürzen und das Risiko einer infektiösen Komplikation zu verringern, können G-CSF bzw. GM-CSF in Anschluss an die Stammzelltransplantation verabreicht werden [69, 79].

Auch eine lineare Abnahme der Infektionsinzidenz nach Transfusion einer größeren Zahl von CD34+ - Zellen [69] wird wiederkehrend in der Literatur erwähnt. Dieser Effekt scheint auf eine Verkürzung der Leukopeniedauer zurückzuführen sein [26, 80].

1. Einleitung

Antiinfektive Therapie

Bei Auftreten von Fieber (einmalig > 38.3°C oder zweimal > 38.0°C innerhalb von 12 Stunden), werden vom Patienten Blutkulturen angelegt. Je nach Symptomatik werden zudem andere Probenmaterialien wie Stuhl oder Sputum auf Erreger untersucht.

Der Nachweis eines bestimmten Erregers und ggf. dessen Resistenzen (mikrobiologisch dokumentierte Infektion) nimmt je nach Probenmaterial mehrere Stunden bis Tage in Anspruch. Bei einer klinisch dokumentierten Infektion erfolgt deshalb der rasche Start einer kalkulierten antibiotischen Therapie [81]. Bei Nachweis alleinigen Fiebers ohne mikrobiologisch oder klinisch dokumentierter Infektion erfolgt eine sog. empirische antibiotische Therapie, also die Verabreichung einer Antibiose, ohne dass das zugrundeliegende infektiöse Agens bekannt ist. Die Therapie kann nach Nachweis eines Erregers entsprechend angepasst werden (= kalkulierte Therapie). Als empirische Erstlinientherapie kommen Beta-Laktam Antibiotika, in der Regel Breitspektrum-Penicilline zum Einsatz [81].

Die Ansprechrate auf eine empirische Therapie bei Patienten mit FUO beträgt 62-70 % [31, 35, 38]. Wurde im weiteren Verlauf ein Infekt klinisch oder mikrobiologisch dokumentiert, beträgt die Ansprechrate auf die kalkulierte Therapie ca. 30-40 % [35, 38].

Um das Risiko einer Infektion zu verringern, können antibakterielle, antivirale oder antifungale Prophylaxen verabreicht werden. Breit etabliert ist eine antibakterielle Prophylaxe mit einem Antibiotikum aus der Gruppe der Chinolone [81, 82]. Dadurch kann das Risiko für gramnegative Infektionen ebenso wie die Rate febriler Neutropenien gesenkt werden [36, 39, 41, 83]. In Bezug auf die Mortalität sind die Ergebnisse jedoch nicht konsistent [36, 84-86].

Kontrovers diskutiert wird der generelle Einsatz einer antiviralen Prophylaxe gegen Herpes-simplex und Varizella-Zoster-Infektionen [87] sowie die Notwendigkeit einer generellen antimykotischen Prophylaxe gegen PjP [58, 82, 88]. Als wirksamste Prophylaxe gegen Herpes simplex und Varizella-Zoster Virus stehen Nucleosidanaloga wie Aciclovir oder Valaciclovir zu Verfügung, als PjP-Prophylaxe ist Cotrimoxazol Substanz der Wahl [85-88]. Bei prophylaktischer Gabe von Aciclovir ist in seltenen Fällen jedoch die Entwicklung von Resistenzen beschrieben, die bei Patienten mit hämatopoetischer Stammzelltransplantation (HSCT) mit einer Verschlechterung der Prognose einhergehen [89]. Zudem ist Aciclovir potenziell nephrotoxisch, und die Einnahme von Cotrimoxazol kann zu schweren Unverträglichkeitsreaktionen sowie zu einer Agranulozytose führen.

Um nicht alle Patienten der Belastung einer antiinfektiven Prophylaxe auszusetzen, wurden in vielen Studien Risikofaktoren für eine erhöhte Infektrate evaluiert. Eine antiinfektive Prophylaxe kann dann gezielt verabreicht werden, wenn mit hoher Wahrscheinlichkeit eine Infektion zu erwarten ist.

Als Risikofaktoren für die Entwicklung von Herpes Zoster Infektionen sind eine TBI, eine allogene SCT oder der Einsatz von Busulfan oder Thiothepa im Konditionierungsregime beschrieben [62, 63]. Als Risikofaktoren für eine CMV-Infektion wurden das Multiple Myelom und Lymphome als Grunderkrankung vorbeschrieben oder eine bereits vor der ASCT bestehende Immunsuppression [90].

Ein wichtiger Risikofaktor für das Auftreten einer PjP ist eine Langzeit-Therapie mit Corticosteroiden [58]. Das Risiko für Infektionen sollte auch im Verlauf der Therapie evaluiert werden, sodass nur Patienten mit einem erhöhten Infektionsrisiko eine antiinfektive Prophylaxe erhalten.

1. Einleitung

1.5 Indikationen für eine ASCT

Mit 28 714 autologen Stammzelltransplantationen im Jahre 2019 in Europa und kooperierenden Ländern, ist die autologe Stammzelltransplantation eine häufig eingesetzte Therapie [2].

Im Erwachsenenalter werden ASCT im Wesentlichen bei Patienten mit multiplem Myelom, malignen Lymphomen und Keimzelltumoren durchgeführt. Die „American Society for Transplantation and Cellular Therapy“ hat im Jahre 2020 folgende Indikationsempfehlungen für autologe Stammzelltransplantationen zusammengestellt (Tab. 2) [91].

Definition der Indikationen:

(S): Standardtherapie (Standard of care)

(C): Standardtherapieoption, klinische Evidenz vorhanden (standard of care, clinical evidence available)

(R): Standardtherapieoption bei seltener Indikation (standard of care, rare indication)

(D): Mögliche Therapieoption mit bisher geringer Evidenz (developmental)

(N): Nicht als übliche Therapieoption empfohlen (not generally recommended)

1. Einleitung

Tabelle 2. Therapieindikationen für eine ASCT

Indication and Disease Status	Recom. ¹	Indication and Disease Status	Recom.
Acute myeloid leukemia		Chronic myeloid leukemia	
CR1, low risk	C	Chronic phase 1, TKI intolerant	N
CR1, intermediate risk	C	Chronic phase 1, TKI refractory	N
CR1, high risk	N	Chronic phase 2+	N
CR2	C	Accelerated phase	N
CR3+	N	Blast phase	N
Not in remission	N	Myelodysplastic syndromes	
Acute promyelocytic leukemia		Low/intermediate-1 risk	N
CR1	N	Intermediate-2/high risk	N
CR2, molecular remission	S	Therapy-related acute myeloid leukemia/ myelodysplastic syndromes	
CR2, not in molecular remission	N	CR1	N
CR3+	N	Myelofibrosis and myeloproliferative diseases	
Not in remission	N	Primary, low risk	N
Relapse after autologous transplant	N	Primary, intermediate/high risk	N
Acute lymphoblastic leukemia		Secondary	N
CR1, standard risk	N	Hypereosinophilic syndromes, refractory	N
CR1, high risk	N	Miscellaneous	
CR2	N	Systemic mastocytosis	N
CR3+	N	Blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm	R
Not in remission	N	Plasma cell disorders	
		Myeloma, initial response	S
		Myeloma, sensitive relapse	S
		Myeloma, refractory	C
		Plasma cell leukemia	C
		Amyloid light-chain amyloidosis	S
		POEMS syndrome	C
		Relapse after autologous transplant	C

¹ Recommendation

1. Einleitung

Indication and Disease Status	Recom.	Indication and Disease Status	Recom.
Hodgkin lymphoma		Primary central nervous system lymphoma	
CR1 (positron emission tomography negative)	N	CR1/first partial remission (consolidation)	C
Primary refractory, sensitive	S	Relapse, sensitive	C
Primary refractory, resistant	N	Follicular lymphoma	
First relapse, sensitive	S	CR1	N
First relapse, resistant	N	Primary refractory, sensitive	S
Second or greater relapse	S	Primary refractory, resistant	N
Relapse after autologous transplant	N	First relapse, sensitive (including POD24)	S
Diffuse large B cell lymphoma		First relapse, resistant	N
CR1 (positron emission tomography negative)	N	Second or greater relapse	S
Primary refractory, sensitive	S	Transformation to high grade lymphoma	S
Primary refractory, resistant	N	Relapse after autologous transplant	N
First relapse, sensitive	S	Mantle cell lymphoma	
First relapse, resistant	N	CR1/first partial remission	S
Second or greater relapse	S	Primary refractory, sensitive	S
Relapse after autologous transplant	N	Primary refractory, resistant	N
High-grade B cell lymphoma, with MYC and BCL2 and/or BCL6 rearrangements		First relapse, sensitive	S
CR1 (positron emission tomography negative)	C	First relapse, resistant	N
Primary refractory, sensitive	C	Second or greater relapse	S
Primary refractory, resistant	N	Relapse after autologous transplant	N
First relapse, sensitive	C	T cell lymphoma	
First relapse, resistant	N	CR1/first partial remission	S
Second or greater relapse	C	Primary refractory, sensitive	S
Relapse after autologous transplant	N	Primary refractory, resistant	N
		First relapse, sensitive	S
		First relapse, resistant	N
		Second or greater relapse	C
		Relapse after autologous transplant	N

1. Einleitung

Indication and disease status	Recom.	Indication and disease status	Recom.
Lymphoplasmacytic lymphoma/ Waldenstrom macroglobulinemia		Burkitt lymphoma	
CR1	N	CR1	N
Primary refractory, sensitive	C	First or greater relapse, sensitive	C
Primary refractory, resistant	N	First or greater relapse, resistant	N
First or greater relapse, sensitive	S	Relapse after autologous transplant	N
First or greater relapse, resistant	N	Cutaneous T cell lymphoma	
Relapse after autologous transplant	N	Relapse	C
Nonmalignant diseases		Plasmablastic lymphoma	
Severe aplastic anemia, new diagnosis	N	CR1	R
Severe aplastic anemia, relapse/ refractory	N	Relapse	C
Fanconi anemia	N	Chronic lymphocytic leukemia	
Dyskeratosis congenita	N	High risk, first or greater remission	N
Sickle cell disease	N	T cell prolymphocytic leukemia	R
Thalassemia	N	B cell, prolymphocytic leukemia	R
Hemophagocytic syndromes, refractory	N	Transformation to high-grade lymphoma	S
Common variable immunodeficiency	N	Hairy cell leukemia	
Wiskott-Aldrich syndrome	N	First remission	N
Chronic granulomatous disease	N	Second remission	N
Multiple sclerosis	C	Third remission or refractory disease	N
Systemic sclerosis	S	Solid tumors	
Rheumatoid arthritis	D	Germ cell tumor, relapse	S
Systemic lupus erythematosus	D	Germ cell tumor, refractory	S
Crohn's disease	D	Ewing's sarcoma, high risk	C
Polymyositis-dermatomyositis	D	Breast cancer, adjuvant high risk	N
Osteopetrosis (intermediate)	N	Breast cancer, metastatic	N
Cerebral X-linked adrenoleukodystrophy	N	Renal cancer, metastatic	N

1. Einleitung

1.6 Übersicht

Jährlich werden steigende Zahlen der europaweit durchgeführten HCT mit ASCT beobachtet [2]. Im Verlauf der zurückliegenden Jahrzehnte konnte die Mortalität der ASCT auf unter 5 % gesenkt werden [42, 92]. Dennoch ist eine ASCT auch heutzutage noch mit zahlreichen nicht- infektiologischen (Mukositis, Diarrhoe), sowie infektiologischen Komplikationen und Risiken verbunden, z.T. mit vital gefährdenden Verläufen.

Von verschiedenen Fachgesellschaften werden evidenzbasierte Leitlinien zur antiinfektiven Prophylaxe und Therapie bei Patienten mit hämato- onkologischen Erkrankungen erarbeitet. Durch die Änderungen der Studienlage, sowie Indikation für eine ASCT, bei gleichzeitigem Wandel der Patienten-Populationen, bedarf der Stellenwert dieser Empfehlungen regelmäßigen Überarbeitungen und Neubewertungen. Beispielsweise spielt die ASCT nach HCT heutzutage bei Patientinnen mit Mammakarzinom, anders als vor 25 Jahren, keine Rolle mehr. So war diese Patientengruppe in früheren Studien noch mit einem relevanten Anteil vertreten [28, 93]. Auch ist die Aussagekraft einiger Studien zur antiinfektiven Prophylaxe und Therapie, durch Einbezug von Patienten, sowohl mit autologer als auch allogener SCT eingeschränkt [27, 32, 41, 94, 95].

Aktuell machen das Multiple Myelom, andere Non-Hodgkin Lymphome, Keimzelltumore und Hodgkin-Lymphome in Studien zur ASCT einen Großteil der Erkrankungen aus [1, 2]. Zahlreiche Faktoren, wie das Durchschnittsalter, das Geschlecht oder die eingesetzte Konditionierungstherapie, sind allerdings je nach Grunderkrankung unterschiedlich.

Behandlungsleitlinien und Empfehlungen bedürfen einer regelmäßigen Überprüfung unter anderem, durch Studien, die die tägliche Behandlungspraxis abbilden.

1.7 Ziel der vorliegenden Arbeit

Ziel der vorliegenden Arbeit ist es Art und Häufigkeit infektiologischer Komplikationen im Verlauf einer ASCT nach HCT zu analysieren. Die erfassten Daten sollen im Zusammenhang mit patientenspezifischen und behandlungsbedingten Faktoren bewertet und statistisch auf mögliche Risikofaktoren für Komplikationen analysiert werden. Die Evaluation umfasst bereits bekannte Risikofaktoren für infektiologische Komplikationen, wobei sich möglicherweise auch neue, bisher nicht bekannte Risikofaktoren darstellen lassen. Weiterhin soll der Stellenwert eingesetzter antibakterieller, antiviraler und gegen PJP-gerichteter Prophylaxe evaluiert werden.

Die gesammelten Daten tragen zur Evidenz aktueller Behandlungsempfehlungen bei und könnten einen Beitrag zur Erhöhung der Sicherheit bei zukünftigen ASCT nach HCT leisten.

2. Patienten und Methoden

Die vorliegende Arbeit ist eine retrospektive Kohortenstudie, die an den folgenden beiden Institutionen in München durchgeführt wurde:

- Klinik für Hämatologie, Onkologie und Palliativmedizin, München Klinik Harlaching (früher: Klinikum Harlaching)
- Abteilung für Innere Medizin III - Hämatologie und Onkologie, Rotkreuzklinikum München.

Vor der Datenerhebung wurde das Studienziel mit Studiendesign der Ethikkommission der LMU München zur Beratung vorgelegt und es wurden keine Einwände gegen die Durchführung der Studie erhoben (Projekt-Nr. 18-418; Schreiben vom 31.07.2018).

2.1 Patienten

Als Datenquelle dienten die Fallakten der stationären Aufenthalte der Patienten, in denen sämtliche Dokumente hinterlegt sind, die während des stationären Aufenthaltes eines Patienten anfielen.

Die Akten lagen zum Teil in ausgedruckter Papierform und zum Teil digital vor. Ein entsprechender Zugriff erfolgte über das jeweilige Krankenhausinformationssystem.

Einschlusskriterien waren:

- Patienten, die sich einer autologen Stammzelltransplantation im Zeitraum von Januar 2009 bis Februar 2019 im Klinikum Harlaching bzw. im Rotkreuzklinikum München unterzogen haben.
- Ausreichende Datenqualität der verfügbaren Fallakten
- Unterzeichnete Einverständniserklärung zur HCT und ASCT, die eine Zustimmung zu wissenschaftlichen Auswertungen miteinschloss.

Ausschlusskriterien waren:

- Unzureichende Datenqualität der verfügbaren Fallakten
- Fehlende Einverständniserklärung

In der Abteilung für Innere Medizin III - Hämatologie und Onkologie, am Rotkreuzklinikum München, wurden von Januar 2015 bis Februar 2019, 299 ASCT durchgeführt. Am Klinikum Harlaching erfolgten von Januar 2009 bis Dezember 2018, 278 ASCT.

Insgesamt wurden somit 577 autologe Stammzelltransplantationen bei 388 Patienten erfasst. Ein Teil der Patienten hatte sich somit einer sequenziellen bzw. Tandem-HCT mit ASCT unterzogen. In seltenen Fällen erhielten Patienten eine erneute konsolidierende Salvage-HCT/ASCT im Rahmen einer Rezidiv-Therapie. Der Beobachtungszeitraum der Fälle erstreckte sich primär vom Tag der stationären Aufnahme der Patienten bis zum Tag der stationären Entlassung. Anhand von Arztberichten und follow-up-Meldungen wurden zudem Infektions-Komplikationen bis Tag +120 eruiert.

2. Patienten und Methoden

2.2 Medizinische Versorgung der Patienten

Zeitlich lassen sich die Abläufe der durchgeführten ASCT in drei Abschnitte gliedern:

- Phase 1: Prästationäre Betreuung
- Phase 2: Stationäre Versorgung
- Phase 3: Poststationäre Nachsorge

Beide Zentren orientierten sich in der Durchführung der Therapien an den Empfehlungen der DGHO und den Leitlinien der DAG-HSZT (Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Hämatopoetische Stammzelltransplantation und Zelluläre Therapie e. V.) [12].

Die prästationäre Betreuung

Die prästationäre Betreuung fand bereits im Zeitraum von bis zu 8 Wochen vor geplanter ASCT statt. Ziel war es, mögliche Infektionen zu lokalisieren und bei Bedarf zu sanieren. Zum Standard der prästationären Betreuung zählte eine Anamnese und ausführliche körperliche Untersuchung. Besonderes Augenmerk galt häufigen Infektionsquellen wie dem Zahnstatus, dem Hals-Nasen-Ohren-Bereich und der Lunge. Bei Verdacht auf eine aktive Infektion wurden auch bildgebende Verfahren zur genaueren Abklärung eingesetzt.

Patienten wurden kardiologisch abgeklärt und es wurde eine Lungenfunktionstestung durchgeführt.

Vier bis sechs Wochen vor der Transplantation erfolgte eine standardmäßige Blutuntersuchung. Folgende Blutparameter wurden hierbei erhoben:

- Blutbild, Differentialblutbild
- Elektrolyte (Natrium, Kalium, Calcium, Magnesium)
- Nierenfunktionswerte (Kreatinin, Kreatinin-Clearance, Harnstoff-N)
- Leberfunktionswerte (ALT, AST, AP, GGT, CHE, LDH)
- Schilddrüsenparameter (TSH, ft3)
- Gerinnungsdiagnostik (Quick, PTT, Fibrinogen, AT III)
- Infektions-serologische Tests auf verschiedene Erkrankungen/Erreger (HSV, VZV, EBV, CMV, HAV, HBV, HCV, HIV 1 und 2, TPHA, Toxoplasmose, Chlamydien, Mykoplasmen, Candida, Aspergillus)

2. Patienten und Methoden

Die stationäre Versorgung

Mit „stationärer Versorgung“ ist der Krankenhausaufenthalt nach ASCT der Patienten gemeint. Die Patienten wurden in der Regel einen Tag vor dem Beginn der HCT stationär aufgenommen. Jede Maßnahme (Medikamentengabe, durchgeführte Untersuchungen, erhobene Befunde und etc.) am Patienten und alle erhobenen Werte (Laborwerte, Vitalwerte) wurden protokolliert. Diese Daten bilden die Grundlage der vorliegenden Arbeit.

Die verwendeten Therapieprotokolle und Verfahren der einzelnen Schritte sind erkrankungsabhängig, komplex und durchlaufen einer ständigen Evaluation und Optimierung. Die beobachteten Kliniken hielten sich bei den Therapieprotokollen an die Vorgaben der DAG-KBT Leitlinien [12]. Durch tägliche Kontrolle des Blutbildes wurde der Endpunkt der Leukopenie und Thrombopenie bestimmt. Während der stationären Versorgung wurde auf eine schnelle Erkennung möglicher Infektionen und Infektionsrisiken, sowie das Management dieser geachtet.

Diagnostik von Infektionen

Zur Erkennung von Infekten wurde eine tägliche Bestimmung der Körpertemperatur, des Blutdrucks und des Pulses durchgeführt. Es erfolgte eine sorgfältige klinische Untersuchung des Körpers (Haut und Schleimhäute, Nasennebenhöhlen, untere Atemwege etc.) mit Messung des Körpergewichts. Sofern der Patient einen zentralen Venenkatheter (ZVK) hatte, wurde die Einstichstelle täglich auf Zeichen einer Infektion untersucht. Als Tunnelinfektion wurden, gemäß den Leitlinien der AGIHO, klinische Infektionszeichen >2 cm vom Austritt des Katheters entlang des subkutanen Tunnels, definiert [96]. Es erfolgte täglich eine laborchemische Kontrolle der wichtigsten Organ-Funktionsparameter und Infekt-Parameter:

- Blutbild mit Differentialblutbild
- Elektrolyte (Na, K)
- Nierenfunktionswerte (Kreatinin, Harnstoff)
- Leberfunktionswerte (GPT, GOT, GGT, AP, LDH, Bilirubin)
- Gerinnungsparameter (Quick/INR)
- Entzündungsparameter (CRP, PCT)
- Weitere (Glucose, Harnsäure)

Infekt-Lokalisierung bei klinischen Zeichen einer Infektion

Bestand der klinische Verdacht auf eine Infektion, wurde eine körperliche Untersuchung und eine mikrobiologische Untersuchung durchgeführt. Standardmäßig wurden periphere venöse Blutkulturen (aerob/ anaerob) inkl. Blutkulturen aus dem zentralen Venenkatheter bzw. Port abgenommen. Bei Durchfall wurden Stuhlkulturen inklusive einer Diagnostik auf das Clostridium-difficile-Toxin durchgeführt. Bei spezifischem Verdacht eines bestimmten Infektfokus erfolgte eine mikrobiologische Diagnostik weiterer Materialien (Wund-, Perianalabstrich, Sputum, Tracheal-, Bronchialsekret, bronchoalveoläre Lavage, Liquorpunktat, Urin, Venenkatheterspitze). Für bestimmte Infektionen oder Erreger wurde bedarfsweise eine serologische Antigen-Diagnostik durchgeführt. Zur Infiltrat-Diagnostik bei Verdacht einer pulmonalen Infektion oder Fieberpersistenz, trotz angemessener Therapie, erfolgte leitliniengerecht eine bildgebende Diagnostik mittels CT des Thorax [97]. Zum Ausschluss abdomineller Infektionsherde erfolgte eine Sonografie des Abdomens und ggf. ein CT des Abdomens.

2. Patienten und Methoden

Medikamentöse Infektprophylaxe

Die Infektprophylaxe orientierte sich an den Empfehlungen onkologischer Fachgesellschaften [12, 37, 81, 82, 87, 88, 98, 99]. In dem Beobachtungszeitraum von 2009 bis 2019, fanden sich keine größeren Änderungen in den Therapieempfehlungen. Auf das wesentliche vereinfacht, galten die in Tab. 3 zusammengestellten Richtlinien.

Tabelle 3 Antiinfektive Prophylaxe

Prophylaxe mykotisch bedingter Infektionen während des Aufenthaltes			
Infektiologische Komplikation	Patientengruppe	Medikation	Auswahl an Risikofaktoren
Pneumocystis jirovecii Pneumonie	nur Risikopatienten [88, 100]	Trimethoprim-Sulfamethoxazol (1x960mg 2-3 x/ Woche p.o.) 3-6 Monate nach ASCT (je nach Dauer der Immunsuppression)	(Vor)Therapien mit u.a.: Alemtuzumab, Fludarabin/Cyclophosphamid, Rituximab, R-CHOP14, BEACOPP eskaliert, Nukleosid-Analoga, Hochdosierte Steroide
Orale Candidainfektion	jeder Patient, falls nicht kontraindiziert	Amphomoral-Suspension (4x2 Pipetten) als Mundspülung bis zum Engraftment.	
Prophylaxe viral bedingter Infektionen während des Aufenthaltes			
Infektiologische Komplikation	Patientengruppe	Medikation	Auswahl an Risikofaktoren
HSV/VZV Reaktivierung	bei HSV/VZV seropositiven Patienten mit Risikofaktoren, falls nicht kontraindiziert[87]	Aciclovir (2-3 x 400mg/ Tag p.o.) für 1-3 Monate nach ASCT	Remissionsstatus zum Zeitpunkt der Transplantation, Multimorbidität, hohes Alter, (Vor-)Therapie mit Bortezomib
Prophylaxe bakteriell bedingter Infektionen			
Infektiologische Komplikation	Patientengruppe	Medikation	
Bakteriämie; bakterielle Pneumonie	jeder Patient, falls nicht kontraindiziert	Ciprofloxacin (2x250-500mg/ Tag p.o.) bis Engraftment	

Gründe einer Kontraindikation genannter Präparate waren häufig Allergien auf das Präparat, eine Ablehnung der Medikation durch den Patienten oder organische Faktoren (bspw. eine Niereninsuffizienz).

Allgemeine Infektprophylaxe

Falls nicht kontraindiziert, wurden jedem Patienten hämatopoetische Wachstumsfaktoren verabreicht. Die Medikation erfolgte entweder täglich, ab den Tagen eins bis drei nach der ASCT, bis zum Anstieg der Leukozyten im Blut auf >1000/µl, oder als einmalige Gabe in pegylierter Form, ab Tag 2 nach der ASCT. Zum Einsatz kamen Pegfilgrastim 6 mg, Lenograstim 34 IE/ml, Filgastrim 30 IE/ml und Filgastrim 48 IE/ml. Filgastrim und Lenograstim mussten täglich verabreicht werden, Pegfilgrastim nur einmalig. Weiterhin wurden zur Verringerung der Keimlast intensivierete krankenhaushygienische Maßnahmen durchgeführt. Die Patienten wurden auf einer spezialisierten onkologischen Station in einem Ein- oder Zweibettzimmer untergebracht. Ab dem Zeitpunkt der Stammzelltransplantation, bis zum Ende der Leukopenie, wurden die Patienten umkehrisoliert.

2. Patienten und Methoden

Supportive Maßnahmen

Bei symptomatischer Anämie oder Unterschreitung des Hämoglobinwertes (Hb-Wert) von in der Regel 7 g/dl, wurden den Patienten Erythrozytenkonzentrate (EK) substituiert. Bei Patienten mit kardialen Erkrankungen oder in klinisch kritischer Situation, lag die Substitutionsgrenze bei einem Hb-Wert von 8 g/dl. Im Falle einer symptomatischen Thrombozytopenie oder Unterschreitung eines Thrombozytenwertes von 10000/ μ l, erfolgte die Gabe von bestrahlten CMV-negativen Thrombozytenkonzentraten. Bei Patienten mit Sepsis lag die Transfusionsschwelle bei 20000/ μ l Thrombozyten.

Infekt-Therapie

Bei identifiziertem Infektfokus bzw. Erregernachweis wurde die Infektion (viral, bakteriell oder mykotisch-bedingt) resistenztestgerecht bzw. leitliniengerecht therapiert.

Im Falle von FUO kamen folgende Antibiotika zum Einsatz (Tab. 4):

Tabelle 4 Empirische antibiotische Therapie

Empirische antibiotische Therapie			
Indikation	Gruppe	Präparat Beispiel	Standart Dosierung
Therapie der Wahl bei FUO	β -Laktam-Antibiotikum plus β -Laktamase-Inhibitor	Tazobactam plus Piperacillin	3x4,5g/Tag i.v.
Alternative Optionen bei Kontraindikationen gegen die Therapie der Wahl	Carbapeneme	Meropenem oder Imipenem	3x1g/Tag i.v. 4x0,5g/Tag i.v.
	Cephalosporin der 3. oder 4. Generation	Ceftazidim	3x2g/Tag i.v.

Die empirische Therapie wurde nach 72 bis 96 Stunden re-evaluiert und ggf. auf die Zweitlinientherapie umgestellt bzw. testgerecht bei mikrobiologischem Ergebnis angepasst.

In der Zweitlinientherapie wurden, in Anbetracht der Erstlinientherapie und lokaler Resistenzmuster, weitere Antibiotika-Präparate eingesetzt. In der Regel wurde auf ein Carbapenem mit oder ohne Glykopeptid umgestellt.

Bei Patienten ohne vorherige antimykotische Prophylaxe wurde eine empirische antimykotische Therapie durchgeführt, wenn Fieber, trotz angemessener antibakterieller Therapie, über 96 Stunden persistierte oder rezidierte (Tab. 5).

Tabelle 5 Empirische antimykotische Therapie

Empirische antimykotische Therapie		
Indikation	Präparat	Dosierung
First Line	Amphotericin B liposomal	3mg/kg KG i.v.
Alternative	Caspofungin	1x50mg/d i.v., Erstgabe mit 70mg/d i.v.

Die poststationäre Nachsorge

Kriterien zur Entlassung nach erfolgter ASCT waren ein erfolgter Leukozyten-Take, Ausschluss einer Infektion, sowie ein ansonsten körperlich- und hämodynamisch stabiler Zustand.

Alle Patienten wurden entweder an die klinikeigene Ambulanz/Tagesklinik oder an einen niedergelassenen Onkologen zur Nachsorge und Verlaufskontrolle angebunden. Die Patienten erhielten regelmäßig laborchemische Untersuchungen, Kontrollen der Vitalparameter und Verlaufskontrollen der onkologischen Diagnose. Im Falle von infektiösen Komplikationen, wurden die Patienten angewiesen sich in der Notaufnahme der Klinik vorzustellen, in welcher die Stammzelltransplantation erfolgt war.

2. Patienten und Methoden

2.3 Definitionen

Folgende Definitionen wurden für die Dokumentation der jeweiligen Ereignisse verwendet. Angaben in μl beziehen sich jeweils auf μl -Blut aus Blutproben. Diese Definitionen basieren überwiegend auf den Empfehlungen der „Arbeitsgemeinschaft Infektionen in der Hämatologie und Onkologie (AGIHO) der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO)“ [101]

Neutropenie/Leukopenie: Zahl der neutrophilen Granulozyten (segment- und stabkernige) $<500/\mu\text{l}$ oder $<1000/\mu\text{l}$ mit vorhersehbarem Abfall $<500/\mu\text{l}$, innerhalb der nächsten 48 Stunden. Alternativ gilt eine Leukozytenzahl von $<1000/\mu\text{l}$, falls kein Differentialblutbild vorhanden war.

Thrombopenie: Zahl der Thrombozyten $<30000/\mu\text{l}$. Dies entspricht einer Thrombopenie Grad 3, nach den Common Toxicity Criteria for Adverse Events (CTCAE) v3.0 [102].

Leukozyten-Take (= Engraftment) /Thrombozyten-Take: Zahl der Leukozyten $\geq 1000/\mu\text{l}$ bzw. Thrombozyten $\geq 20000/\mu\text{l}$, an mindestens zwei konsekutiven Tagen (ohne Substitution von Thrombozytenkonzentraten).

Leukopenie/Thrombopeniedauer: Differenz in Tagen zwischen Einsetzen der Leuko/Thrombopenie und Einsetzen des Leukozyten/Thrombozyten-Take.

Neutropenisches Fieber: Neutropenie/Leukopenie mit gleichzeitigem Fieber. Die Diagnose Fieber wurde bei Vorliegen einer Körpertemperaturerhöhung, nach einer der drei folgenden Definitionen gestellt.

- Einmalige Messung einer Temperatur von $>38,3\text{ }^{\circ}\text{C}$.
- Eine anhaltende Temperaturerhöhung von $>38\text{ }^{\circ}\text{C}$ für mindestens eine Stunde.
- Zweimalige Messung einer Temperatur von $>38\text{ }^{\circ}\text{C}$ innerhalb von 12 Stunden.

Fieber unklarer Genese (fever of unknown origin, FUO): Neu aufgetretenes Fieber ohne klinischen oder mikrobiologischen Nachweis einer Infektion.

Klinisch dokumentierte Infektion (clinically documented infection, CDI): Fieber mit diagnostisch eindeutig gesichertem Infektionsbefund, ohne Nachweis eines zugrundeliegenden mikrobiologischen Erregers.

Mikrobiologisch dokumentierte Infektion (microbiologically documented infection, MDI): Lokalisierbarer Infektionsbefund mit zeitlich und mikrobiologisch schlüssigem Erregernachweis, oder alleiniger Nachweis eines Infektionserregers in der Blutkultur. Jede MDI wurde mit dem Namen des isolierten Erregers und einer klinischen Diagnose des Ortes der Infektion dokumentiert. Als Tag 1 der Infektion wurde der Zeitpunkt der Probenentnahme für die mikrobiologische Diagnostik definiert und diese in Relation zum Zeitraum der Leukopenie des Patienten gestellt (vor, während oder nach der Leukopenie).

2. Patienten und Methoden

Diarrhoe: Bei einer Stuhlfrequenz von drei oder mehr ungeformten Stühlen innerhalb von 24 Stunden, wurde bei den Patienten eine Diarrhoe diagnostiziert. Diagnostisch wurde regelmäßig eine mikrobiologische Untersuchung des Stuhls durchgeführt, um etwaige Auslöser zu eruieren. Konnte kein relevanter Keim diagnostiziert werden, so wurde von einer toxisch bedingten, also durch die HCT ausgelösten Diarrhoe ausgegangen. Wurde ein relevanter Erreger ausgemacht, wurde die Diarrhoe als infektionsbedingte Enteritis gewertet (für Einzelheiten s.u.)

Die Klassifikation der Mukositis/Stomatitis erfolgte nach dem WHO-Mucositis Score:

Stadium 1: die Mundschleimhaut ist gerötet

Stadium 2: auf der geröteten Mundschleimhaut entwickeln sich flache Ulzera, der Patient kann noch feste Nahrung zu sich nehmen

Stadium 3: Entwicklung tieferer Mundulzera, der Patient kann nur noch flüssige Nahrung zu sich nehmen

Stadium 4: eine orale Nahrungsaufnahme ist nicht mehr möglich.

2. Patienten und Methoden

2.4 Datenerhebung

Die Datenerhebung erfolgte tabellarisch. Es wurden infektiologische Komplikationen und entsprechende Einflussfaktoren erhoben und dokumentiert. Hierbei wurden folgende **FETT** geschriebene Daten aus den Fallakten erhoben:

1. Art und Häufigkeit infektiologischer Komplikationen
 - a. **Infektionsart**
 - b. **Erregerspektrum der Infektionen**
 - c. **Zeitpunkt der Diagnose (Datum)**
2. Mögliche individuelle Einflussfaktoren auf 1.
 - a. **Alter und Geschlecht des Patienten**
 - b. **Behandelte neoplastische Grunderkrankung**
 - c. **Stadium der behandelten Grunderkrankung**
 - d. **Anzahl an transplantierten CD34+ Zellen/kg KG**
 - e. **Vorerkrankungen**
 - f. **Tumorspezifische Vortherapien**
 1. **Verwendetes Regime**
 2. **Datum der Therapie**
 3. **Anzahl der Zyklen**
 - ii. **Anzahl und Art an Vortherapierten HCT**
 - g. **Medikamentöse Therapie während des stationären Aufenthaltes, mit dem Namen des Präparats und Datum des Beginns und Ende der Gabe.**
 - i. **Konditionierung**
 - ii. **Anzahl an substituierten EK und TK**
 - iii. **Infektiologische Prophylaxe**
 - iv. **Infektiologische Therapie**
 - v. **Zeitpunkt und Dauer der medikamentösen Therapie**
 - vi. **CSF-Therapie**
 - vii. **Immunsupprimierende Therapie**
 - h. **Follow-up infektiologischer Komplikationen**
 - i. **Beginn der Leukopenie (Datum)**
 - j. **Zeitpunkt des Leukozyten-Take (Datum)**
 - k. **Beginn der Thrombopenie (Datum)**
 - l. **Zeitpunkt des Thrombozyten-Take (Datum)**
 - m. **Fieberdiagnose und Dauer der Fieberperiode**
 - n. **Diarrhoe während des Aufenthaltes**
 - o. **Stomatitis vorhanden / Grad der Stomatitis nach WHO**

Datumsangaben wurden in Bezug zum Datum der ASCT gesetzt und metrisch in Tagen aufgenommen.

Metrisch lagen folgende Daten vor:

- Anzahl der (vortherapierten) Zyklen
- Alter der Patienten
- transplantierte Anzahl an CD34+ Zellen/kg KG
- Dauer der Fieberperiode und der medikamentösen Therapie in Tagen

Das Stadium der Grunderkrankung und der Grad der Mukositis lagen ordinal vor.

Alle anderen Daten hatten nominales Skalenniveau.

2. Patienten und Methoden

Vorgehensweise im follow-up

Es wurde ein follow-up angefertigt, wobei die Patienten bis zu 120 Tage nach einer ASCT auf weitere infektiologische Komplikationen untersucht wurden. Chronologisch wurde wie folgt vorgegangen:

1. Bei Patienten die mehrfach eine autologe Stammzelltransplantation erhalten haben, wurde lediglich die chronologisch letzte aufgenommene ASCT (n=388) als Grundlage für das follow-up verwendet.
2. Das Krankenhaus-Computersystem wurde darauf untersucht, ob die Patienten bis zu 120 Tage nach dem stationären Aufenthalt einen weiteren Krankenhausaufenthalt hatten.
3. Wurde ein weiterer Krankenhausaufenthalt im follow-up gefunden, wurde dieser dahingehend untersucht, ob die Patienten aufgrund einer infektiologischen Komplikation stationär aufgenommen wurden. War der Grund für die erneute stationäre Aufnahme eine infektiologische Komplikation, wurde diese Infektion dokumentiert.
4. Soweit verfügbar wurden anhand der follow-up -Bögen der EBMT infektiologische Komplikationen, die bis Tag +120 aufgetreten waren, erhoben.
5. Kontakte mit dem ambulant behandelnden Arzt, die bis Tag +120 in der Akte dokumentiert waren, wurden in die Auswertung aufgenommen.

2.5 Auswertung

Beschreibende Statistik

Die Daten wurden mit Microsoft® Excel® 2016 tabellarisch erhoben. Die aufgenommenen Daten wurden numerisch in Excel® kodiert. Erhobene Daten wurden nicht in der Skalierung geändert.

Jeder aufgenommene Fall wurde mit einer individuellen Fallnummer versehen und darüber hinaus jeder Patient mit einer individuellen Patientenummer kodiert. So wurden 577 Fallnummern mit 388 unterschiedlichen Patientenummern generiert.

Häufigkeitsanalysen wurden mittels Excel® durchgeführt.

Induktive Statistik

Statistische Zusammenhänge wurden mit IBM® SPSS® Statistics-27 berechnet. Um eine unverbundene Stichprobe zu gewährleisten und das Risiko für Confounder zu minimieren, wurde zur Berechnung von Zusammenhängen jeweils nur ein Fall der 388 individuellen Patienten analysiert.

Dementsprechend kam in der Zusammenhangsanalyse kein Patientenfall doppelt/mehrfach vor.

Bei Patienten mit mehreren Fällen wurde die chronologisch letzte ASCT analysiert.

Die erhobenen Daten wurden in Risiken/Komplikationen und potenzielle Risikofaktoren geteilt. Die beobachteten Faktoren wurden zum Teil nochmals in Untergruppen unterteilt. Wurde die Gesamtzahl viraler oder mykotischer Infektionen betrachtet, wurden klinisch dokumentierte Infektionen (CDI) und mikrobiologisch dokumentierte Infektionen (MDI) zusammengefasst.

Die Leukopenie- und Thrombopeniedauer und das Vorhandensein bzw. der Grad der Stomatitis wurden, sowohl als Komplikation, als auch als Risikofaktor betrachtet (Tab. 6).

2. Patienten und Methoden

Tabelle 6 Einteilung der erhobenen Werte in Risiko/Komplikationen und potentielle Risikofaktoren

Risiko/Komplikation	Potentieller Risikofaktor
<ul style="list-style-type: none"> • MDI diagnostiziert? <ul style="list-style-type: none"> ○ virale Infektion? <ul style="list-style-type: none"> ▪ viraler Erreger? ○ bakterielle Infektion? <ul style="list-style-type: none"> ▪ Gram- pos./neg. Erreger? ○ mykotische Infektion? <ul style="list-style-type: none"> ▪ mykotische Erreger? • Intensivpflichtig? • FUO? • Diarrhoe? • Stomatitis Grad? • Leukopeniedauer in Tagen • Thrombopeniedauer in Tagen 	<ul style="list-style-type: none"> • Alter • Geschlecht • Vorerkrankungen • Grunderkrankung • ISS-Stadium / Stadium n. Salmon & Durie (multiples Myelom) • Vortherapien • Anzahl an ASCT-HCT in der Vorgeschichte • Therapie <ul style="list-style-type: none"> ○ Konditionierungsregime ○ Prophylaxe <ul style="list-style-type: none"> ▪ antibakterielle Prophylaxe ▪ antivirale Prophylaxe ▪ antimykotische Prophylaxe ▪ CSF • Präparat • Zahl transplantierte CD34+ Zellen • Leukopeniedauer in Tagen • Thrombopeniedauer in Tagen • Stomatitis-Grad

Zusammenhänge wurden zwischen verschiedenen Skalenniveaus errechnet. Zwischen nominalen Daten wurde als Signifikanztest der Chi-Quadrat-Test (CQT) verwendet. Waren die Bedingungen für ein Chi-Quadrat-Test nicht erfüllt, wurde der exakte Fisher-Test verwendet bzw. dessen Erweiterung, der Fisher-Freeman-Halton-Test. Als Zusammenhangsmaße wurde abhängig der Tabellengröße, der Phi-Koeffizient oder Cramers-Phi berechnet. Für 1*1 Kreuztabellen wurde die Odds-Ratio errechnet.

Metrische Daten wurden grafisch und analytisch (mit Shapiro-Wilk Test) auf normal-Verteilung untersucht. Je nach Anzahl an Kategorien, wurden zwischen metrischen und nominalen Daten, zentrale Tendenzen mittels Mann-Whitney-U-Test (MWU) oder Kruskal-Wallis-Test (KWT) analysiert.

Post-Hoc Gruppenvergleiche wurden mit Dunn-Bonferroni-Tests (DBT) durchgeführt.

Zwischen metrischen Daten wurden Analysen mit Pearson-Korrelation (PKO), zwischen metrischen und ordinalen Daten mittels Spearman-Korrelation, durchgeführt.

Als statistisch signifikant wurde ein Ergebnis betrachtet, wenn die Irrtumswahrscheinlichkeit (=p) weniger als 5 % ($p < 0,05$) betrug.

Die Effektstärke „r“, ist nach Cohen (1992) (ESC) wie folgt zu interpretieren:

$r = >0.10$ entspricht einem **schwachen** Effekt

$r = >0.30$ entspricht einem **mittleren** Effekt

$r = >0.50$ entspricht einem **starken** Effekt

3. Ergebnisse

3. Ergebnisse

3.1 Übersicht

Gegenstand dieser Analyse sind **577 ASCT (n=577) bei 388 unterschiedlichen Patienten (n=388)**, die vom 26.01.2009 bis 01.02.2019 an beiden beobachteten Zentren durchgeführt wurden.

In Tab. 7 ist die Anzahl an Transplantationen pro Jahr, sowie das jeweilige Zentrum aufgeführt.

Tabelle 7 Anzahl der Transplantationen pro Jahr, aufgeteilt nach durchführender Klinik

Klinikum Harlaching		Rotkreuzklinikum		Kombiniert
Jahr	Anzahl der untersuchten ASCT-HCT	Jahr	Anzahl der untersuchten ASCT-HCT	Summe der untersuchten ASCT-HCT
2009	26			26
2010	35			35
2011	24			24
2012	42			42
2013	42			42
2014	47			47
2015	4	2015	43	47
2016	22	2016	56	78
2017	22	2017	90	112
2018	14	2018	101	115
		2019	9	9
Gesamt	278		299	577

Abhängig von der behandelten Grunderkrankung und der klinischen Situation, erhielten die 388 Patienten zwischen einer und fünf ASCT (im Mittel 1,5 Transplantationen pro Patient). Diese Folgetransplantationen fanden im Abstand von 3 Wochen bis zu mehreren Jahren statt.

3. Ergebnisse

3.2 Patientencharakteristika

Grunderkrankung

Nach klinisch-histologischer Kategorisierung wurden in den beiden Zentren fünf verschiedene Grunderkrankungsgruppen mittels ASCT behandelt (s. Tab. 8). Aufgrund der Größe der Kohorte und den Besonderheiten in der Stadieneinteilung, wird hier das Multiple Myelom, welches zu den Non-Hodgkin-Lymphomen (NHL) zählt, als eigene Gruppe kategorisiert. Amyloidosen waren stets AL-Amyloidosen (Leichtketten-Amyloidose), die wie ein Multiples Myelom konditioniert wurden.

Tabelle 8 Klinisch-histologische Kategorisierung der therapierten Grunderkrankungen

Diagnose Gruppe	Eingeschlossene Diagnosen	Klinische Kategorisierung	Abkürzung
Gruppe 1	Hodgkin-Lymphom	Hodgkin-Lymphom	HL
Gruppe 2	HIV-assoziiertes B-NHL	B-Zell Non-Hodgkin Lymphom	B-NHL
	Mantelzell Lymphom		
	Diffus großzelliges NHL		
	Follikuläres Lymphom		
Gruppe 3	Nicht näher bezeichnetes peripheres T-Zell Lymphom, NOS	T-Zell Non-Hodgkin Lymphom	T-NHL
	Angioimmunoblastisches T-Zell Lymphom		
	Anaplastisches T-Zell Lymphom		
Gruppe 4	Multiples Myelom	Multiples Myelom	MM
	AL-Amyloidose		
Gruppe 5	Keimzelltumor des Hodens	Keimzelltumor	KZT

Wie in Abb. 3 dargestellt, sind Patienten (275 Patienten) mit Multiplem Myelom am häufigsten vertreten, während Patienten mit peripherem T-Zell-Non-Hodgkin Lymphom (9 Fälle) die kleinste Gruppe bilden. Bei Betrachtung aller 577 beobachteter ASCT, aufgeteilt nach Diagnosegruppe, fällt eine deutliche Zunahme des Anteils der Keimzelltumoren auf, da hier typischerweise drei konsekutive ASCT zum Therapiekonzept gehörten.

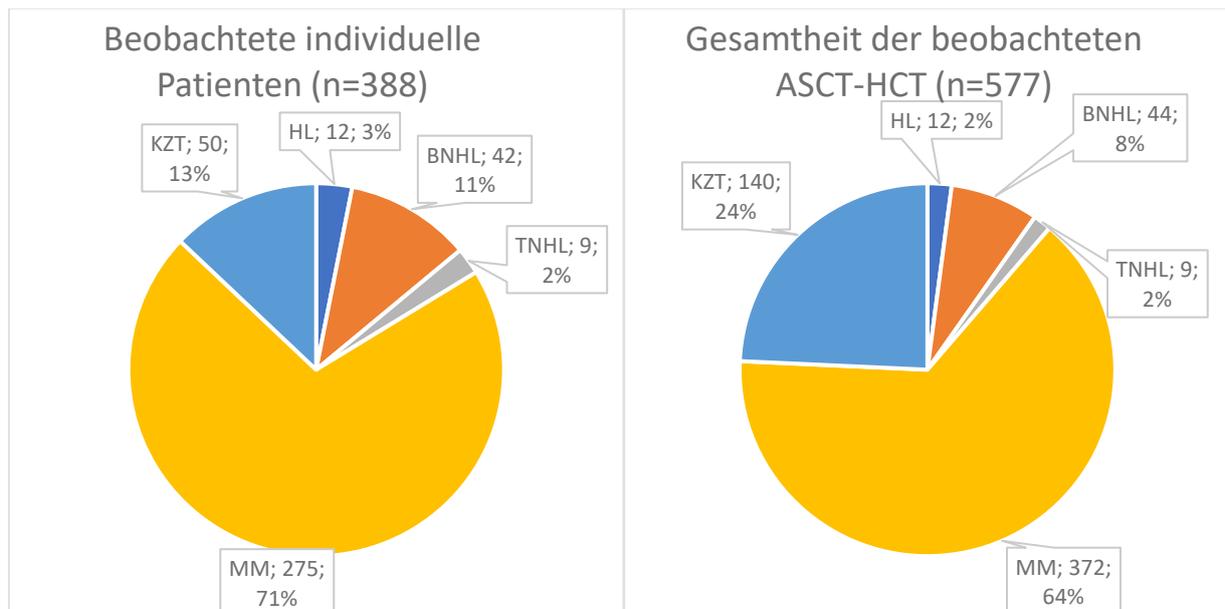


Abbildung 3 Beobachtete Grunderkrankungen: Individuelle Patienten vs. Gesamtheit der beobachteten ASCT-HCT

3. Ergebnisse

Geschlechterverteilung

Von 388 Patienten waren 264 männlich (68 %) und 124 (32 %) weiblich (Abb. 4). Die Dominanz männlicher Patienten bestand in allen Diagnosegruppen. Bei Betrachtung der 577 ASCT machen Männer 73 % (419/577) und Frauen 27 % (158/577) der beobachteten Patienten aus (Abb. 5).

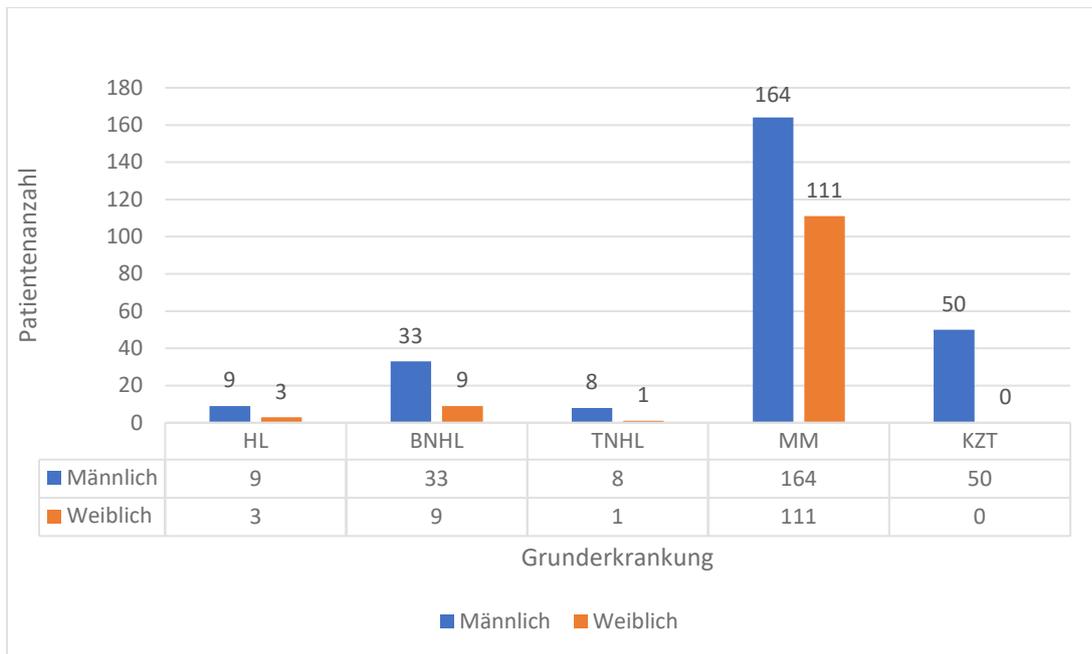


Abbildung 4 Geschlechterverteilung der Patientenkohorte (n=388)

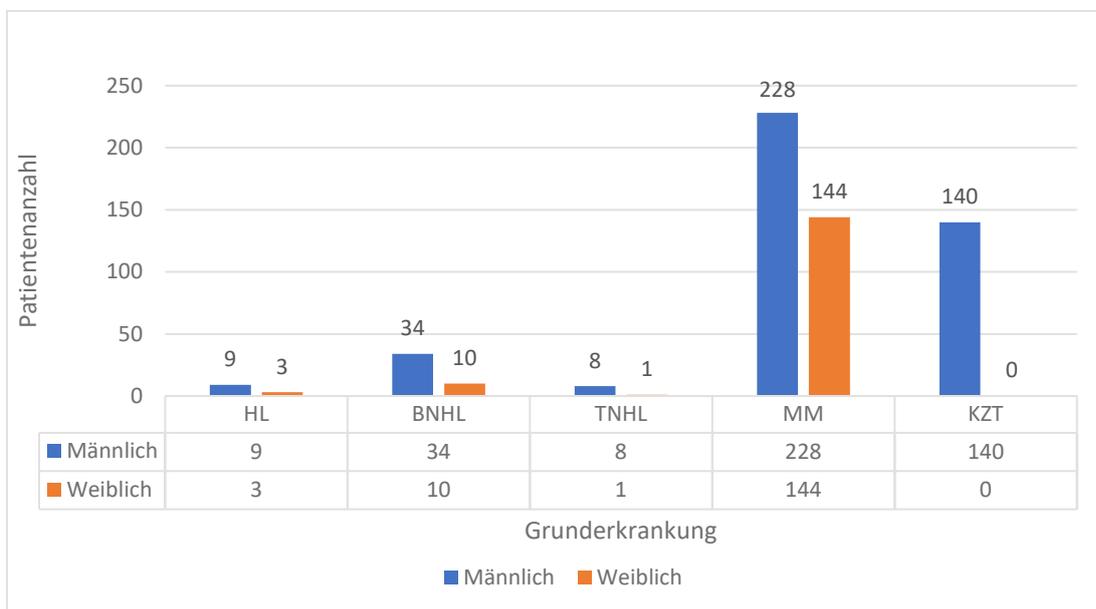


Abbildung 5 Geschlechterverteilung anhand aller beobachteten ASCT-HCT (n=577)

3. Ergebnisse

Altersstruktur

Aufgeteilt nach der Erkrankungsgruppe sind Patienten mit einem Keimzelltumor mit einem mittleren Alter von 37 Jahren am jüngsten (Tab. 9). Die älteste Patientengruppe sind Personen mit Multiplem Myelom, mit einem mittleren bzw. medianen Alter von 62 bzw. 63 Jahren. Das mittlere Alter der gesamten Kohorte beträgt 58 Jahre (Standardabweichung (Stabw.) 12,91 Jahre), der Modalwert 69,17 Jahre.

Tabelle 9 Altersstruktur der Patienten in Bezug auf die Grunderkrankung (n=388)

Diagnose Gruppe	Durchschnittsalter in Jahren	Minimum in Jahren	Maximum in Jahren	Median	Stabw.
1 HL	45	21	63	47	14,67
5 KZT	37	20	65	37	11,089
2 BNHL	57	33	76	58	10,37
4 MM	62	35	81	63	9,189
3 TNHL	63	56	71	61	6,28
Gesamt	58	20	81	60	12,91

Zwischen Erstdiagnose der behandelten Grunderkrankung und der ersten Stammzelltransplantation vergingen im Mittel 1,8 Jahre (Minimum 0,25 Jahre; Maximum 22,8 Jahre).

3. Ergebnisse

Besonderheiten bei Patienten mit Multiplem Myelom

Das Stadium des Multiplen Myeloms (MM) bei Erstdiagnose, kann nach der „ISS-Klassifikation“ (International Staging System) und/oder nach „Durie & Salmon“ (D&S) angegeben werden. Die Klassifikationssysteme teilen jeweils in die Stadien I bis III ein, wobei mit höherem Stadium eine schlechtere Prognose einhergeht. Das Stadium nach D&S wurde bei 226 der 275 (82,2 %) Patienten mit Multiplem Myelom angegeben. Nach der ISS Klassifikation wurden 155 der 275 (56,4 %) MM- Patienten klassifiziert. Für 76 der 275 (27,6 %) Patienten wurden beide Klassifikationen angegeben. Jeder Patient wurde nach mindestens einer der Klassifikationen eingeteilt. Tab. 10 zeigt eine prozentuale Auflistung der Stadieneinteilung.

Tabelle 10 Grunderkrankungsgruppe Multiples Myelom: Stadienverteilung nach ISS und D&S

Häufigkeit	Stadium nach D&S	Klassifikation nach ISS
Stadium 1	31 (11,3 %)	55 (20 %)
Stadium 2	46 (16,7 %)	57 (20,7 %)
Stadium 3	149 (54,2 %)	43 (15,6 %)
Gesamt (n=275)	226 (82,2 %)	155 (56,4 %)

Patienten mit einem Multiplen Myelom können anhand des monoklonalen Immunglobulins (IG) in acht verschiedene Untergruppen aufgeteilt werden (Tab. 11). In 262 von 275 MM-Fällen wurden die Immunglobulin-Klassen bestimmt. In 87 Fällen lag ein Leichtkettenmyelom vor, mit Unterscheidung zwischen leichte-Kette Kappa oder leichte-Kette Lambda.

Tabelle 11 Einteilung der Multiplem Myelom-Pat. nach path. monoklonalem Immunglobulin (n=275)

Myelom-Typ	Isotyp der leichten Kette Kappa=K Lambda=L	N	% (n=275)
IG-A	L	20	7,3 %
IG-A	K	22	8,0 %
IG-G	L	41	14,9 %
IG-G	K	90	32,7 %
IG-M	L	1	0,4 %
IG-M	K	1	0,4 %
Leichte Kette	L	35	12,7 %
Leichte Kette	K	52	18,9 %
Nicht bestimmt		13	4,7 %

3. Ergebnisse

Komorbiditäten

Im Folgenden findet sich eine Auflistung der Komorbiditäten der Patienten (Tab. 12). Aufgenommen wurden sämtliche chronisch-internistische, sowie psychiatrische Erkrankungen, die in der Vorgeschichte in der Patientenakte aufgelistet waren. Von den 388 in die Studie eingeschlossenen Patienten, hatten 156 (40,2 %) keine relevante Komorbidität. Als multimorbid (mehr als drei chronische Erkrankungen) wurden 45 Patienten (11,6 %) eingestuft.

Tabelle 12 Vorerkrankungen der Patientenkohorte (n=388)

Gruppe	Diagnosen	Internistische Kategorisierung	N	% (n=388)
Kardiale Erkrankungen	Mitralklappeninsuffizienz Aortenklappeninsuffizienz	Strukturelle Herzerkrankungen	2	0,5 %
	Bradykarde-Rhythmusstörung AV-Block Vorhofflimmern	Herzrhythmusstörungen	30	7,7 %
	Z.n. Myokardinfarkt Chronisch Ischämische-Herzkrankheit	Kardiovaskuläre Erkrankungen	25	6,4 %
	Arterielle Hypertonie	Hypertensive Herzerkrankungen	116	29,9 %
Erkrankungen der Schilddrüse oder Nebenschilddrüse	Struma Thyreoiditis Hyperthyreose Hypothyreose	Erkrankungen der Schilddrüse	81	20,9 %
	Hypoparathyreoidismus Hyperparathyreoidismus	Erkrankungen der Nebenschilddrüse	6	1,5 %
Metabolische Erkrankungen	Diabetes Mellitus Typ 2	Diabetische Erkrankung	23	5,9 %
	Adipositas	Adipositas	10	2,6 %
	Hypercholesterinämie Hyperlipidämie	Hyperlipidämie	35	9,0 %
	Erkrankungen der Niere	Chronisches Nierenversagen		40
Erkrankungen der Lunge	COPD Asthma	Obstruktive Lungenerkrankung	24	6,2 %
Chronische Infektionen	Hepatitis B		4	1,0 %
	Hepatitis C		2	0,5 %
	HIV		4	1,0 %
Rheumatische Erkrankungen	Rheumatische Erkrankungen		6	1,5 %
Psychiatrische Erkrankungen	Depressive Störung	Depressionen	20	5,2 %
	Nikotinabusus	Suchterkrankung	21	5,4 %
	Alkoholabusus	Suchterkrankung	3	0,8 %

Zwei Patienten (0,5 %) hatten in Ihrer Vorgeschichte eine Lungentuberkulose.

3. Ergebnisse

Vortherapien

Im Mittel hatte jeder Patient vor der HCT 6 Zyklen Vortherapie erhalten (Spanne 0-25). Betrachtet wurde die Vorgeschichte der einzelnen Patienten (n=388) ausgehend von ihrem (ersten) erfassten Aufenthalt. In Tab. 13 sind alle erfassten Vortherapien, nach Regime-Gruppen sortiert, dargestellt. Patienten, die mehrfach dieselbe Therapie erhalten hatten, wurden in Bezug auf die Regimegruppe nur einfach gezählt. Patienten, die Therapien aus mehreren verschiedenen Regimegruppen erhalten hatten, wurden jeder dieser Gruppen zugeordnet.

Tabelle 13 Eingesetzte Therapie-Regime vor der ersten ASCT nach HCT (n=388)

Gruppe	Zytostatika Regime	N	% (n=388)
Cisplatin-haltige Regime in der Therapie von Keimzelltumoren (KZT)	Cisplatin, Bleomycin, Etoposid (PEB)	53	13,7 %
	Cisplatin, Bleomycin, Cyclophosphamid, Etoposid (ECBC)		
	Cisplatin, Etoposid (PE)		
	Cisplatin, Etoposid, Ifosfamid (PEI)		
	Cisplatin, Ifosfamid, Paclitaxel (TIP)		
Andere Regime bei KZT	Etoposid	25	6,4 %
	Gemcitabin, Oxaliplatin, Paclitaxel (GOP)		
	Ifosfamid, Paclitaxel (TI)		
Bortezomib-haltige Protokolle mit Dexamethason	Doxorubicin, Bortezomib, Dexamethason (PAD)	260	67 %
	Bendamustin, Bortezomib, Dexamethason (Benda-BD)		
	Bortezomib, Cyclophosphamid, Dexamethason (VCD)		
	Bortezomib, Dexamethason, Lenalidomid (VRD)		
Bortezomib-haltige Protokolle ohne Dexamethason	Bortezomib, Cyclophosphamid	4	1 %
	Bortezomib		
Lymphom-Regime ohne Steroide	Adriamycin, Bleomycin, Dacarbazin, Vinblastin (ABVD)	79	20,4 %
	Bendamustin, Prednisolon		
	Epirubicin, Ifosfamid, Vepesid (IEV)		
	HD-Methotrexat		
Lymphom-Regime mit Steroiden	Bleomycin, Cyclophosphamid, Doxorubicin, Etoposid, Prednisolon, Procarbazine (BEACOPP)	25	6,4 %
	Cyclophosphamid, Doxorubicin, Prednisolon, Vincristin (CHOP)		
	Cyclophosphamid, Doxorubicin, Etoposid, Prednisolon, Vincristin (CHOEP)		
	Dexamethason, Cisplatin, Cytarabin (DHAP)		
Protokolle mit Lenalidomid/Thalidomid Lenalidomid Erhaltungstherapie	Dexamethason, Lenalidomid, Melphalan (MRd)	4	1 %
	Dexamethason, Lenalidomid (Rd)	21	5,4 %
	Dexamethason, Thalidomid (Td)		
Strahlentherapie		92	23,7 %
Rituximab Vortherapie	R-CHOP	36	9,3 %
	R-DHAP	31	8,0 %
	Rituximab Erhaltungstherapie	11	2,8 %
	Andere	70	18 %

3. Ergebnisse

3.3 Therapieverlauf

Hochdosischemotherapie

Die unterschiedlichen Konditionierungsregime bzw. HCT-Regime, bei Betrachtung aller 577 beobachteter ASCT, sind in Tab. 14 zusammengefasst.

Tabelle 14 Häufigkeitsverteilung der eingesetzten HCT- Regime (n=577)

Zytostatikum/Regime	Behandelte Neoplasie	Dosisvarianten	AH	RH (n=577)
Melphalan	Multiples Myelom AL-Amyloidose Mantelzell-Lymphom	140 mg/m ²	195	33,8 %
		200 mg/m ²	178	30,8 %
R-BEAM (Rituximab, BCNU, Etoposid, Ara-C, Melphalan)	B-NHL T-NHL, HL		21	3,6 %
BEAM (BCNU, Etoposid, Ara-C, Melphalan)			41	7,1 %
HD-PEI (Cisplatin, Etoposid, Ifosfamid)	Keimzelltumore		2	0,3 %
Carboplatin/Etoposid (CE)		1500 mg/m ²	72	12,5 %
		<1500 mg/m ²	66	11,4 %
Gesamt			575*	99,5 %*

* von 577 ASCT wurden in zwei Fällen eine ASCT ohne vorherige HCT durchgeführt (BOOST-Therapie)

Autologe Stammzelltransplantation (ASCT)

Bei Keimzelltumoren (KZT) wurden im Regelfall sequenzielle ASCT durchgeführt, beim Multiplen Myelom häufig eine Tandem-ASCT. Lymphom-Patienten erhielten standardmäßig eine Einfachtransplantation. In Tab. 15 sowie in Abb. 6 ist die Anzahl der ASCT pro Patient (n=388), in Bezug auf die maligne Grunderkrankung, dargestellt.

In zwei Fällen kam es zu einem Graftversagen, weshalb die Patienten eine erneute Stammzelltransplantation ohne Hochdosischemotherapie erhielten (sog. Stammzell-Boost). Deshalb wurden bei 577 beobachteten ASCT nur 575 HCT durchgeführt.

Tabelle 15 Anzahl der durchgeführten Transplantationen in Abhängigkeit der Grunderkrankung (n=388)

Erkrankung	Einfache ASCT	Zweifache ASCT	Dreifache ASCT	Viermalige ASCT	Fünfmalige ASCT	N
HL	12					12
B-NHL	40	2				42
T-NHL	9					9
MM	182	90	2	1		275
KZT	5	2	42		1	50
GESAMT	248 (63,9 %)	94 (24,2 %)	44 (11,3 %)	1 (0,3 %)	1 (0,3 %)	388 (100 %)

3. Ergebnisse

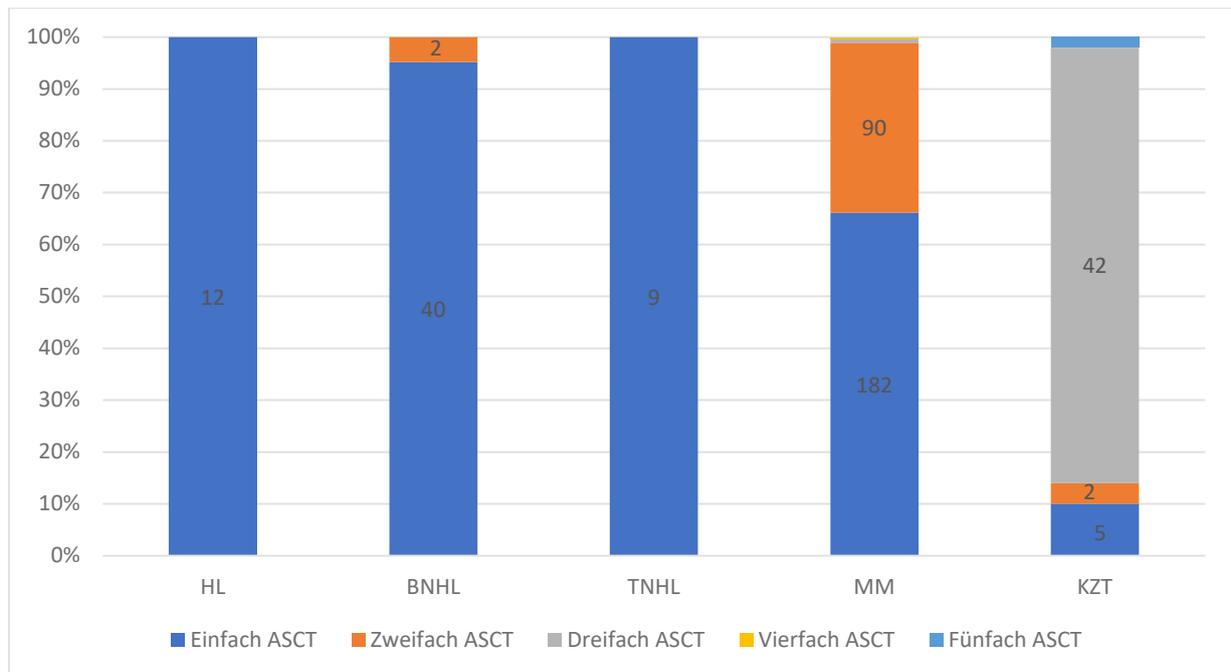


Abbildung 6 Häufigkeitsverteilung sequenzieller ASCT-HCT abhängig der Grunderkrankung (n=388)

Alle ASCT wurden als PBSCT durchgeführt. Die Anzahl der zugeführten Stammzellen, hing von der Gesamtmenge der zuvor apheresierten Stammzellen ab. In Tab. 16 findet sich die Häufigkeitsverteilung der transplantierten Stammzellen bei den 577 beobachteten ASCT. Im Durchschnitt erhielt jeder Patient 4,46 Mio. autologe CD34+ Zellen/kg KG.

Die mittlere Anzahl transplantierte Stammzellen war je nach Grunderkrankung unterschiedlich (Abb. 7).

Tabelle 16 Häufigkeitsverteilung der transplantierten CD34+ Anzahl (n=577)

N=577	Mittelwert	Minimum	Maximum	Median	Modalwert	Stabw.
Anzahl transplantierte CD34+ Zellen/kg KG pro ASCT	4,46	0,32	22,78	3,6	2,8	2,67

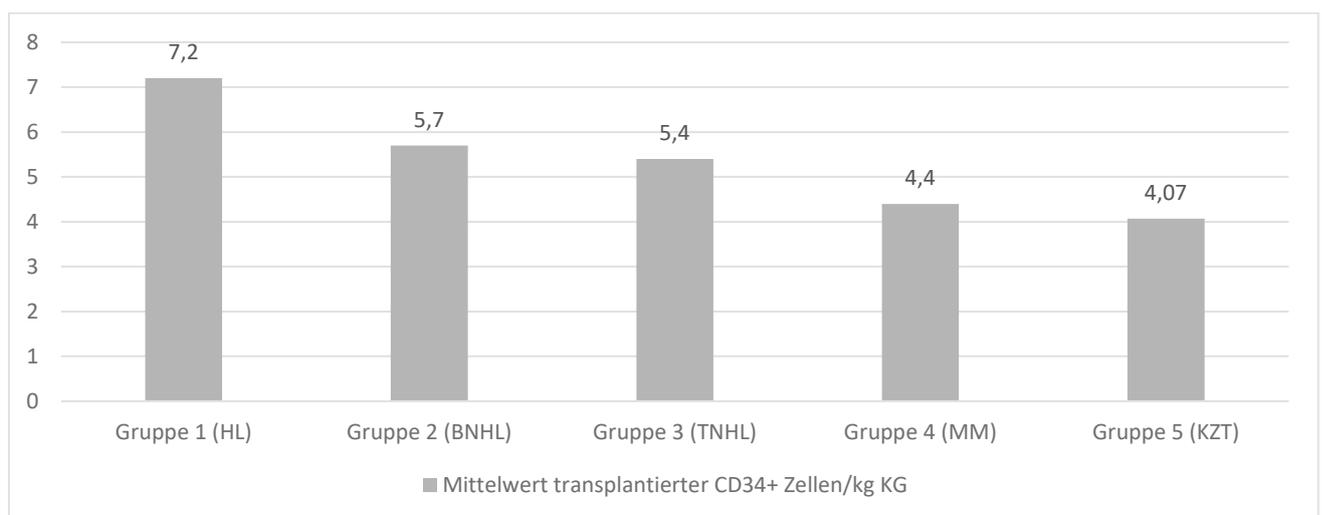


Abbildung 7 Mittelwert transplantierte CD34+ Zellen/kg KG abhängig der Grunderkrankung (n=577)

Bei 111 der 577 ASCT (19 %) wurden weniger als 2,5 Mio. CD34+ Zellen/kg KG transplantiert.

3. Ergebnisse

Supportiv-medikamentöse Therapie

Bei 45 der 577 (7,8 %) ASCT konnte aufgrund unvollständiger Daten/Akten der Verlauf der Medikation nicht aufgenommen werden, weshalb im Folgenden eine Grundgesamtheit von 532 ASCT betrachtet wird. Standardmäßig wurde den Patienten eine bakterielle Prophylaxe in Form eines Chinolons verabreicht. Falls nicht kontraindiziert, war die erste Wahl Ciprofloxacin 500 mg 2-mal täglich. In 85,3 % (454/532) der ASCT wurde die Prophylaxe wie vorgesehen durchgeführt.

Bei 177 (33,3 %) Fällen wurde eine PjP-Prophylaxe bei Entlassung empfohlen und bei 83 (15,6 %) Fällen schon während des Aufenthaltes verabreicht. In 112 (21,1 %) Fällen wurde eine antivirale Prophylaxe mit Aciclovir durchgeführt.

Tab. 17 zeigt eine Auflistung der prozentualen Häufigkeit der Patienten, die eine Prophylaxe erhielten, in Abhängigkeit derer Grunderkrankung – in der ersten Zeile wurde die absolute Häufigkeit der Grunderkrankungen aufgelistet. So erhielten vor allem Patienten mit B-NHL und T-NHL im Verlauf ihrer ASCT, mit vergleichsweise größtem Gruppenanteil, eine PjP-Prophylaxe. Gegenüberstellend wurde nur in 16 % der ASCT bei KZT-Patienten eine PjP-Prophylaxe verabreicht bzw. empfohlen. Aciclovir-prophylaxen wurden vergleichsweise überwiegend bei ASCT im Rahmen eines Multiplen Myelom und T-NHL verabreicht.

Tab. 17 Häufigkeitsverteilung der ASCT unter Prophylaxe in Abhängigkeit von der Grunderkrankung (n=532)

Anteil an Gesamtheit % (absolut) von (n=532):	Hodgkin-Lymphom	B-NHL	T-NHL	Multipl. Myelom	Keimzell-tumor
	N=12	N=41	N=9	N=345	N=125
ASCT unter Chinolon-Prophylaxe	83 % (10)	88 % (36)	67 % (6)	88 % (304)	78 % (98)
ASCT unter Aciclovir-Prophylaxe	0 % (0)	12 % (5)	33 % (3)	29 % (101)	2 % (3)
ASCT unter PjP-Prophylaxe	33 % (4)	44 % (18)	44 % (4)	38 % (131)	16 % (20)

Weiterhin wurden standardmäßig allen Patienten CSF verabreicht (Tab. 18). Filgrastim bzw. Lenograstim wurden einmal täglich, im Mittel über 10 Tage (range 2-28), verabreicht. Zwischen der Dauer der G-CSF-Gabe und der Anzahl an transplantierten Stammzellen bestand ein negativ-proportionaler Zusammenhang ($r = -0,246$; $p < ,05$). Waren weniger als 2,5 Mio. CD34+ Zellen/kg KG transplantiert worden, betrug die Dauer der G-CSF-Gabe im Mittel 10,6 Tage (range 6-28), ansonsten waren es 9,9 Tage (range 2-20).

Tab. 18 Häufigkeitsverteilung verabreichter CSF-Präparate (n=532)

N=532	Pegfilgrastim 6mg ²	Lenograstim 34 ³	Filgrastim 30 ⁴	Filgrastim 48 ⁵	Keine Gabe
Häufigkeit	143	80	24	273	12
Häufigkeit/532	26,9 %	15,0 %	4,5 %	51,3 %	2,3 %

² Neulasta®

³ Granocyte® 34 Mio. IE

⁴ Filgrastim 30 Mio.E./0,5 ml

⁵ Filgrastim 48 Mio.E./0,5 ml

3. Ergebnisse

Dauer der Leukopenie und Thrombopenie

Bei 70 von 577 (12,1 %) ASCT, hatten die Patienten bei stationärer Aufnahme eine Leukopenie mit weniger als 4000 Leukozyten/ μ l Blut.

Eine Leukopenie mit Leukozyten < 1000/ μ l trat im Mittel am Tag der ASCT (Tag 0) auf, während eine Thrombopenie (Thrombozyten < 30000/ μ l) im Mittel erst 6 Tage nach ASCT auftrat und durchschnittlich 6 Tage anhielt (Tab. 19).

In 45 Fällen waren die Daten des Eintritts der Leuko/Thrombopenie unvollständig, sodass Angaben zur Leukopenie für 532 ASCT gemacht werden können (n=532).

In 118 Fällen wurden die Patienten vor Eintritt des Thrombozyten-Takes entlassen, sodass der Take insgesamt für 414 ASCT (n=414) bestimmt werden konnte (Tab. 19). Von den 118 Fällen, in denen Patienten mit Thrombopenie entlassen wurden, waren 64 % ASCT wegen eines Multiplen Myeloms und 25 % wegen eines Keimzelltumors behandelt worden.

Tabelle 19 Lageparameter der Leukopenie,- und Thrombopeniedauer

	Mittelwert	Minimum	Maximum	Median	Modalwert	Standartabw.
Leukopenie-dauer in Tagen (n=532)	11	4	26	10	10	3,25
Thrombopenie-dauer in Tagen (n=414)	6	0	35	5	3	4,47

3. Ergebnisse

Risikofaktoranalyse der Leukopeniedauer⁶

Patienten, die bei Aufnahme leukopen waren, zeigten eine signifikant längere Leukopeniedauer (Median 15 Tage) als Patienten ohne Leukopenie bei Aufnahme (Median 10 Tage; MWU: $U = 1224,5$; $p < ,05$; $r = ,47$)

Zudem konnte ein signifikanter Zusammenhang (KWT, $p < ,05$) zwischen der Leukopeniedauer und der Grunderkrankung (Tab. 20) und/oder verwendeten Konditionierung (Tab. 21) dargestellt werden.

Anschließend durchgeführte Post-hoc-Tests (Dunn-Bonferroni-Tests) zeigen, dass sich nur die Leukopeniedauer von Patienten mit Multiplem Myelom, im Gegensatz zu Patienten mit Keimzelltumor oder B-Non-Hodgkin Lymphom signifikant unterscheiden, bzw. Patienten, welche mit Melphalan konditioniert wurden, im Gegensatz zu jenen, die mit R-BEAM konditioniert wurden (Tab. 22) ($p < ,05$; $r < ,3$).

Tabelle 20 Leukopeniedauer in Abhängigkeit der Grunderkrankung (KWT; $p < ,05$; $n=356/388$)

Grunderkrankung	Leukopeniedauer (Mittelwert)	Leukopeniedauer (Median)
HL	10,91	11
B-NHL	12,59	12
T-NHL	11,89	10
MM	10,47	10
KZT	11,75	11

Tabelle 21 Leukopeniedauer in Abhängigkeit zu der Konditionierung (KWT; $p < ,05$; $n=356/388$)

Konditionierung	Leukopeniedauer (Mittelwert)	Leukopeniedauer (Median)
Melphalan 140	10,18	10
Melphalan 200	10,77	10
PEI	Gruppe zu klein	Gruppe zu klein
BEAM	11,52	10,5
R-BEAM	13,6	13
CE<1500	11,42	11
CE 1500	12	12

Tabelle 22 Leukopeniedauer abhängig der Grunderkrankung/ Konditionierung (DBT; $p < ,05$; $n=356/388$)

Risiko	Paarvergleich	r
Leukopeniedauer	Multiples Myelom vs. Keimzell-Tumor	0,18
	Multiples Myelom vs. B-Non-Hodgkin Lymphom	0,20
	Melphalan 140 vs. R-BEAM	0,33
	Melphalan 200 vs. R-BEAM	0,28

⁶ Wie in den Methoden beschrieben, wurden zur statistischen Auswertung von Zusammenhängen, als Grundgesamtheit die 388 beobachteten Patienten gewählt. Aufgrund von fehlenden Daten/Akten kann die Anzahl N an jeweils in die Statistik einfließenden Werten von 388 abweichen und wird als $n=N/388$ gekennzeichnet. Im vorliegenden Fall der Leukopeniedauer konnten $N=356$ Falldaten der Patienten in die Statistik aufgenommen werden ($n=356/388$).

3. Ergebnisse

Risikofaktoranalyse der Thrombopeniedauer

Es konnte ebenfalls aufgezeigt werden, dass auch die Thrombopeniedauer signifikant mit der Grunderkrankung (Tab. 23) und/oder Konditionierung (Tab. 24) assoziiert war. Post-hoc-Tests (Dunn-Bonferroni-Tests) zeigen, dass sich nur Patienten mit B-, oder T-Non-Hodgkin Lymphom, im Gegensatz zu Patienten mit Keimzelltumor oder Multiplem Myelom, signifikant unterschieden, bzw. Patienten, welche mit (R-)BEAM konditioniert wurden im Gegensatz zu jenen, die mit Melphalan oder CEHC konditioniert wurden ($p < ,05$). Es handelt sich um mittlere bis starke Effekte nach Cohen (1992) mit $r > ,5$.

Tabelle 23 Thrombopeniedauer in Tagen, Abhängig der Grunderkrankungen (KWT; $p < ,05$; $n=277/388$)

Grunderkrankung	Thrombopeniedauer (Mittelwert)	Thrombopeniedauer Median
HL	11,3	8,5
B-NHL	11,44	10
T-NHL	11,75	12,5
MM	5,63	5
KZT	6,31	5

Tabelle 24 Thrombopeniedauer in Tagen, Abhängig der Konditionierungen (KWT; $p < ,05$; $n=277/388$)

Konditionierung	Mittelwert	Median
Melphalan 140	5,68	5
Melphalan 200	5,57	5
PEI		
BEAM	10,61	9
R-BEAM	14,72	13
CE<1500	6,33	4
CE 1500	6,15	5

3. Ergebnisse

In einer Pearson Korrelation wiesen die Dauer der Leukopenie und Thrombopenie eine lineare Abhängigkeit zu verschiedenen Faktoren auf (Tab. 25). Es zeigt sich, dass mit steigender Anzahl an transplantierten CD34+ Zellen eine Verkürzung der Leukopenie- bzw. Thrombopeniedauer eintrat. Zudem korrelierte die Anzahl der im Rahmen der Vortherapie verabreichten Rituximab-Zyklen positiv mit der Dauer der Leukopenie bzw. Thrombopenie (Tab. 25). In der Pearson Korrelation lässt sich auch aufzeigen, dass mit steigendem Alter des Patienten bei ASCT eine Verkürzung der Leukopeniedauer eintrat.

Tabelle 25 Statistische Abhängigkeit der Leukopeniedauer und Thrombopeniedauer (Pearson-Test)

Risiko	Potentieller Risikofaktor	Asymptotische Signifikanz	Pearson Korrelationskoeffizient	n=N/388
Leukopeniedauer in Tagen	transplantierte CD34+ Anzahl	0,037	- 0,11	354/388
	Alter in Jahren bei ASCT	0,00087	-0,18	355/388
	Zahl der Rituximab-Zyklen im Rahmen der Vortherapie	0,00078	0,18	356/388
Thrombopeniedauer in Tagen	transplantierte CD34+ Anzahl	0,014	-0,15	275/388
	Zahl der Rituximab-Zyklen im Rahmen der Vortherapie	6,87E-09	0,34	277/388

Wurden weniger als $2,5 \times 10^6$ CD34+ Zellen/kg KG transplantiert, lag die durchschnittliche Leukopeniedauer bei 11,5 Tagen, waren es weniger als 2×10^6 CD34+ Zellen/kg KG lag die mittlere Dauer bis zum Engraftment bei 14,4 Tagen, im Vergleich zu 9,5 Tagen bei Transplantation von $\geq 4 \times 10^6$ CD34+ Zellen/kg KG.

Aufenthaltsdauer

In Tab. 26 sind die Kennzahlen zur stationären Aufenthaltsdauer aller 577 beobachteter ASCT aufgelistet.

Tabelle 26. Dauer des stationären Aufenthalts in Tagen (n=577)

N=577	Mittelwert	Minimum	Maximum	Median	Modalwert	Standartabw.
Dauer in Tagen	19	11	77	17	16	6,61

3. Ergebnisse

3.4 Komplikationen

Substitutionspflicht

Insgesamt wurden bei 436 von 577 (75.6 %) ASCT mindestens ein Thrombozytenkonzentrat (TK) und bei 250 von 577 (43.3 %) ASCT mindestens ein Erythrozytenkonzentrat (EK) substituiert. Im Median waren es 2 TKs (Spanne 0-15) und 0 EKs (Spanne 0-16) (Tab. 26). Es zeigte sich ein Unterschied in der Anzahl an transplantierten TKs/EKs, abhängig davon, ob mehr oder weniger als 2,5 Mio. CD34+ Zellen/kg KG transplantiert wurden.

In Tab. 27 bzw. 28 findet sich eine Auflistung der im Mittel transplantierten TK/EK Anzahl, in Abhängigkeit von der Grunderkrankung (Tab. 27) bzw. Konditionierung (Tab. 28).

Hier zeigte sich, dass insbesondere Patienten mit B-NHL als Grunderkrankung, bzw. die mit R-BEAM oder PEI konditioniert wurden, einen hohen Bedarf an EKs bzw. TKs hatten.

Tabelle 26 Häufigkeitsverteilung substituierter Thrombozyten- und Erythrozytenkonzentrate (n= 577)

Präparat	Min	Max	Mittelwert	Median	Modalwert	Mittelwert CD34+ <2,5 Mio/kg KG	Mittelwert CD34+ >2,5 Mio/kg KG
TK	0	15	2	2	0	2,5	2,2
EK	0	16	1	0	0	1,2	1,2

Tabelle 27 Mittelwert an transplantierten TK/EK in Abhängigkeit der Grunderkrankung (n=577)

	Hodgkin-Lymphom	B-NHL	T-NHL	Multiples Myelom	Keimzell-tumor
Mittelwert EK	1	3	1	1	2
Mittelwert TK	1	4	3	2	2

Tabelle 28 Mittelwert an transplantierten TK/EK in Abhängigkeit der Konditionierung (n=577)

	Melphalan 140 mg/m ²	Melphalan 200 mg/m ²	PEI	BEAM	R-BEAM	CEHC <1500 mg/m ²	CEHC 1500 mg/m ²
Mittelwert EK	1	1	3	1	3	2	2
Mittelwert TK	2	2	5	2	5	2	2

Nicht-infektiologische Komplikationen

Insgesamt wurde bei den 577 beobachteten Stammzelltransplantationen in 266 Fällen Diarrhoe dokumentiert. Eine Stomatitis (=orale Mukositis) fand sich in 274 Fällen. Die Häufigkeitsverteilung der aufgetretenen Diarrhoe-Ursachen (infektionsbedingt oder toxisch), sowie der Stomatitis-Grade, sind in Abb. 8 dargestellt. Die Häufigkeit von Diarrhoen bzw. Stomatitiden, in Abhängigkeit von der Konditionierung, sind in Abb. 9 und 10 gezeigt.

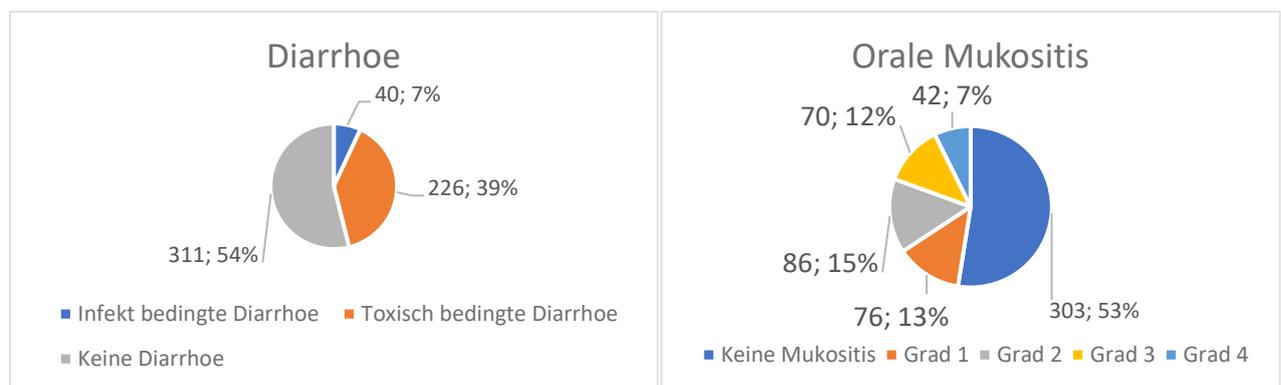


Abbildung 8 Häufigkeitsverteilung beobachteter Mukositiden und Diarrhoen (n= 577)

3. Ergebnisse

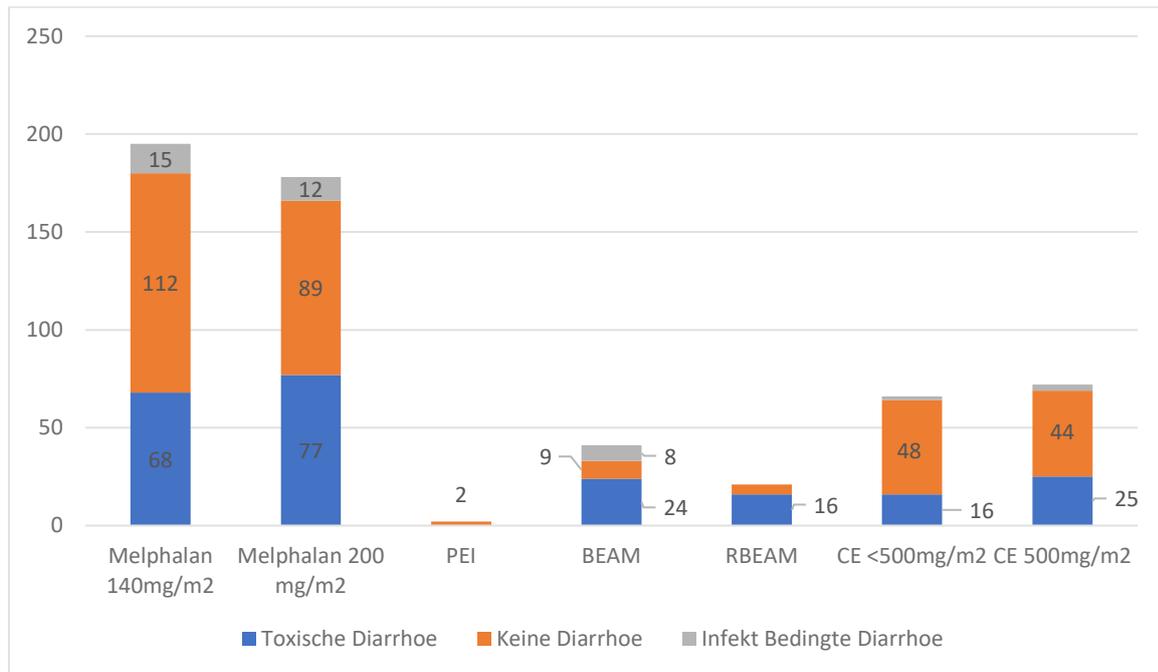


Abbildung 9 Häufigkeitsverteilung beobachteter Diarrhoen abhängig der Konditionierung (n= 577)

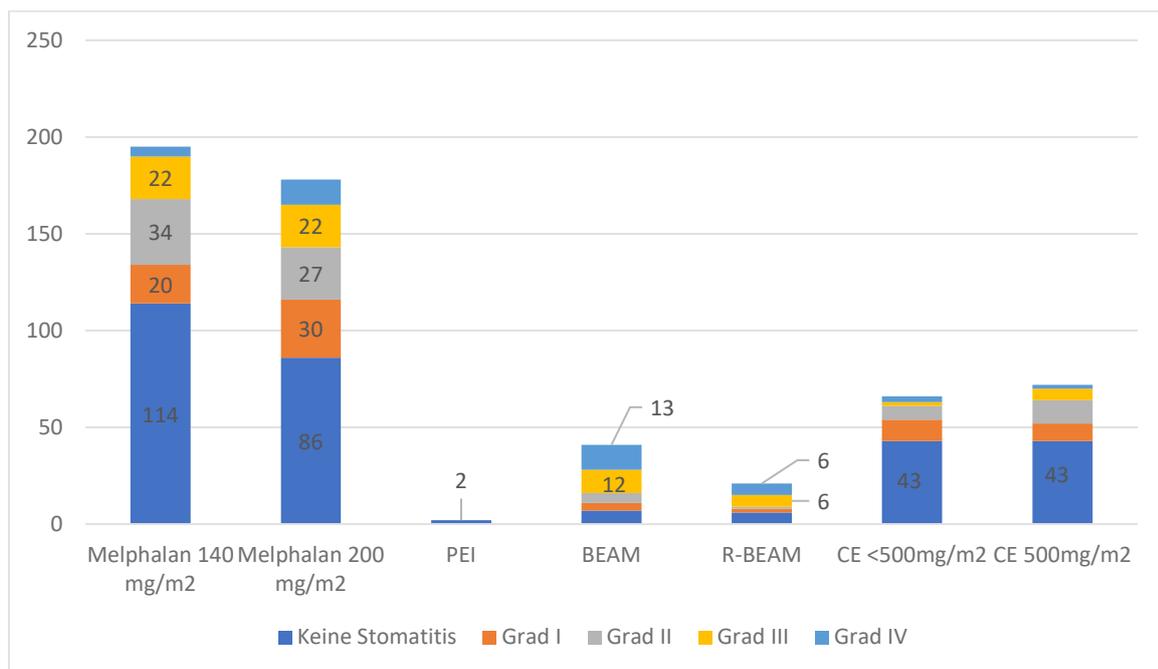


Abbildung 10 Häufigkeit beobachteter Stomatitis-Grade abhängig der Konditionierung (n= 577)

Risikofaktoranalyse einer toxischen Diarrhoe

Im Gegensatz zu jeweils allen anderen Konditionierungen, zeigten Patienten mit BEAM Konditionierung ein 2,28-fach erhöhtes Risiko (Odds Ratio) für das Auftreten einer toxischen Diarrhoe ($p < ,05$) und Patienten mit R-BEAM Konditionierung ein 4,5-fach (Odds Ratio) erhöhtes Risiko hierfür ($p < ,05$). Patienten mit einer dosisreduzierten Carboplatin/Etoposid Konditionierung ($<1500\text{mg/m}^2$) hatten ein 6,6-fach verringertes Risiko für das Auftreten einer toxischen Diarrhoe (Odds Ratio: 0,151; $p < ,05$).

3. Ergebnisse

Risikofaktoranalyse einer Mukositis

Signifikante Gruppenunterschiede im Mukositis-Grad nach WHO zeigten sich in Abhängigkeit von der Grunderkrankung oder der Konditionierung. Insbesondere Patienten mit malignem Lymphom (Median Grad 2-3) und solche, die mit BEAM/R-BEAM (Median Grad 3) konditioniert wurden, entwickelten gehäuft höhergradige Mukositiden (Tab. 29).

Tabelle 29 Mukositis-Grad nach WHO in Abhängigkeit von der Grunderkrankung (links) bzw. Konditionierung (rechts) (KWT; $p < ,05$; $n=388$)

Grunderkrankung	N	Medianer Mukositis Grad	Konditionierung Präparat	N	Medianer Mukositis Grad
Hodgkin Lymphom	12	3	Melphalan 140 mg/m ²	153	0
B-NHL	42	3	Melphalan 200 mg/m ²	123	1
T-NHL	9	2	PEI	1	
Multiples Myelom	275	0	BEAM	40	3
Keimzelltumor	50	0	R-BEAM	20	3
			CE <1500mg/m ²	28	0
			CE 1500mg/m ²	21	0
			BOOST	2	0
Gesamt	388		Gesamt	388	

Febrile Komplikationen

Insgesamt entwickelten die Patienten bei 359 von 577 ASCT (62.2 %) Fieber, das in 191 Fällen als FUO klassifiziert wurde und bei 168 Patienten als Fieber im Rahmen einer dokumentierten Infektion (Tab. 30/ Abb. 11). Von den 168 Fällen mit Fieber während einer Infektion, waren 24 Fälle im Rahmen einer CDI ohne Erregernachweis (s.u.) und 144 Fälle im Rahmen einer MDI mit Erregernachweis.

Tabelle 30 Häufigkeitsverteilung febriler Komplikationen (n=577).

	N	%
FUO	191	33,1 %
Fieber während einer Infektion	168	29,1 %
Kein Fieber	218	37,8 %

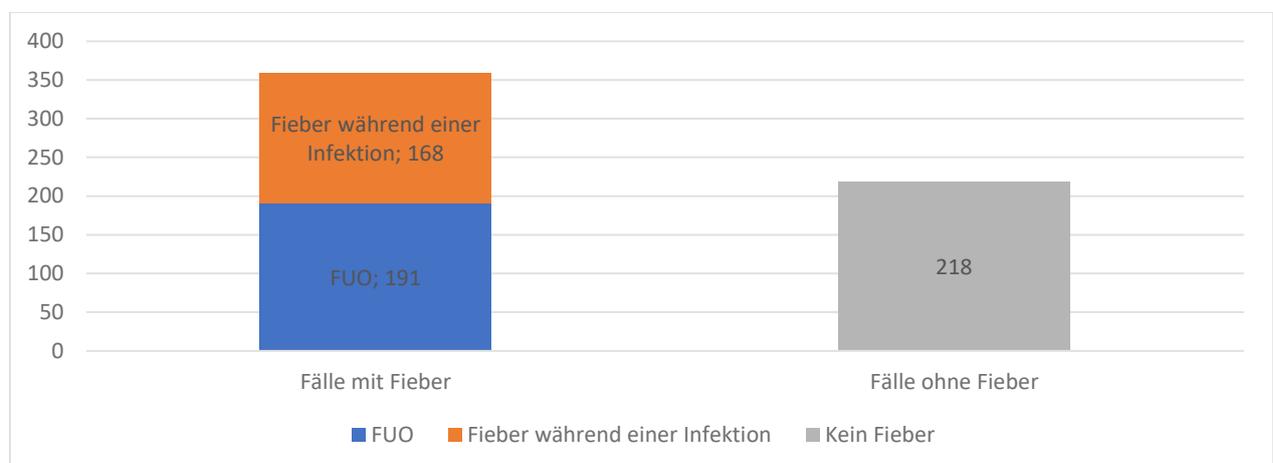


Abbildung 11 Häufigkeitsverteilung febriler Komplikationen (n=577)

3. Ergebnisse

Hatte ein Patient bereits eine Antibiotikaphylaxe, wurde im Fall von Fieber auf ein anderes Antibiotikum umgestellt (eskaliert), bzw. bei Patienten ohne Antibiotikaphylaxe wurde eine erste antibiotische Therapie eingeleitet.

Von 191 Patienten mit FUO wurden 179 antibiotisch eskaliert/anbehandelt und 12 Patienten entfieberten vor der Antibiotikagabe. Von 168 Patienten mit Fieber bei dokumentierter Infektion, wurden 163 antibiotisch eskaliert/anbehandelt.

Insgesamt entfieberten bereits nach der ersten Eskalationsstufe 60,3 % (108/179) der antibiotisch anbehandelten/eskalierten Patienten mit FUO. Patienten mit Fieber, bei dokumentierter Infektion, sprachen in 42,9 % (70/163) an. In allen anderen Fällen musste das Antibiotikum aufgrund von Fieberpersistenz umgestellt werden.

Risikofaktoranalyse febriler Komplikationen

Im Folgenden finden sich die beobachteten Häufigkeiten des Fieberaufkommens, in Abhängigkeit des verwendeten G-CSF (Abb. 12) bzw. der Gabe einer Antibiotikaphylaxe (Abb. 13). Wie oben beschrieben, lagen bei lediglich 532 der 577 Fällen vollständige Patientenkurven vor.

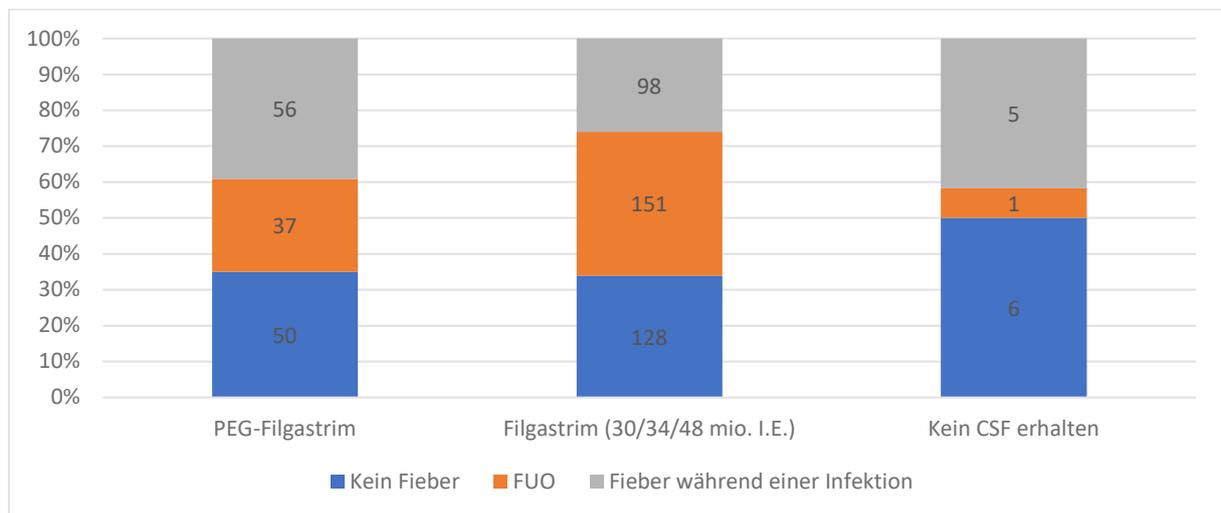


Abbildung 12 Anzahl febriler Komplikationen abhängig des gewählten G-CSF Präparat (n=532)

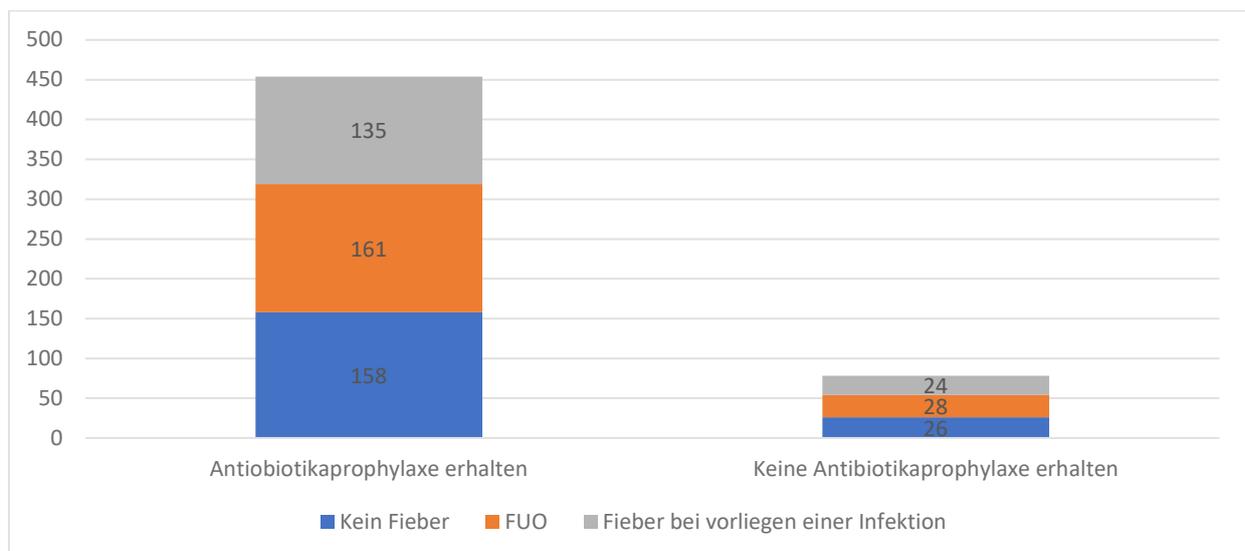


Abbildung 13 Anzahl febriler Komplikationen abhängig der Gabe einer Antibiotikaphylaxe (n=532)

3. Ergebnisse

Die Häufigkeit von FUO zeigte, in Bezug auf das eingesetzte G-CSF-Präparat, signifikante Unterschiede ($\chi^2(4)=12,34$; $p < ,05$; $\phi=0,178$; $n=357/388$). Patienten, die Filgrastim erhielten, entwickelten häufiger als statistisch erwartet FUO. Patienten, die mit PEG-Filgrastim behandelt wurden, entwickelten seltener als statistisch erwartet FUO.

Hingegen fand sich bei der Entwicklung von FUO, in Bezug auf die Gabe einer Antibiotikaphylaxe, kein signifikanter Zusammenhang ($\chi^2(2)=0,924$; $p=0,63$; $n=357/388$).

Klinisch dokumentierte Infektionen (CDI)

Traten Infektzeichen auf, wurde je nach Symptomatik eine ausführliche Infektfokus,- sowie Erregerdiagnostik durchgeführt (s.o.) und je nach Befund als klinisch dokumentierte (CDI) oder mikrobiologisch dokumentierte Infektion (MDI) definiert. In 144 Fällen mit Fieber konnte ein Erreger, entsprechend einer MDI, nachgewiesen werden. In 24 Fällen, in denen Patienten aufgefiebert hatten, gelang kein Erregernachweis, jedoch konnte eine CDI diagnostiziert werden (Tab. 31). Die restlichen 191 Fieberepisoden galten als FUO. Bei Fieber und Blickdiagnose eines Mundsoors, eines Herpes Zoster oder eines Lippenherpes wurde keine mikrobiologische Diagnostik eingeleitet, weshalb diese Infektionen ebenfalls als CDI aufgeführt sind.

Ein per Blickdiagnose diagnostizierter Infekt ohne Fieber, wurde nicht als CDI definiert.

Im Fall von Herpes Zoster, sind somit von drei Infekten nur zwei als CDI definiert und im Fall von Herpes labialis nur drei von 12.

In allen Fällen, in denen parallel eine CDI und MDI vorlag (bsp. Herpes labialis, sowie Fieber bei gleichzeitiger Bakteriämie mit Erregernachweis), wurde das Fieberereignis nur als MDI definiert.

Tab. 31 Häufigkeitsverteilung beobachteter CDI in Abhängigkeit aller 359 Fälle mit Fieber (n=577)

CDI	Mundsoor	Lippenherpes	Herpes Zoster	Weichteilinfektionen (Abszesse, Nagelbett Infektionen, Furunkel)	Lokale ZVK-/Tunnelinfektion
N	15	3	2	3	1
% = N/359	4,2 %	0,8 %	0,6 %	0,8 %	0,3 %

Mikrobiologisch dokumentierte Infektionen (MDI)

In 187 der 577 ASCT (32,4 %), konnte mindestens eine MDI nachgewiesen werden. Insgesamt waren es 234 MDI, da in 47 Fällen mindestens eine weitere MDI vorlag. In Abb. 14 ist die Erreger-Verteilung aufgezeigt.

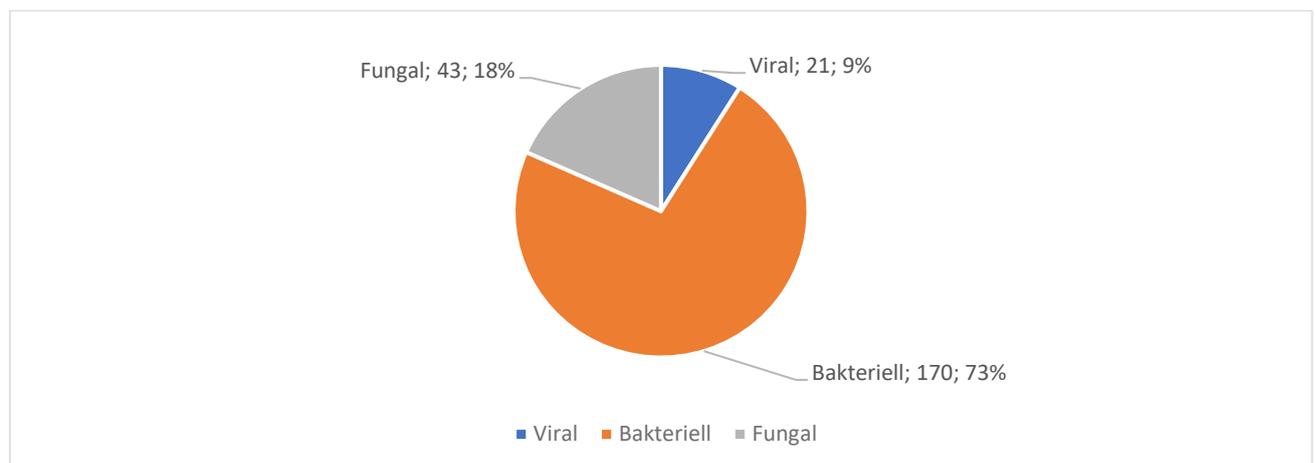


Abbildung 14 Verteilung der 234 beobachteten MDI in Bezug auf die Erregerklasse (n=577)

3. Ergebnisse

Virale Infektionen

Virale Infektionen wurden mikrobiologisch und klinisch diagnostiziert. Alle viralen Hautreaktivierungen wie ein Herpes labialis und ein Herpes Zoster waren eine Blickdiagnose. In Tab. 32 sind die viralen Infektionen der 577 dokumentierten ASCT aufgeführt.

Tabelle 32 Häufigkeitsverteilung viraler Infektionen in Abhängigkeit des Erregers

Virus-Name	Enteritis (MDI)	Pneumonie (MDI)	Hautreaktivierung (Blickdiagnose)	Gesamt Virale Infektionen
HSV	2	5	12	19
Influenza-Virus		1		1
Noro-Virus	5			5
RSV		2		2
CMV	4	2		6
VZV			3	3
Gesamt absolut	11	10	15	36

Der Anteil einiger spezifischer Virusinfektionen (Enteritis, Pneumonie, Hauteffloreszenzen) an der Gesamtzahl der viralen Infektionen und aller MDI ist in Tab. 33 dargestellt.

Als virale Reaktivierungen sind Erkrankungen durch HSV, CMV und VZV zu zählen, welche zusammen 28 Reaktivierungen ausmachen. In Tab. 34 und 35 sind nähere Eigenschaften der Patienten mit VZV/HSV Reaktivierungen aufgelistet.

Tabelle 33 Häufigkeit spezifischer Virusinfektionen in Abhängigkeit aller Virusinfektionen bzw. MDI

	Enteritis (n=11)	Pneumonie (n=10)	Hautreaktivierung (n=15)
Anteil an allen Virusinfektionen (n=36)	30,6 %	27,8 %	41,6 %
Anteil an allen MDI (n=234)	4,7 %	4,3 %	

Tabelle 34 Eigenschaften der Patienten mit einer VZV-Reaktivierung

VZV (n)	Geschlecht	Alter	Grunderkrankung	Aciclovir Prophylaxe	Konditionierung	Tage nach TX
3	männlich	56 (51-65)	Multiples Myelom (n= 1) B-NHL (n= 1) KZT (n= 1)	Nein	Melph. 200 (n= 1) BEAM (n= 1) CEHC (n= 1)	7 (3-16)

Tabelle 35 Eigenschaften der Patienten mit einer HSV-Reaktivierung

HSV (n)	Geschlecht	Alter	Grunderkrankung	Aciclovir Prophylaxe	Therapie	Tage nach TX
19	Frauen: n=7 Männer: n=12	57 (23-79)	Hodgkin-Lymphom (n= 1) B-NHL (n=3) T-NHL (n=2) Multiples Myelom (n=10) KZT (n=3)	Ja (n= 4) Nein (n= 15)	Melph. 140 (n=4) Melph. 100 (n=6) BEAM (n=5) RBEAM (n=1) CEHC ⁷ (n=3)	11 (0-32)

3. Ergebnisse

Risikofaktoranalyse viraler Infektionen (n=388)

Im Mann-Whitney-U Test (MWU) wiesen verschiedene Faktoren signifikante Gruppenunterschiede ($p < ,05$), im Zusammenhang mit dem Auftreten viraler Infektionen auf. So entwickelten Patienten mit einer hohen Anzahl an Chemo-Vortherapien ($r = 0,17$) und besonders Rituximab Vortherapien ($r = 0,25$) signifikant häufiger virale Infektionen. Weiterhin hatten gehäuft Patienten mit einem hohen Stadium nach der ISS Klassifikation ($r = 0,28$) eine virale Infektion. Die Effekte sind nach Cohen (1992) jedoch als insgesamt schwach zu bewerten.

Patienten, die mit BEAM konditioniert wurden, wiesen ein 18-fach höheres Risiko (Odds Ratio (=OR) 18,2) für die Entwicklung einer Virusinfektion auf, als Patienten, die eine andere Konditionierung erhielten (Abb. 15).

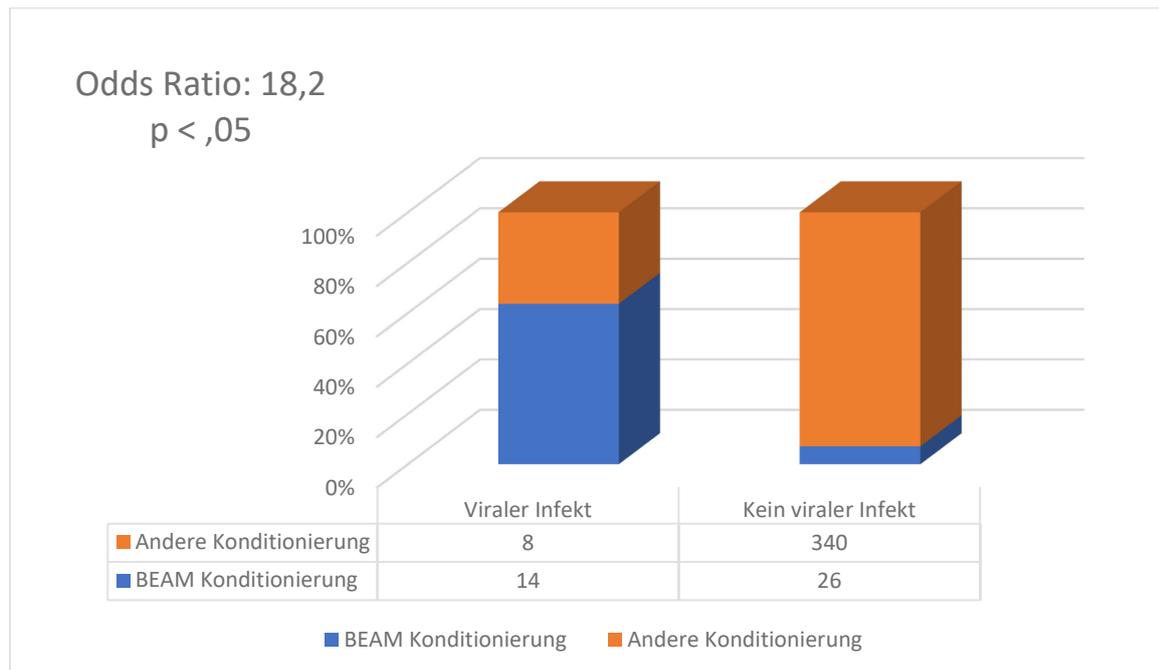


Abbildung 15 Häufigkeit viraler Infekte abhängig der Konditionierung mit BEAM (n=388)

Demgegenüber war das Risiko für eine virale Infektion bei Patienten nach Konditionierung mit dosisreduziertem Melphalan (140 mg/m^2) signifikant erniedrigt (Abb. 16).

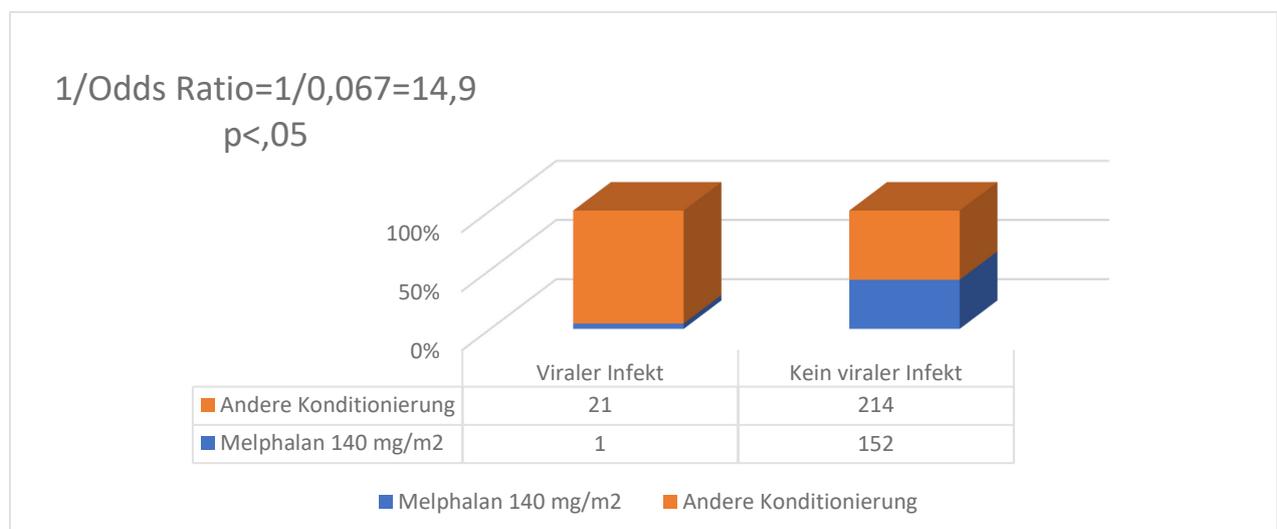


Abbildung 16 Häufigkeit viraler Infekte abhängig der Konditionierung mit Melph. 140 mg/m2 (n=388)

3. Ergebnisse

Eine VZV-Infektion ist bei 0 von 78 (0 %) Patienten mit Aciclovir-Prophylaxe aufgetreten, vs. 3 von 279 Patienten (1,1 %) ohne Prophylaxe ($P = 0,60$; nicht signifikant) (Abb. 17).

Eine HSV-Infektion ist bei 4 von 78 (5,1 %) Patienten mit Aciclovir-Prophylaxe aufgetreten, vs. 12 von 279 Patienten (4,3 %) ohne Prophylaxe ($P = 0,76$; nicht signifikant) (Abb. 18). Bei 31 der 388 (8 %) ASCT konnte aufgrund unvollständiger Daten der Verlauf der Medikation nicht aufgenommen werden, weshalb hier eine Grundgesamtheit von 357 ASCT betrachtet wurde.

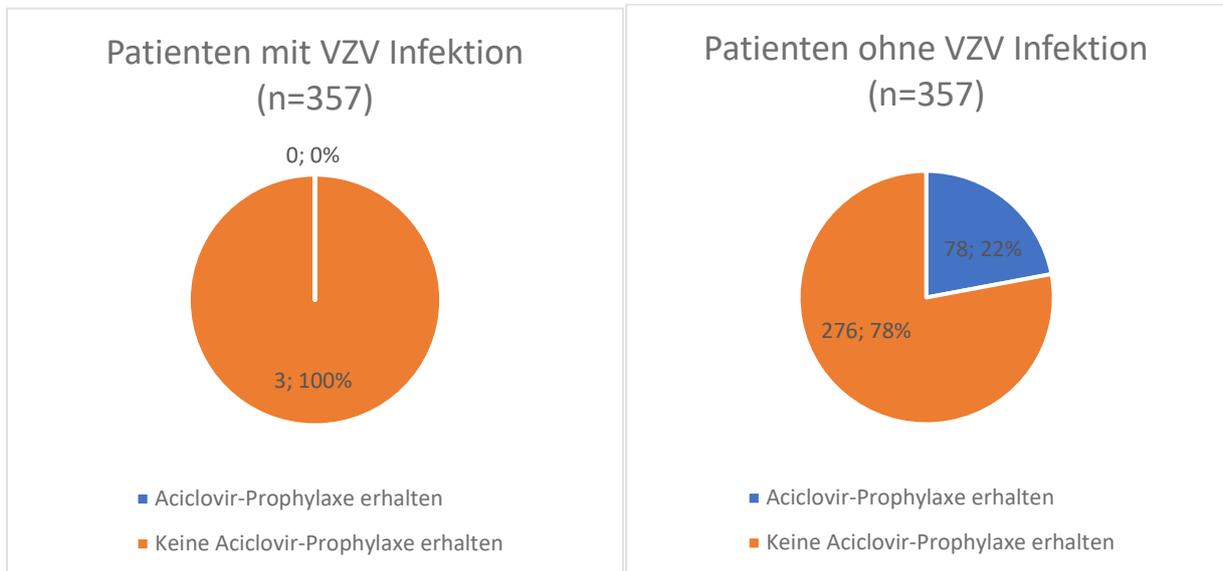


Abbildung 17 Beobachtung von VZV-Reaktivierungen abhängig der Gabe einer Aciclovir-Prophylaxe

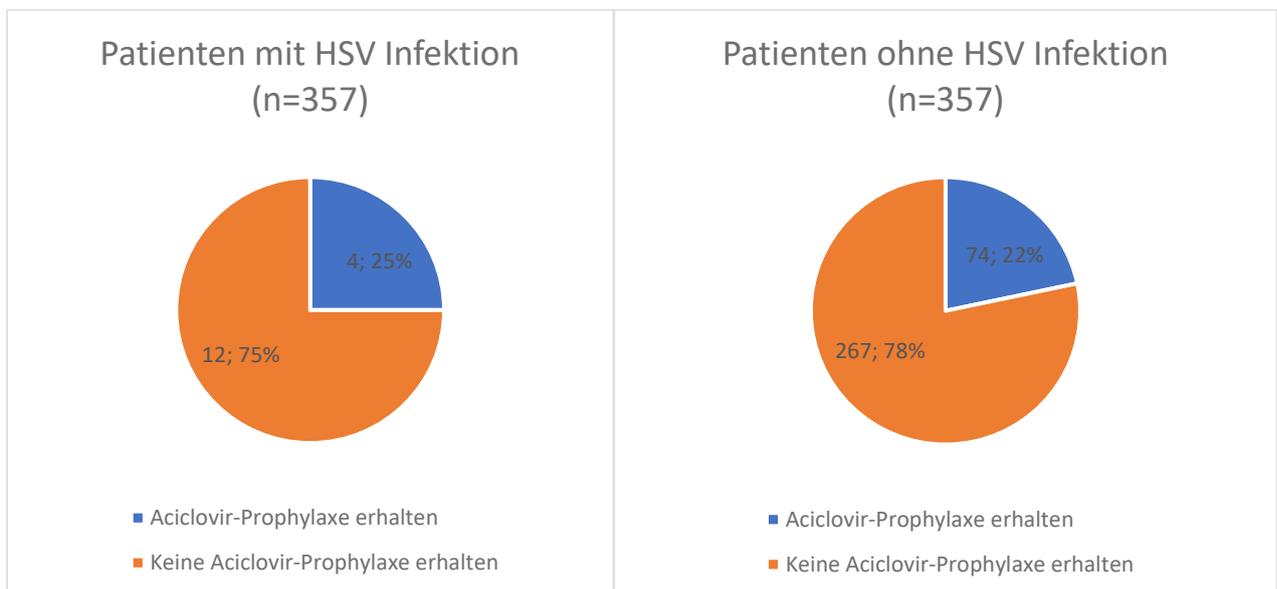


Abbildung 18 Beobachtung von HSV-Reaktivierungen abhängig der Gabe einer Aciclovir-Prophylaxe

3. Ergebnisse

Bakterielle Infektionen

In 153 Fällen (26,5 % aller Fälle (n=577)) konnte mindestens eine bakterielle Infektion diagnostiziert werden. In 15 der 153 Fälle (9,8 %) wurden zwei bakterielle MDI gleichzeitig diagnostiziert.

Doppelinfectionen traten in 9 Fällen mit einer Bakteriämie und einem Harnwegsinfekt (HWI) auf. In 5 Fällen lag gleichzeitig eine Bakteriämie und eine Enteritis vor und in einem Fall eine Enteritis und ein Harnwegsinfekt. In einem Fall konnten ein Harnwegsinfekt, eine Enteritis und eine Bakteriämie diagnostiziert werden. Dementsprechend wurden insgesamt 170 bakterielle MDI diagnostiziert.

Bei 32 der 170 bakteriellen MDI konnten zwei Erreger isoliert werden. Dies betrifft 20 HWI-Fälle, 11 Bakteriämie-Fälle und ein Fall mit Pneumonie.

Zusammenfassend lagen bei 153 der beobachteten Fälle 170 MDI mit 202 nachgewiesenen Erregern vor.

Bei Betrachtung der Häufigkeitsverteilung der 170 beobachteten MDI, ergibt sich folgendes Bild (Abb. 19).

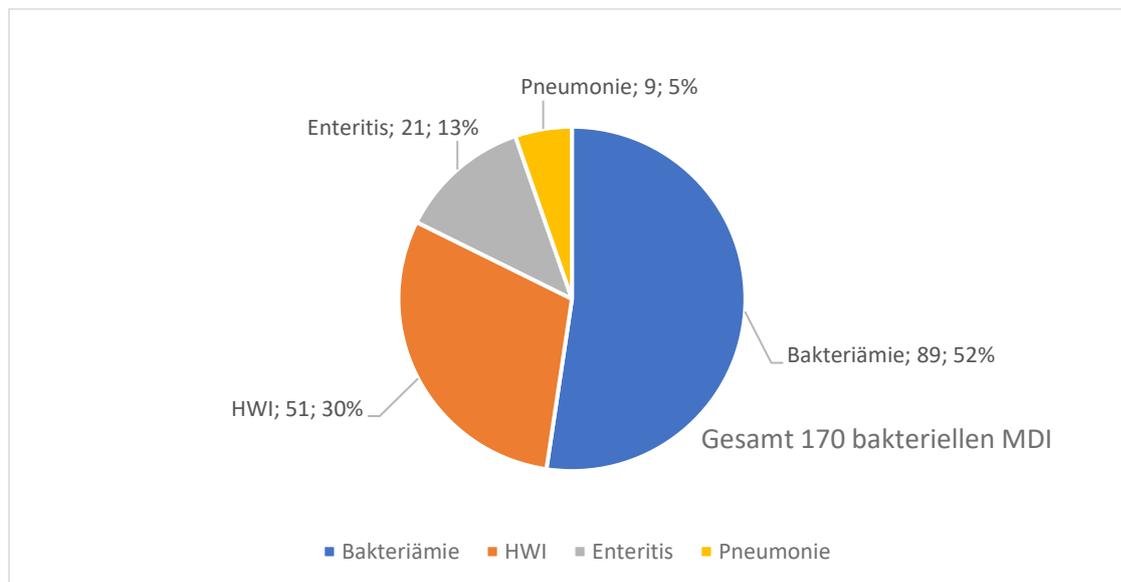


Abbildung 19 Häufigkeitsverteilung beobachteter bakterieller MDI

Tab. 37 zeigt eine Auflistung der 202 isolierten Erreger, in Bezug auf den jeweiligen Infektfokus. Die bakteriellen Infektionen wurden jeweils nach ihren mikrobiologischen Kategorisierungen in Untergruppen zusammengefasst und in grampositive, sowie gramnegative Infektionen getrennt dargestellt. grampositive Infektionen sind bei allen beobachteten Infekt-Typen vorherrschend.

Tabelle 36 Gram- positive/negative Infektionen in Abhängigkeit vom Ort der Isolierung

	Blut (n=100)	Urin (n=71)	GI-Trakt (=21)	Lunge (n=10)	Gesamt (n=202)
Gramnegativ	22 (22 %)	16 (22,5 %)	2 (9,5 %)	2 (20 %)	42 (20,8 %)
Grampositiv	78 (78 %)	55 (77,5 %)	19 (90,5 %)	8 (80 %)	160 (79,2 %)
Gesamt	100	71	21	10	202

In Tab. 37 und 38 sind die einzelnen grampositiven bzw. gramnegativen Erreger mit dem Ort ihrer Isolierung zusammengestellt. Relative Häufigkeiten sind jeweils bezogen auf die Gesamthäufigkeit der jeweiligen Spalte.

3. Ergebnisse

Tabelle 37 MDI grampositiver bakterielle Erreger in Abhängigkeit vom Ort der Isolierung

Grampositive Erreger						
Erregergruppe	Erreger	Blut (n=78)	Urin (n=55)	GI-Trakt (n=19)	Lunge (n=8)	Gesamt (n=160)
Koagulase pos. Staphylokokken	Staph. aureus	9 (11,5 %)		3 (15,8 %)	1 (12,5 %)	13 (8,1 %)
Koagulase neg. Staphylokokken (KNS)	Staph. epidermidis	45 (57,7 %)	21 (38,2 %)	2 (10,5 %)	1 (12,5 %)	69 (43,1 %)
	MRSE					
	Staph. capitis					
	Staph. haemolyticus					
	Staph. hominis					
	Staph. saccholyticus					
Alpha-hämolysierende Viridans Streptokokken	Strept. oralis	8 (10,3 %)	3 (5,5 %)			11 (6,9 %)
	Strept. mitis					
	Strept. constelatus					
Alpha-hämolysierende Streptokokken	Strept. pneumoniae	2 (2,6 %)				2 (1,3 %)
Beta-hämolysierende Streptokokken		2 (2,6 %)			1 (12,5 %)	3 (1,9 %)
Y-hämolysierende Streptokokken	Enterococcus faecalis (E. faecalis)	8 (10,3 %)	30 (54,5 %)	1 (5,3 %)	5 (62,5 %)	44 (27,5 %)
Clostridien	Clostridium difficile			13 (68,4 %)		13 (8,1 %)
Corynebakterien	Corynebakterium apcies	1 (1,3 %)	1 (1,8 %)			2 (1,3 %)
Bacillus Gruppe	Bacillus simplex	1 (1,3 %)				1 (0,6 %)
Andere	Propionibakterium acnes	1 (1,3 %)				1 (0,6 %)
	Gemelle haemolysans	1 (1,3 %)				1 (0,6 %)
Gesamt		78	55	19	8	160

Tabelle 38 MDI gramnegativer bakterielle Erreger in Abhängigkeit vom Ort der Isolierung

Gramnegative Erreger					
Beobachtete Erreger	Blut (n=22)	Urin (n=16)	GI-Trakt (n=2)	Lunge (n=2)	Gesamt (n=42)
Escherichia coli (E-coli)	11 (50,0 %)	11 (68,8 %)			22 (52,4 %)
Klebsiella oxytoca	1 (4,5 %)	1 (6,3 %)			2 (4,8 %)
Klebsiella pneumoniae	5/22,7 %				5(11,9 %)
Proteus mirabilis		1 (6,3 %)			1 (2,4 %)
Pseudomonas aeruginosa	1 (4,5 %)		2 (100 %)		3 (7,1 %)
Serratia marcescens	2 (9,1 %)			1 (50,0 %)	3 (7,1 %)
Serratia ureilytica	1 (4,5 %)				1 (2,4 %)
Sphingomonas paucimobilish	1 (4,5 %)				1 (2,4 %)
Stenothrophmonas maltophilia				1 (50,0 %)	1 (2,4 %)
Gramnegativer Keime mit besonderen Resistenzen (MRGN)		3 (18,8 %)			3 (7,1 %)
Gesamt Gramnegativ	22	16	2	2	42

3. Ergebnisse

Risikoanalyse bakterieller Infektionen (n=388)

Es zeigten sich signifikante Unterschiede in der Häufigkeitsverteilung bakterieller MDI, in Abhängigkeit vom eingesetzten CSF-Präparat ($\chi^2(4)=12,76$; $p < 0,05$; $\phi=0,181$). Patienten, die PEG-Filgastrim erhielten, zeigten häufiger als statistisch erwartet bakterielle Infektionen, im Gegensatz zu Patienten, die Figrastim-48 erhielten. Letztere entwickelten seltener als statistisch erwartet bakterielle Infektionen.

Eine Antibiotikaprophylaxe zeigte einen protektiven Effekt auf das Auftreten von Bakteriämien (Abb. 20). So traten Bakteriämien unter Antibiotikaprophylaxe fast dreimal seltener auf, als ohne Antibiotikaprophylaxe ($p < ,05$; OR 0,34).

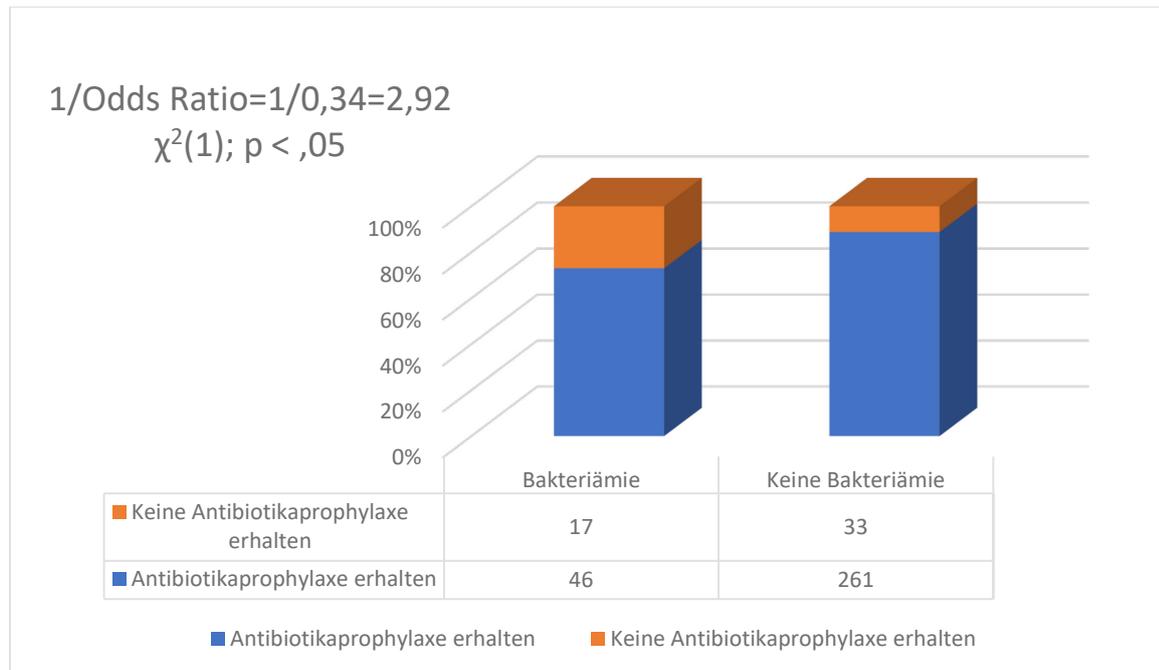


Abbildung 20 Häufigkeit von Bakteriämien abhängig der Gabe einer Chinolon Prophylaxe (n=357/388)

Es konnte ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Gabe einer Antibiotikaprophylaxe und dem Auftreten grampositiver vs. gramnegativer Bakteriämien aufgezeigt werden (n=357/388). Gramnegative Infektionen sind seltener und grampositive Infektionen sind häufiger als statistisch erwartet aufgetreten ($\chi^2(2)=28,51$; $p < ,05$; $\phi= 0,28$).

3. Ergebnisse

Es zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Thrombopeniedauer und dem Auftreten einer Bakteriämie, d.h. Patienten mit einer langen Thrombopeniedauer hatten gehäuft Bakteriämien (MWU $r = 0,13$; $p < ,05$). Zwischen der Leukopeniedauer und der Auftrittshäufigkeit von Bakteriämien, konnte kein statistisch signifikanter Zusammenhang gefunden werden (MWU $p = 0,067$).

Nach einer BEAM-Konditionierung war das Risiko für eine bakterielle Pneumonie, im Vergleich zum Einsatz anderer Konditionierungs-Regime 12-fach erhöht ($p < ,05$; OR 12,92) (Abb. 21).

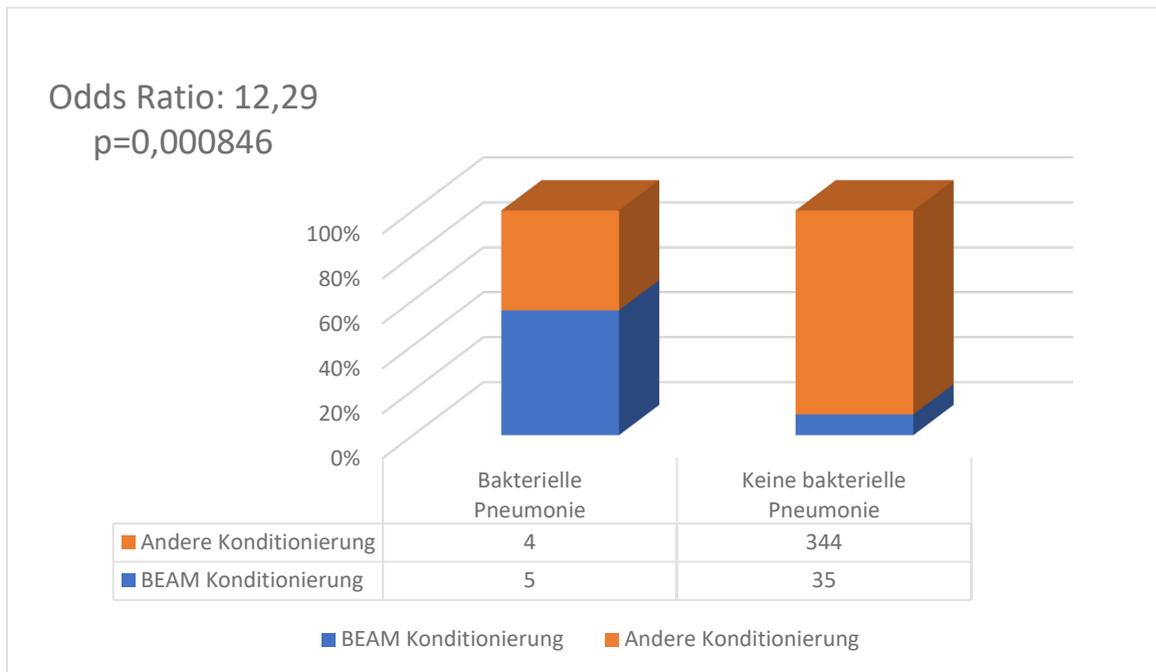


Abbildung 21 Häufigkeit bakterieller Pneumonien abhängig einer Konditionierung mit BEAM.

3. Ergebnisse

Pilzinfektionen

In Tab. 39 sind die beobachteten fungalen Infektionen bei den 577 stationären Aufenthalten nach ASCT aufgeführt. Die Diagnose eines Mundsoors wurde hierbei in der Regel klinisch gestellt und nicht mikrobiologisch verifiziert. In der klinischen Routine war die Bestimmung des Aspergillus-Antigens (Galactomannans) mindestens einmal pro stationären Aufenthalts vorgesehen. Bei klinischem Verdacht auf eine Aspergillus-Infektion wurde der Galactomannan-Test immer durchgeführt.

Tabelle 39 Häufigkeitsverteilung beobachteter Pilzinfektion in Abhängigkeit des Infektfokus

Erreger	Enteritis	HWI	Pneum.	Fungämie	Galactomannan*	Mundsoor	Gesamt
Pneumocystis jirovecii			5				5
Aspergillus			3		2		5
Candida albicans	24	3	2	3		37	69
Andere Candida Spezies				1			1
Gesamt	24	3	10	4	2	37	80

*Erhöhung des Galactomannans im Blut

Tab. 40 zeigt die beobachteten fungalen Infektionen in Bezug auf alle fungalen Infektionen bzw. MDI.

Tabelle 40 Verhältnis beobachteter Pilzinfektionen zu allen Mykosen bzw. MDI

	Enteritis (n=24)	HWI (n=3)	Pneumonie (n=10)	Sepsis (n=4)	Galactomannan (n=2)	Mundsoor (n=37)	MDI ohne Mundsoor (n=43)
Häufigkeit in Bezug auf alle Pilzinfektionen (n=80)	30,0 %	3,8 %	12,5 %	5,0 %	2,5 %	46,2 %	53,8 %
Häufigkeit in Bezug auf alle MDI (n=234)	10,3 %	1,3 %	4,3 %	1,7 %	0,9 %	n.a.	18,4 %

Im follow-up traten jeweils 4 weitere PjP bzw. Aspergillus Pneumonien (APP) auf (siehe 3,5). In Tab. 41 finden sich nähere Angaben zu allen PjP-Fällen, in Tab. 42 zu allen APP-Fällen. Bis zum Tag +120 hatte eine Cotrimoxazol-Prophylaxe keinen signifikanten Einfluss auf die Entwicklung einer PjP (s.u.).

Tabelle 41 Eigenschaften der Patienten mit einer beobachteten PjP

PjP (N)	Geschlecht	Alter	Grunderkrankung	Prophylaxe	Konditionierung	Tage nach TX
9	Frauen: n=5 Männer: n=4	58 (51-76)	Multiples Myelom	Ja (n=3) Nein (n=6)	Melph. 140 (n=2) Melph. 200 (n=7)	20 (14-29)

Tabelle 42 Eigenschaften der Patienten mit einer beobachteten Aspergillus-Pneumonie

APP (N)	Geschlecht	Alter	Grunderkrankung	Prophylaxe	Therapie	Tage nach TX
7	Frauen: n=2 Männer: N=5	64 (58-69)	Multiples Myelom (n=5) B-NHL (n=1) KZT (n=1)	Nein	Melph. 140 (n=4) Melph. 100 (n=1) BEAM (n=1) CEHC (n=1)	45 (10-133)

3. Ergebnisse

Risikoanalyse von Pilzinfektionen (n=388)

Bei 31 der 388 (8 %) Patienten konnte aufgrund unvollständiger Daten der Verlauf der Medikation nicht aufgenommen werden, weshalb hier eine Grundgesamtheit von 357 Patienten betrachtet wurde.

Eine PjP-Prophylaxe wurde bei 36,7 % (131/357) der Fälle bei Entlassung empfohlen und bei 17,3 % (62/357) bereits während des Aufenthaltes verabreicht. Eine PjP ist bei 3 von 131 (2,2 %) Patienten mit PjP-Prophylaxe aufgetreten, vs. 6 von 226 Patienten (2,7 %) ohne Prophylaxe. Ein Zusammenhang zwischen der Gabe einer Prophylaxe und der Auftrittshäufigkeit einer PjP zeigte sich nicht ($p=0,11$).

Kein Patient hatte mehrfach eine PjP, sodass trotz Betrachtung der individuellen Patienten (und nicht aller 577 durchgeführten ASCT) alle 9 aufgetretenen PjP in die Statistik eingeflossen sind (s. Abb. 22 u. 23).

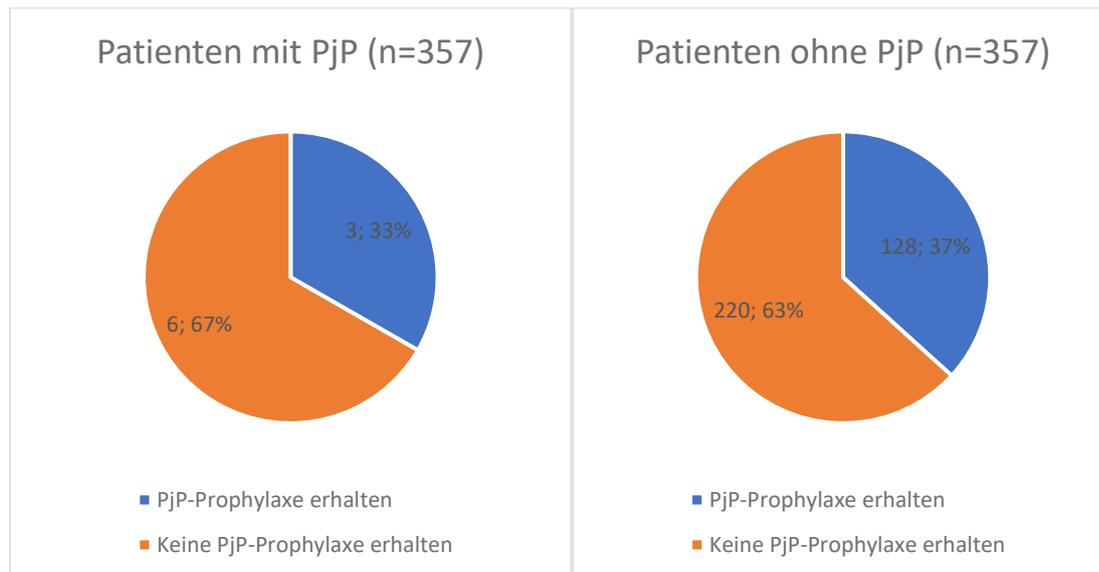


Abbildung 22 Häufigkeitsverteilung von PjP abhängig der Gabe einer PjP-Prophylaxe (1)

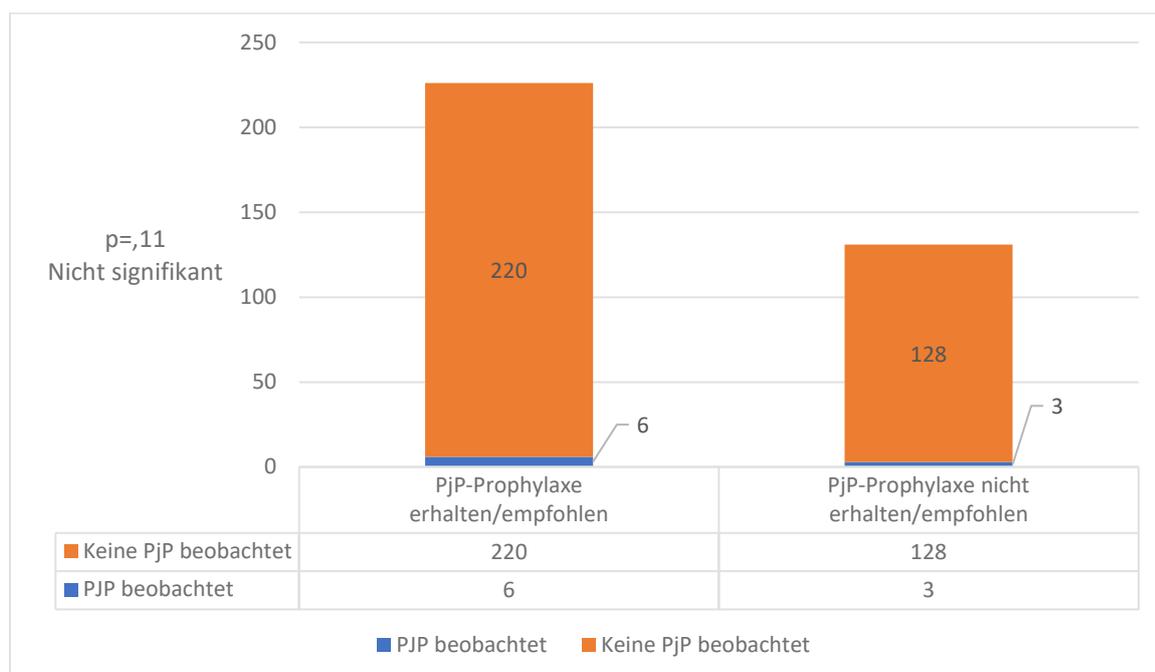


Abbildung 23 Häufigkeitsverteilung von PjP abhängig der Gabe einer PjP-Prophylaxe (2)

3. Ergebnisse

Übersicht beobachteter Infektionen

Eine graphische Übersicht der Häufigkeitsverteilung aller MDI findet sich in Abb. 24. Hierbei ist zu beachten, dass Pneumonien und Enteritiden von allen drei Erregergruppen verursacht wurden und Harnwegs- und Blutstrominfektionen nur durch bakterielle Erreger und Pilze ausgelöst wurden (Abb. 25).

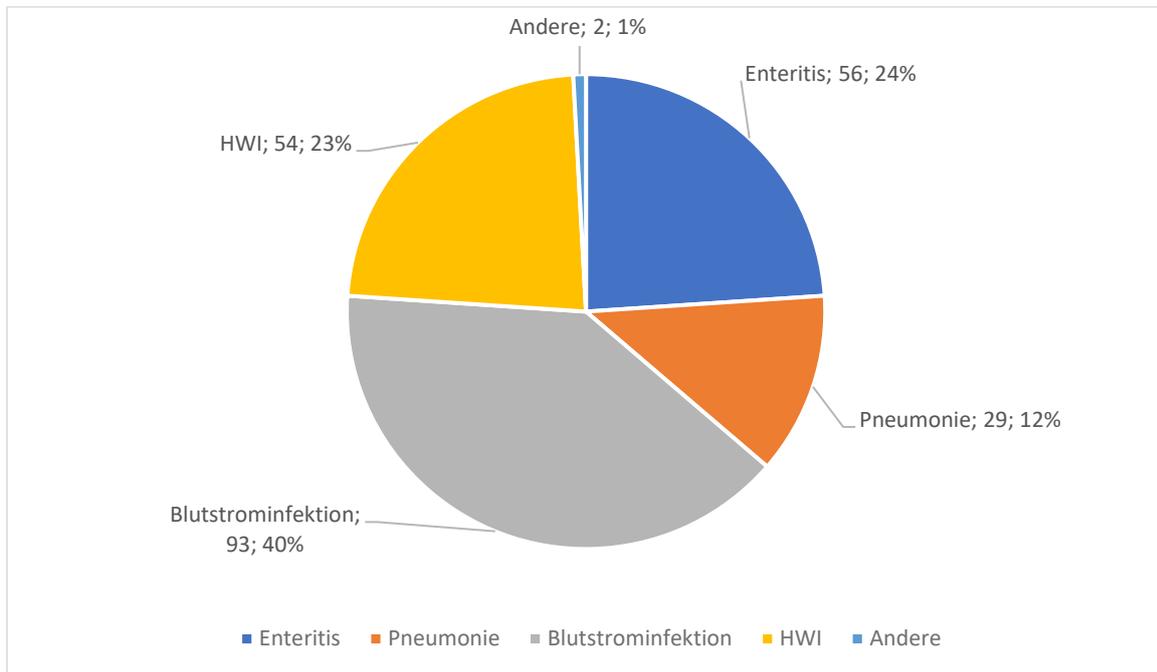


Abbildung 24 Häufigkeitsverteilung beobachteter MDI-Infektfokusse

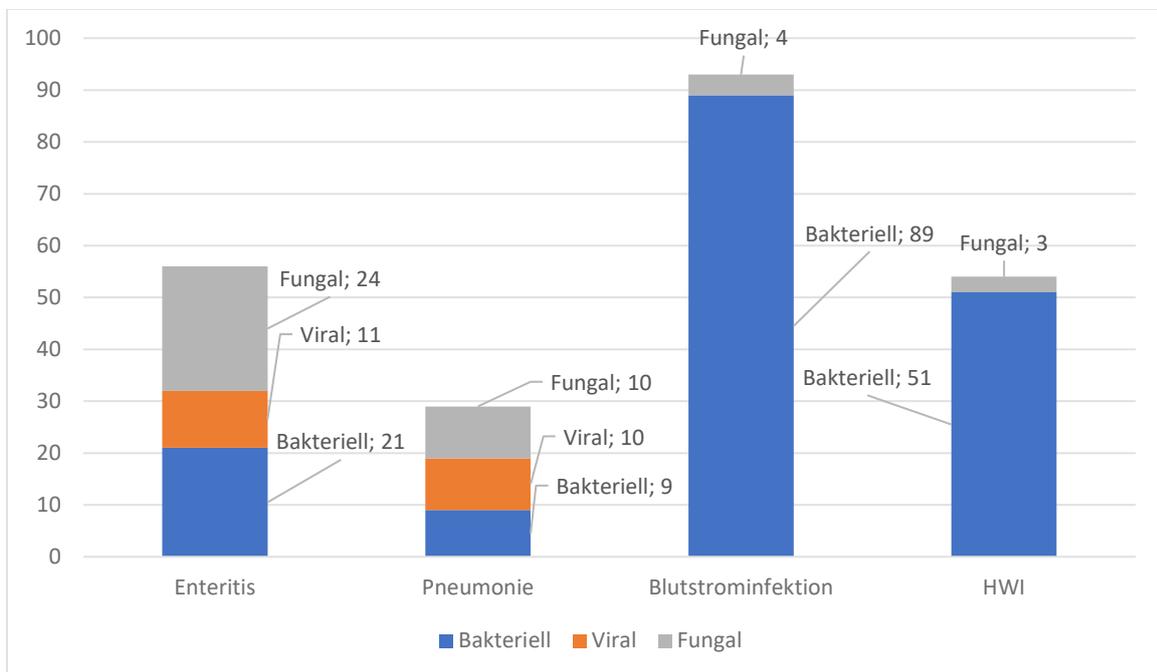


Abbildung 25 Häufigkeitsverteilung beobachteter MDI-Erreger abhängig des Infektfokus

3. Ergebnisse

Afebrile Infektionen

Nicht jede MDI ging mit Fieber einher. Ein Teil der Infektionen äußerte sich durch organspezifische Symptome wie Husten oder Miktionsstörungen oder lediglich subfebrile Temperaturen (<38 °C). In Tab. 43 findet sich eine Aufstellung der MDI ohne Fieber, die bei 8,7 % aller ASCT auftraten. Diese Infektionen waren in 43 verschiedenen Fällen zu beobachten, d.h. z.T. kamen zwei afebrile Infektionen bei einem Patienten vor.

Tabelle 43 MDI ohne Fieber in Bezug auf alle ASCT (n=577)

Erregergruppe	Blutstrom- infektion	HWI	Enteritis	Pneu- monie	PjP	Galakto- mannan	Gesamt
Viral			2	1			3
Bakteriell	20	15	3				38
Fungal			6		1	2	9
Gesamt	20	15	11	1	1	2	50
Anteil an allen ASCT (N=577)	3,5 %	2,6 %	1,9 %	0,2 %	0,2 %	0,3 %	8,7 %

Zeitpunkt des Auftretens der Infektionen

Die meisten MDI und insbesondere bakterielle MDI, entwickelten sich in der Phase der Leukopenie (Abb. 26). Alle beobachteten PjP traten erst nach der leukopenen Phase auf.

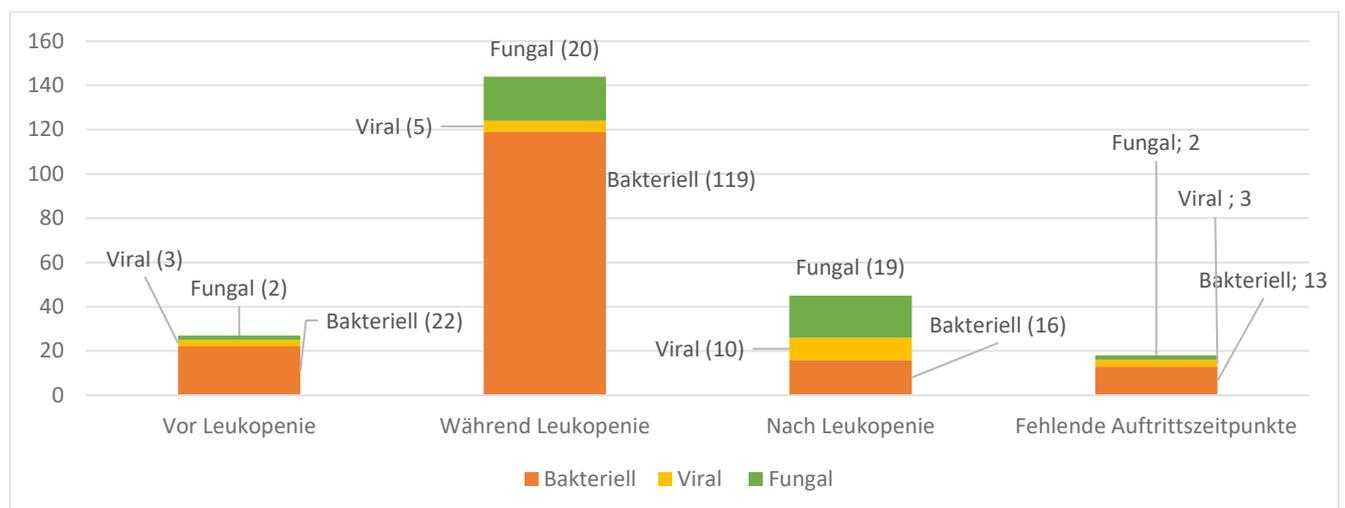


Abbildung 26 Beobachtete Erregerklassen aufgekommener Infektionen abhängig der Leukopenie-Phase

Ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Anzahl der transplantierten CD34+ Zellen und der Infektionsinzidenz konnte im Mann-Whitney-U Test nicht eruiert werden ($p > ,05$). Ebenfalls konnte kein Zusammenhang zwischen der Leukopeniedauer und der Auftrittshäufigkeit von Infektionen gefunden werden.

3. Ergebnisse

Intensivpflichtige Verläufe

Bei 29 der 577 (5 %) ASCT, wurden Patienten wegen einer vitalitätsgefährdenden Komplikation auf die Intensivstation verlegt. Durchschnittlich verbrachten die Patienten 11 Tage auf der Intensivstation, wobei die Dauer im Minimum einen Tag betrug und maximal 65 Tage. Bei 19 der 29 (66 %) Fälle, wurden die Patienten erst nach dem Leukozyten-Engraftment intensivpflichtig.

Risikofaktoranalyse intensivpflichtiger Verläufe

Eine BEAM Konditionierung konnte als signifikanter Risikofaktor für einen intensivpflichtigen Verlauf ausgemacht werden (Abb. 27). Das Risiko intensivpflichtig zu werden, war hier 5-mal höher, im Vergleich zu allen anderen Konditionierungen ($p < ,05$; OR 5,188; $n=388$)

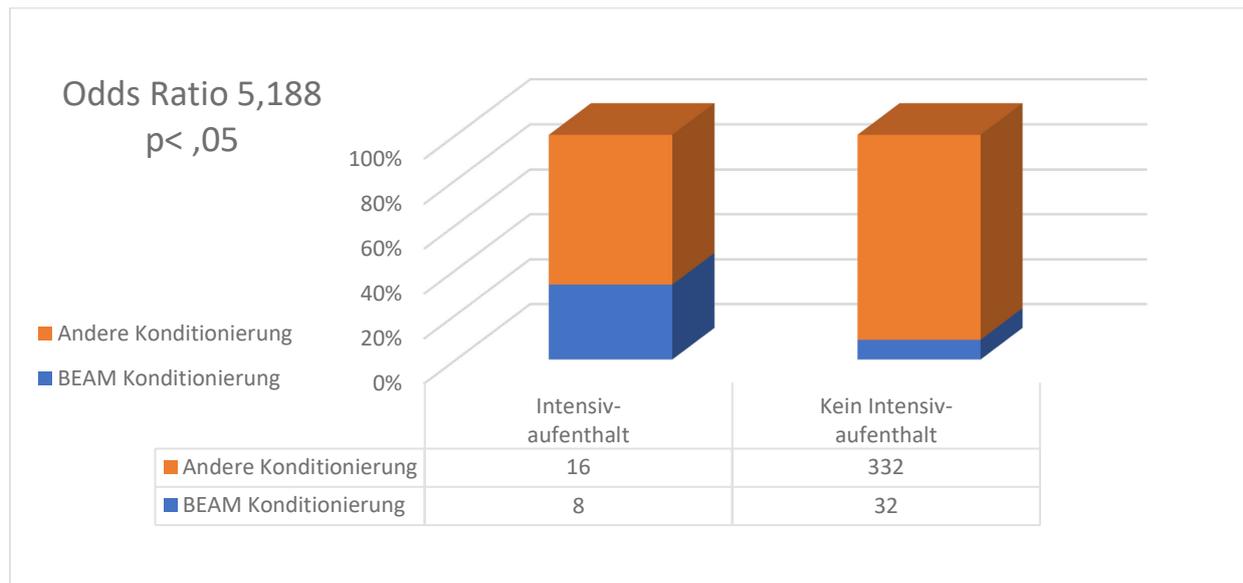


Abbildung 27 Häufigkeit intensivpflichtiger Verläufe abhängig einer Konditionierung mit BEAM

Demgegenüber wiesen Patienten, die eine Konditionierung mit Melphalan 140 mg/m² erhalten hatten, ein dreifach geringeres Risiko für einen intensivpflichtigen Verlauf, im Vergleich zu allen anderen Konditionierungen auf ($p < ,05$; OR 0,289) (Abb. 28).

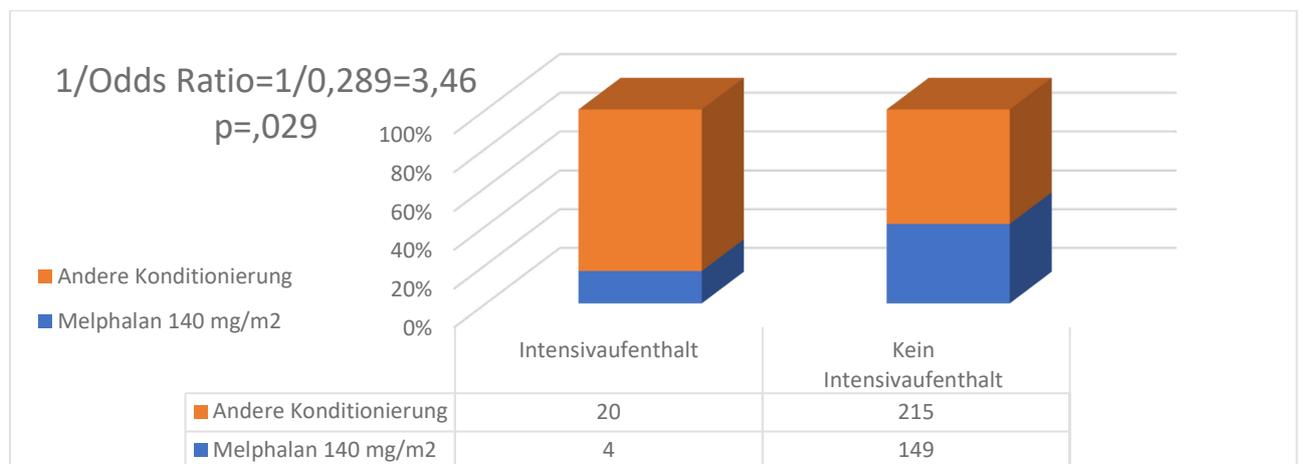


Abbildung 28 Anzahl intensivpflichtiger Verläufe abhängig einer Konditionierung mit Melph. 140mg/m2

3. Ergebnisse

Letalität

Insgesamt verstarben 8 der 388 Patienten (2.1 %), bzw. bei 8 der 577 ASCT (1.4 %) ergab sich eine letal verlaufende Komplikation. Die Todesursachen der 8 Patienten sind in Tab. 44 dargestellt.

Zwei der 8 verstorbenen Patienten erhielten aufgrund einer Kontraindikation keine Antibiotikaprophylaxe. Ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Gabe einer Antibiotikaprophylaxe und der Mortalität ergab sich nicht.

Tabelle 44 Beobachtete Todesursachen

Diagnose	Erreger	Pat. (n)	Alter	Grund-Erkrankung	Konditionierung	Todeszeitpunkt (Tage nach TX)	Antibiotikaprophylaxe erhalten ?
septischer Schock	E. coli	1	57	Multiples Myelom	Melphalan 200	38	Ja
	Enterococcus faecalis	2	65	Keimzelltumor	CEHC	77	Nein
			41	B-NHL	BEAM	16	Ja
	Staph. aureus	1	70	B-NHL	BEAM	18	Nein
			2	57	Multiples Myelom	Melphalan 200	18
67				Multiples Myelom	Melphalan 140	27	Ja
Pneumonie	CMV	1	58	Multiples Myelom	Melphalan 200	49	Ja
BOOP*		1	60	Hodgkin Lymphom	BEAM	52	Ja
Gesamt		8	59 (Durchschnitt)				
Gesamt (n=577)		1,4 %					

*BOOP: Bronchiolitis obliterans mit organisierender Pneumonie

3. Ergebnisse

3.5 Follow-up

Alle 388 Patienten wurden, nach ihrem letzten erfassten stationären Aufenthalt, auf eine stationäre Wiederaufnahme innerhalb von 120 Tagen nach Entlassung überprüft. In 44 Fällen entwickelten Patienten eine Infektion, aufgrund derer sie erneut in der transplantierenden Klinik stationär aufgenommen werden mussten. Tab. 45 sowie Abb. 29 geben einen Überblick, über das hierbei erfasste Erregerspektrum. Bei klinischer oder radiologischer Diagnose einer bakteriellen oder fungalen Infektion, ohne Nachweis eines Erregers, wurden die Patienten als „unbestimmte bakterielle/fungale Infektion“ geführt. VZV-Infektionen traten im Median 112 Tage nach ASCT auf.

Tabelle 45 Häufigkeitsverteilung beobachteter Infektionen im follow-up (n=388)

Bakterien	BSI	Pneumonie	Enteritis	Haut Reaktivierung	Atemwegsinfekt
Staph. hominis	1				
Beta-haemolysierende Strept.	1				
Staph. pneumoniae		2			
Staph. aureus		2			
Andere Koagulase neg. Staph.		1			
Unbestimmter Erreger		6			7
Viren					
Noro			1		
CMV		1	1		
HSV				1	
VZV				7	
RSV					1
Fungal					
Pneumocystis J.		4			
Aspergillus		4			
Candida albicans			1		
Andere Candida Spezies		1			
Unbestimmter Erreger		2			

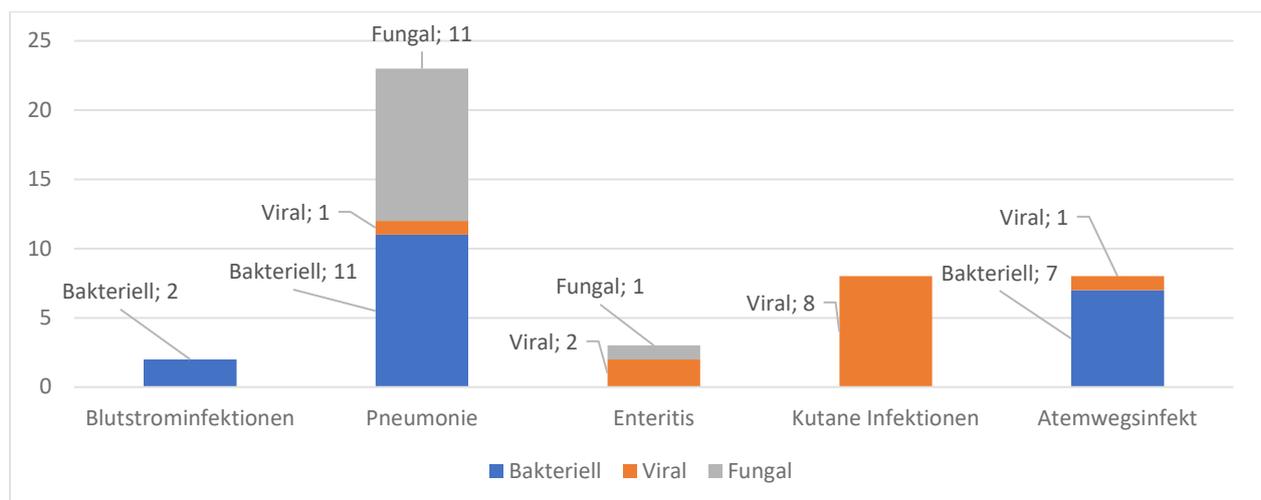


Abbildung 29 Häufigkeitsverteilung der Erregerklassen abhängig des Infektfokus im follow-up (n=388)

4. Diskussion

Nicht-infektiologische Komplikationen

In der vorliegenden retrospektiven Multicenterstudie wurden infektiologische Komplikationen nach HCT und ASCT an einer großen Patientenkohorte untersucht. Hierbei zeigte sich, dass Patienten in 62,2 % aller ASCT (359/577) neutropenes Fieber entwickelten. Diese Rate liegt im unteren Bereich, der in der Literatur angegebenen Raten von 56,5 – 92 % [31-35, 41]. Gut die Hälfte dieser Patienten (53.2 %) wies FUO auf. In 46,8 % der Fälle, lag eine CDI oder MDI vor. Die Häufigkeit von FUO entspricht in etwa den in anderen Studien berichteten FUO-Raten [34, 36, 38].

FUO - Chinolon-Prophylaxe und Therapie

Im Vergleich zu Studien mit höherer Inzidenz von FUO, wurde in der vorliegenden Kohorte eine Chinolon-Prophylaxe eingesetzt [33], die in verschiedenen Studien mit einer geringeren Inzidenz von Fieber assoziiert war [39, 82, 103]. Allerdings zeigte sich, anders als in vorherigen Studien [33, 36, 103], kein signifikanter Zusammenhang zwischen der Gabe einer antibiotischen Prophylaxe und dem Auftreten von Fieber. Dies liegt möglicherweise an der nur kleinen Kontrollgruppe von 50 Patienten, bei denen eine Chinolon-Prophylaxe kontraindiziert oder vom Patienten selbst nicht gewünscht war. Zudem wurden im Rahmen der hier untersuchten Kohorte, keine Patienten mit akuter myeloischer Leukämie (AML) behandelt, bei denen höhere Fieberraten auch nach ASCT beschrieben wurden. Beispielsweise berichteten Auner et al. in einer Studie, die überwiegend AML-Patienten einschloss, von einer Fieberrate von 88 % [104]. Auch in anderen Studien mit AML- und ALL (akute lymphatische Leukämie) -Patienten war das Infektions- bzw. Fieberrisiko nach ASCT vergleichsweise erhöht [34, 71].

Als Erstlinientherapie bei FUO, wird eine empirische antibiotische Therapie mit einem Beta-Laktam-Antibiotikum empfohlen [97]. Je nachdem, ob sich bei Patienten mit FUO im weiteren Verlauf eine MDI entwickelt, liegen die Ansprechraten unter einer antibiotischen Erstlinientherapie bei 60-70 % (FUO) oder 30-40 % (MDI) [35, 38].

Im Einklang mit der Literatur entfieberten in der hier untersuchten Kohorte 60,3 % (108/179) der FUO-Patienten, nach Gabe des Erstantibiotikums.

FUO und G-CSF

Interessanterweise war die FUO-Rate bei Patienten, die Filgrastim 48 Mio. IE. erhielten, signifikant höher als bei Patienten, die mit Pegfilgrastim 6 mg s.c. behandelt wurden. Eine schlüssige Erklärung ließ sich für diese Beobachtung nicht finden. Trotz dessen, dass Fieber eine bekannte Nebenwirkung beider Präparate ist, hängt der Unterschied in der Entwicklung von FUO möglicherweise mit anderen, hier nicht erfassten Faktoren zusammen oder er ist ein Zufall.

Mukositis – Enteritis

In der vorliegenden Kohorte entwickelten 13 % der Patienten eine nicht ulzeröse (Grad 1) und 34 % eine ulzeröse Stomatitis (Grad 2-4). Die Gesamtrate von 47 % entspricht den Daten aus der Literatur, denen zufolge bei 30-71 % der Patienten nach HCT/ASCT eine Stomatitis auftrat [78, 93, 105-107]. Die Raten berichteter schwergradiger oraler Mukositiden (WHO Grad II-IV) sind sehr unterschiedlich und reichen von 20 % [51] bis zu 66,7 % [40]. Der Schweregrad der Mukositis korreliert hierbei mit dem Auftreten infektiöser Komplikationen oder febriler Episoden [40, 44].

Der vergleichsweise geringere Anteil an schweren oralen Mukositiden in der vorliegenden Kohorte, liegt möglicherweise am retrospektiven Design der Studie, mit nicht ausreichend detaillierten Mukositis-

4. Diskussion

Dokumentationen in der Studienakte. Zudem hängt die Graduierung von der subjektiven Einschätzung des Behandlers ab, was zu Ungenauigkeiten beitragen kann. Durch Auswertung, sowohl der ärztlichen Untersuchungsbefunde, als auch der pflegerischen Dokumentation, wurde in der vorliegenden Arbeit eine höchstmögliche Verlässlichkeit zu erreichen versucht. Auch wenn durch die hier große Studienpopulation gewisse Abweichungen ausgeglichen werden können, können Ungenauigkeiten der Ergebnisse nicht ausgeschlossen werden. Für zukünftige Studien erscheint eine genauere Befundbeschreibung z.B. anhand des „Modified Oral Mucositis Assessment Scale tool (mOMAS)“ sinnvoll [78, 108]. Dies hätte nicht nur den Vorteil einer verlässlicheren Dokumentation der Mukositis, sondern auch den einer besseren Vergleichbarkeit zwischen den Studien.

Ein weiterer Grund für die niedrige Rate schwergradiger Mukositiden könnte auch in der Art der Konditionierung liegen, da nur 41,5 % aller Patienten eine HCT mit Melphalan 200 mg/m² oder (R)-BEAM erhalten hatten, die mit einer hohen Schleimhauttoxizität verbunden sind. Höhergradige Stomatitiden traten besonders bei Vorliegen eines HL oder B-NHL auf, die mit BEAM (medianer Stomatitis Grad 3) bzw. R-BEAM (medianer Stomatitis Grad 3) konditioniert wurden, aber nur 10 % der 577 ASCT ausmachten. Auch Battle et al. zeigten in ihrer Untersuchung, dass eine HCT mit BEAM (im Vergleich zu HD-Melphalan) ein Risikofaktor für häufigere und schwerere Mukositiden ist [109]. In der vorliegenden Studie war kein Patient mit einer Ganzkörperbestrahlung (TBI) konditioniert worden, was ebenfalls zur relativ niedrigen Rate schwerer Mukositiden beigetragen haben könnte. Rapoport et al. sowie Lee et al. [105, 110] zeigten in ihren Studien ein erhöhtes Risiko für schwere Mukositiden bei Patienten, die sich einer Ganzkörperbestrahlung unterzogen hatten. Weitere Risikofaktoren waren die Diagnose einer Leukämie, eine HSV-1 Reaktivierung, sowie eine allogene Stammzelltransplantation.

In der untersuchten Kohorte war eine Enteritis mit Diarrhoe in 46 % der Fälle aufgetreten, es konnte jedoch nur bei 6,9 % ein kausal schlüssiger Erreger im Stuhl nachgewiesen werden. Eine toxische Diarrhoe wird durch eine Schleimhautschädigung des Intestinaltrakts hervorgerufen. In der Literatur reicht die Häufigkeit von Diarrhoen nach ASCT von 47 % [111] bis 91 % [112]. Auch in Bezug auf das Auftreten von Diarrhoe war eine BEAM Konditionierung mit einem 2-fach erhöhten Risiko (Odds Ratio 2,28; p < ,05) und eine R-BEAM Konditionierung sogar mit einem 4-fach erhöhten Risiko (Odds Ratio 4,5; p < ,05) verbunden, jeweils im Vergleich mit allen anderen Konditionierungen. Demgegenüber war das Risiko für eine Diarrhoe unter Carboplatin/Etoposid (<1500mg/m²) ca. 7-fach verringert (Odds Ratio 0,151). BEAM stellt somit die HCT dar, die mit der höchsten Schleimhauttoxizität verbunden ist.

Klinisch (CDI) und mikrobiologisch (MDI) definierte Infektionen

Bei etwa 37 % der Patienten wurde eine CDI oder MDI nach ASCT diagnostiziert. Unter den MDI kommt in der vorliegenden Arbeit den Blutstrominfektionen (BSI) mit 40 % der größte Anteil zu, gefolgt von Enteritiden (24 %) und Pneumonien (12 %). Ähnliche Verteilungen wurden bereits in anderen Untersuchungen beschrieben [38, 40, 69].

Bezüglich des Zeitpunkts des Auftretens der MDI, wurden 76 % aller bakterieller Infektionen, bei denen der Zeitpunkt der Diagnose dokumentiert worden war (n=157), während einer Leuko- bzw. Neutropenie diagnostiziert. Dies unterstreicht die Bedeutung der Neutrophilen in der bakteriellen Immunabwehr. Hingegen entwickelten sich nur knapp die Hälfte der Pilzinfektionen (49 %) während der Neutropenie (20/41) und fast ebenso viele (19/41; 46 %) wurden nach dem Engraftment diagnostiziert.

Virusinfektionen traten demgegenüber doppelt so häufig nach dem Engraftment auf, als während der Neutropenie (10 vs. 5). Dieses zeitliche Muster ist gut bekannt und hängt insbesondere mit der auch nach dem Engraftment noch bestehenden T-Zell-Suppression zusammen.

Da das follow-up bis Tag +120 nur anhand der vorliegenden Dokumente erhoben wurde, kann nicht ausgeschlossen werden, dass ein Teil der spät aufgetretenen Infektionen, im Rahmen dieser Arbeit, nicht erfasst wurde.

4. Diskussion

Bakterielle Infektionen

Erwartungsgemäß wurden Harnwegsinfektionen und Blutstrominfektionen (BSI) nahezu ausschließlich durch Bakterien ausgelöst, während Enteritiden und Pneumonien sowohl durch Bakterien, Viren und Pilze verursacht wurden [37, 56, 87, 113].

Bakteriämien – Chinolonprohylaxe und Therapie

Die Inzidenz von Bakteriämien war in der vorliegenden Studie unter einer Chinolon-Prophylaxe hingegen signifikant vermindert (Odds ratio 0,342). Dieser Zusammenhang wurde auch in anderen Arbeiten dargestellt [36, 103, 114]. Die Frage nach einer generellen Empfehlung für den Einsatz einer Chinolon-Prophylaxe wird jedoch weiterhin kontrovers diskutiert, da in prospektiv-randomisierten Studien bisher keine Reduktion der Mortalität nachgewiesen werden konnte [36, 82]. Zudem nimmt das Risiko von Chinolon-Resistenzen in Zusammenhang mit einer Prophylaxe zu [94]. Auch in der vorliegenden Studie konnte kein Zusammenhang zwischen der Mortalität und einer Chinolon-Prophylaxe demonstriert werden. Hierbei ist jedoch zu bedenken, dass die Mortalität, mit lediglich 8 verstorbenen Patienten (= 1,4 % der ASCT), sehr gering war. Auch in anderen Studien, die eine geringe Mortalität zeigten, konnte kein Unterschied in der Mortalität bei Patienten mit und ohne Chinolon-Prophylaxe gezeigt werden [39, 40].

Beispielsweise lag die Todesrate bei Patienten ohne antibiotische Prophylaxe, in einer retrospektiven Studie aus Finnland, bei 2,8 % (9/319), wobei alle Patienten an einer schweren Sepsis verstarben [33]. Auch in der vorliegenden Studie, war die Todesursache bei 6 von 8 verstorbenen Patienten, eine bakterielle Sepsis bzw. ein septischer Schock. Ob die Todesrate ohne Antibiotikaprophylaxe höher gewesen wäre, kann bedingt durch das Studiendesign nicht abschließend geklärt werden.

Neuere Daten weisen auf eine, im Vergleich zu Ciprofloxacin, bessere Wirksamkeit einer Levofloxacin-Prophylaxe hin, welche mit der Wirksamkeit gegen grampositive Erreger zusammenhängt [41, 103]. Allerdings ist Levofloxacin derzeit in Deutschland als antibiotische Prophylaxe nicht zugelassen. Zudem hat das Antibiotikum einen Rote-Hand-Brief, in dem auf das Risiko einer lebensbedrohlichen Hepatotoxizität hingewiesen wurde [86].

Verschiedene Studien weisen auf einen Zusammenhang zwischen der Gabe von Fluorchinolonen und der Inzidenz grampositiver bakterieller Infektionen hin [39, 42]. In den Anfängen der ASCT wurden vor allem gramnegative Bakteriämien verzeichnet. In den letzten beiden Jahrzehnten hat sich eine Trendwende in Richtung grampositiver Bakteriämien gezeigt, vermutlich aufgrund der standardisierten Fluorchinolon Prophylaxe [45]. Insofern ist zu erwarten, dass auch in der vorliegenden Studie 78 % der beobachteten BSI im grampositiven Bereich und 22 % der Infektionen im gramnegativen Bereich liegen [37, 41, 45].

Bakterien, die keiner Gram-Klassifikation zuzuordnen sind, wurden nicht vorgefunden.

Als Ursprung der Erreger werden in der Literatur vor allem zwei Quellen genannt. Zum einen handelt es sich um Bakterien aus dem Gastrointestinaltrakt, welche die durch die Chemotherapie vorgeschädigte Mukosa als Eintrittspforte nutzen [40, 44] und zum anderen Infektionen, die durch die Einstichstelle des zentralen Venenkatheters in den Blutkreislauf gelangen [47]. Das Keimpektrum bakterieller Infektionen umfasste auch in der untersuchten Kohorte vor allem typische Keime der Haut oder der Darmflora (KNS, Staph. aureus, E. faecalis).

In der Literatur beziehen sich Auswertungen zu bakteriellen Infektionen hauptsächlich auf BSI. In unserer Analyse zeigte sich, dass auch bei anderen bakteriellen Infektionen grampositive Erreger überwiegen. Als Risikogruppe für eine bakterielle Infektion konnten Patienten mit BEAM/R-BEAM Konditionierung ausgemacht werden. Hier war das Risiko eine bakterielle Pneumonie zu entwickeln um den Faktor 12 erhöht, im Gegensatz zu der restlichen beobachteten Kohorte (Odds Ratio 12,29; $p < ,05$).

4. Diskussion

Als Ursache dieser Häufung kann, wie oben erwähnt, eine geschädigte gastrointestinale Mukosa zugrunde liegen. Auch Marchesi et al. konnten in ihrer Untersuchung eine deutlich höhere Rate von bakteriellen Infektionen bei Patienten mit malignem Lymphom, im Vergleich zu solchen mit multiplen Myelom aufzeigen (42,5 % vs. 28 %, $p=,005$). Der Grund hierfür muss a. e. in der weniger intensiven Konditionierung bei Patienten mit multiplen Myelom gesehen werden.

Ähnlich wie in anderen Studien, betrug die Ansprechrate auf die antibiotische Ersttherapie bei Patienten mit MDI/CDI in der hier untersuchten Kohorte 42,9 % (70/163) [35, 38].

Infektionen mit Clostridium difficile

Pathogene Keime konnten bei 7 % der Durchfallepisoden nachgewiesen werden, von denen 37,5 % bakterieller Natur waren. Hierbei war Clostridium difficile das häufigste infektiöse Agens, das bei 4,9 % aller Durchfallepisoden und 2,25 % aller ASCT nachgewiesen wurde. In anderen Studien lag die Inzidenz von Infektionen mit Clostridium difficile zwischen 2,5 % und 11 % [28, 40, 46, 52, 115], wobei Studien mit höherer Inzidenz die kumulative Inzidenz über einen Zeitraum von mehreren Monaten betrachtet haben. Während des Klinikaufenthaltes ist die Inzidenz einer Infektion mit Clostridium difficile meist gering. Es gibt Hinweise auf eine zunehmende Häufigkeit von Infektionen mit Clostridium difficile in den letzten Jahren [50, 115].

Aufgrund der Schwere der Symptomatik, stellt eine Infektion mit Clostridium difficile eine besondere Gefahr für die Patienten dar. Hierbei wiesen viele der Betroffenen bekannte Risikofaktoren für eine Clostridium difficile Infektion auf, wie beispielsweise Krankenhausaufenthalt, Fluorchinolon-Prophylaxe oder eine bestehende Immundefizienz.

Obwohl Clostridium difficile in der hier vorgelegten Untersuchung die häufigste Ursache einer infektiös bedingten Diarrhoe war, ist die Infektion insgesamt ein seltenes Ereignis, das über die beobachteten Jahre hinweg selten blieb. Auch wenn mit Verzicht auf eine Chinolon-Prophylaxe ein etablierter Risikofaktor entfiel, erscheint dieser Vorteil deutlich geringer, als der einer geringeren Rate an Bakteriämien.

4. Diskussion

Virale Infektionen

In der hier untersuchten Population wurden für eine HSV/VZV Reaktivierung gefährdete Risikopersonen (siehe Methoden) nach aktuellen Empfehlungen [87] mit einer antiviralen Prophylaxe (Aciclovir) behandelt. Es traten insgesamt 28 virale Reaktivierungen während des stationären Aufenthalts auf. 3,29 % (19/ 577) der Reaktivierungen waren durch HSV bedingt. 1 % (6/ 577) der Reaktivierungen waren durch CMV bedingt und 0,5 % (3/ 577) durch VZV. Die Häufigkeit der vorgefundenen CMV-Reaktivierungen und HSV-MDI liegen im Bereich der publizierten Daten [28, 52, 69, 107]. Ebenso wie in der hier vorliegenden Kohorte wurde auch in den zitierten Publikationen eine Prophylaxe mit Aciclovir verabreicht.

Nur 0,5 % (3/ 577) der Patienten wiesen während des stationären Aufenthalts eine VZV-Reaktivierung auf. Diese Beobachtung entspricht denen anderer Arbeiten [92, 107]. Wie anderweitig auch beschrieben, entwickelten sich die Infektionen überwiegend erst nach dem Engraftment [40, 53, 62, 116]. Im follow-up wurde noch bei sieben weiteren Patienten, nach durchschnittlich 112 Tagen, eine VZV- Reaktivierung beobachtet. In der Studie von Rogers et al. lag, in Übereinstimmung mit den hier erhobenen Daten, der mediane Zeitpunkt der VZV-Reaktivierung bei 4,5 Monaten [116].

Das follow-up der hier untersuchten Kohorte betrug maximal 120 Tage, sodass ein Teil der Patienten mit VZV-Reaktivierung wahrscheinlich nicht erfasst wurde. Aus Literaturangaben ist mit einer VZV-Erkrankungs-Inzidenz von 8- 30 % im ersten Jahr zu rechnen [64, 87, 116]. Insofern muss davon ausgegangen werden, dass die Rate von 1,7 % (10/577) in der hier vorliegenden Studie falsch niedrig ist.

Insgesamt spielen virale Infektionen eine eher untergeordnete Rolle, in der Frühphase autologer Stammzelltransplantationen [28, 40, 92, 116]. Bemerkenswerterweise konnte kein signifikanter Zusammenhang zwischen der Gabe einer Aciclovir-Prophylaxe und der Auftretshäufigkeit viraler Infektionen nachgewiesen werden. Allerdings dürfte dies auch mit der zeitlich limitierten, nur bis Tag +120 erfolgten Erfassung viraler Reaktivierungen zusammenhängen.

Ähnlich wie bei der Entwicklung von Mukositis/Enteritis sowie BSI war das Risiko für eine virale Infektion, bei Patienten mit BEAM-Konditionierung, signifikant erhöht. Zudem erhöhte die Anzahl vorangegangener Rituximab Zyklen das Risiko deutlich, was a. e. mit der Rituximab-bedingten B-Zell-Depletion zusammenhängt. Rituximab wurde als Risikofaktor für virale Infektionen auch in anderen Studien beschrieben [117]. Hingegen ist die hochsignifikante Häufung viraler Infektionen (Odds Ratio 18.2), bei Patienten mit BEAM-Konditionierung, bisher noch nicht beschrieben worden. Patienten mit BEAM wiesen auch eine höhere Rate an verzögertem Engraftment auf und wurden zum Großteil (Patienten mit B-NHL) mit Rituximab vortherapiert. Dementsprechend weist diese Gruppe ein besonders hohes Risiko für Virusinfektionen auf. Es muss jedoch beachtet werden, dass möglicherweise einer der Risikofaktoren als Confounder auf den anderen wirkt und so auch eine scheinbare Signifikanz hervorruft.

Unsere Daten sprechen jedoch ebenso wie Ergebnisse anderer Autoren dafür, dass Patienten mit intensiver Rituximab-Vortherapie als Risikogruppe für virale Infektionen im autologen Setting anzusehen sind [87].

Patienten, die mit Melphalan 140 mg/m² konditioniert wurden, erkrankten um den Faktor 14,9 seltener an viralen Infektionen als die restliche Kohorte (Odds Ratio 0,067).

Aufgrund der niedrigen Frequenz viraler Infektionen muss die Empfehlung für eine generelle antivirale Prophylaxe bei diesen Patienten kritisch hinterfragt werden. Sinnvoller erscheint eine gezieltere risikoadaptierte antivirale Prophylaxe, wie dies bei Patienten mit zahlreichen Rituximab-Vortherapien der Fall ist.

4. Diskussion

Pilzinfektionen

Candida Spezies

Eine orale Candida Besiedlung war in vorliegender Patientenkohorte die am häufigsten vorkommende CDI und die häufigste fungale Infektion.

Bei invasiven Candida-Infektionen muss abhängig vom Beginn der Therapie mit einer Mortalität von 15 – 41 % gerechnet werden [118].

Invasive Pilzinfektionen gehen mit einer Gesamtmortalität von bis zu 16,7 % einher [54].

In der vorliegenden Arbeit konnten in lediglich zwei Fällen Candida Spezies als Auslöser einer Pneumonie eruiert werden. In vier Fällen wurde eine Candidämie mikrobiologisch nachgewiesen, an der keiner der Patienten verstarb. Wie in der Literatur beschrieben, handelt es sich also um ein seltenes Ereignis [55, 56], obwohl in Übereinstimmung mit Leitlinien keine standardmäßige antifungale Prophylaxe verabreicht wurde. Erhalten Patienten eine antifungale Prophylaxe, liegt die beobachtete Inzidenz in einem ähnlichen Bereich von 0-3 % [27, 92, 107]. Somit ist die Verabreichung einer standardmäßigen antifungalen Prophylaxe im Rahmen einer ASCT nicht als sinnvoll zu betrachten.

Pneumocystis jirovecii und Aspergillus fumigatus

Einer der Faktoren, der die höchste infektassoziierte Mortalität im autologen Setting mit sich trägt, ist die invasive Infektion mit *Aspergillus fumigatus* und *Pneumocystis jirovecii* [58, 100, 119]. Beide Erreger können eine fulminante Lungenentzündung auslösen.

In einer Analyse der CIBMTR (Center for International Blood and Marrow Transplant Research) betrug die 5-Jahres-Überlebensrate von Patienten mit ASCT, die eine PjP entwickelten, 13 % im Vergleich zu 52 % bei Patienten ohne PjP [58].

In der hier vorliegenden Kohorte konnten 9 Fälle (1,55 %) einer PjP -Infektion nachgewiesen werden, allesamt bei Patienten mit multiplem Myelom. Diese Häufigkeit entspricht in etwa der in einer Übersichtsarbeit gemachten Angabe von 0,28 % bis 6 % [58]. Williams et al. konnten zeigen, dass PjP nach autologen Stammzelltransplantationen zu 18 % nach 5-60 Tagen, 55 % nach 60-270 Tagen und 27 % nach mehr als 270 Tagen auftreten [58]. In der vorliegenden Studie traten alle PjP zwischen 14 und 29 Tagen (Median 20 Tage) nach der ASCT auf. Im weiteren follow-up konnten keine weiteren Infektionen mehr eruiert werden. Dies könnte durch ein zu kurzes follow-up bedingt sein, wobei auch nicht erfasste Infektionen bis Tag +120 nicht sicher ausgeschlossen werden können, aber weniger wahrscheinlich sind. Obwohl in der vorliegenden Kohorte deutlich mehr Patienten (n=266) keine Cotrimoxazol-Prophylaxe erhalten hatten, als solche mit empfohlener Prophylaxe (n=131), ergab sich in Bezug auf die PjP -Entwicklung kein signifikanter Unterschied. Auf Basis dieser Beobachtung kann eine generelle Empfehlung für eine PjP -Prophylaxe kritisch in Frage gestellt werden [82, 88]. Retrospektiv kann nicht mehr eruiert werden, ob alle Patienten mit Cotrimoxazol-Prophylaxe auch tatsächlich entsprechende Risikofaktoren aufwiesen und die Therapie nach Anweisung eingenommen haben. Sollte dies konsistent der Fall gewesen sein, sprechen die hier vorliegenden Daten für eine Risiko-adaptierte PjP -Prophylaxe. Hierbei ist zu beachten, dass Patienten mit multiplem Myelom schon in früheren Studien als Risikogruppe für eine PjP identifiziert wurden [100].

Insgesamt entwickelten 7 Patienten (1.2 %) eine gesicherte/wahrscheinliche *Aspergillus*-Pneumonie nach im Median 45 Tagen (10-133). Fünf dieser Patienten hatten als Grunderkrankung ein multiples Myelom. Inzidenz und Zeitpunkt des Auftretens liegen im Bereich anderer Studien [56]. In der Multicenterstudie von Jantunen et al. [56] wurde die Entwicklung von *Aspergillus*-Pneumonien bei 0,8 % der Patienten beschrieben. In der hier vorliegenden Kohorte starb keiner der Patienten an der Aspergillose und es konnten keine signifikanten Risikofaktoren für die Entwicklung einer *Aspergillus*-Pneumonie eruiert werden.

4. Diskussion

Intensivpflichtigkeit und Mortalität

In der vorliegenden Kohorte wurden 5 % der Patienten intensivpflichtig und die Gesamtmortalität betrug 1,4 %.

In der Literatur liegen die Mortalitätsraten in einem ähnlichen oder gering höheren Bereich (0 - 3,8 %) [34, 69, 92].

Nach internationaler Übereinkunft sollte die Mortalität einer ASCT heutzutage unter 3 % liegen [120].

Die Todesursache war bei 6 der 8 verstorbenen Patienten eine bakterielle Sepsis, bzw. ein septischer Schock. Dies entspricht Ergebnissen aus anderen Studien zur ASCT [33, 92]. Dass für die Mortalität kein Risikofaktor eruiert werden konnte, kann am ehesten auf die geringe Zahl von Todesfällen zurückgeführt werden.

Demgegenüber war das Risiko für einen Intensivaufenthalt bei Patienten mit BEAM-Konditionierung, mit einer Odds Ratio von 5,18, signifikant erhöht. Dies wurde in der Literatur bisher nicht explizit beschrieben, aber es finden sich Hinweise darauf, dass die Diagnose eines NHL mit einem erhöhten Risiko für fatale Infektionen und Sterblichkeit verbunden ist [33, 54]. Diese Patientengruppe wird meist mit dem BEAM-Regime therapiert. Eine weniger intensive Konditionierung mit Melphalan 140 mg/m² erwies sich in Bezug auf die Intensivpflichtigkeit hingegen als vergleichsweise risikoarm, mit einem mehr als dreifach verringerten Risiko für einen Intensivaufenthalt (Odds Ratio 0,289).

Engraftment

Von der DAG-HSZT wird eine zu transplantierende Zahl von mindestens 2,5 Mio. CD34+ Zellen/kg KG empfohlen [12]. Nach einer ASCT beträgt die mediane Dauer bis zum Engraftment zwischen 10 und 12 Tagen [24, 27, 28]. Verschiedene Daten weisen auf eine verlängerte Phase der Leukopenie, Anämie und Thrombopenie, nach Transplantation einer geringeren Anzahl an Stammzellen hin und einem damit einhergehenden signifikant erhöhten Infektionsrisiko [24, 25, 80].

In der hier untersuchten Kohorte zeigte sich ein signifikant negativ proportionaler Zusammenhang zwischen der transplantierten CD34+ Zellzahl und Dauer der Leukopenie und Thrombopenie. Wurden weniger als $2,5 \times 10^6$ CD34+ Zellen/kg KG transplantiert, lag die durchschnittliche Leukopeniedauer bei 11,5 Tagen, waren es weniger als 2×10^6 CD34+ Zellen/kg KG, lag die mittlere Dauer bis zum Engraftment sogar bei 14,4 Tagen, im Vergleich zu 9,5 Tagen bei Transplantation von $\geq 4 \times 10^6$ CD34+ Zellen/kg KG. Ein verzögertes Engraftment geht mit einer höheren Zahl zu transfundierender Thrombozyten- und Erythrozytenkonzentrate sowie mit einer längeren Gabe von G-CSF einher, d.h. mit erhöhten Kosten und einem gesteigerten Ressourcenverbrauch. Insofern kann die Empfehlung der DAG-HSZT, durch die Ergebnisse dieser Untersuchung, eindeutig bestätigt werden. Dass eine nicht optimale Stammzellausbeute jedoch auch zum klinischen Alltag gehört, zeigt sich daran, dass in 19 % der ASCT der geforderte Wert von $\geq 2,5$ Mio. CD34+ Zellen/kg KG unterschritten wurde. Das optimale Management dieser „poor Mobilizer“ ist ein aktuelles Thema klinischer Forschung [21, 121-123].

Wie bereits in anderen Studien beschrieben [77, 124], wurde auch in der hier vorliegenden Studie ein positiv proportionaler Zusammenhang zwischen der Intensität der Rituximab-Vortherapie (Zahl der Zyklen bzw. kumulative Dosis) und der Leukopeniedauer gefunden. Auch eine BEAM-Konditionierung, sowie die Diagnose eines B-NHL oder Hodgkin Lymphoms, war mit einem erhöhten Risiko für ein verzögertes Engraftment verbunden. Diese Faktoren hatten ebenfalls einen ungünstigen Einfluss auf die Dauer der Thrombopenie. Auch in der Untersuchung von Auner et al. war die Diagnose eines HL oder NHL mit der Dauer der Leukopenie assoziiert [38].

Inwieweit jeder der genannten Faktoren unabhängig voneinander zum Tragen kommt, kann aufgrund des retrospektiven Settings nicht eindeutig festgestellt werden. Wegen der hohen Effektstärke scheint jedoch besonders eine Konditionierung mit BEAM/R-BEAM ein klarer Risikofaktor für ein verzögertes

4. Diskussion

Engraftment zu sein. Es muss betont werden, dass dieser Zusammenhang bisher noch nicht beschrieben wurde.

Was die Effektstärke in Bezug auf die Thrombopeniedauer angeht, müssen die Ergebnisse mit etwas Zurückhaltung betrachtet werden, da zahlreiche Patienten aus der stationären Behandlung entlassen wurden, bevor der Thrombozyten-Take eingetreten war. Somit muss hier eine mögliche Verzerrung in Betracht gezogen werden.

Die Beobachtung, dass mit zunehmendem Alter die Leukopeniedauer proportional abnimmt, ist am ehesten mit dem hohen Anteil von älteren Patienten mit Multiplem Myelom zu erklären, die eine dosisreduzierte Konditionierung mit Melphalan 140 mg/m^2 erhielten. Dass Patienten, die bei stationärer Aufnahme eine Leukozytenkonzentration von $<4000/\mu\text{l}$ Blut aufwiesen, eine vergleichsweise verlängerte Leukopeniedauer zeigten, dürfte Ausdruck einer vorbestehenden hämatopoetischen Insuffizienz des Knochenmarks sein. Dieser Zusammenhang wurde bei ASCT bisher noch nicht gezeigt.

Verzögertes Engraftment und Infektionsrisiko

In der vorliegenden Untersuchung fand sich kein Zusammenhang zwischen der Dauer der Leukopenie und dem Risiko für Infektionen. Dies überrascht, auch wenn andere Arbeiten zu ähnlichen Ergebnissen gekommen sind [68, 104]. Angesichts der großen Unterschiede, z.B. in der Konditionierung und der Altersstruktur der Kohorte, könnte ein möglicher Zusammenhang zwischen der Leukopeniedauer und dem Auftreten von Infektionen möglicherweise verschleiert worden sein. Hierfür sprechen Ergebnisse einer Studie, die nur Patienten mit HL und NHL einschloss, und bei der sich ein erhöhtes Risiko für Infektionen bei verzögertem Engraftment zeigte [69]. Wegen der Homogenität der Kohorte mit ähnlichem Durchschnittsalter, ähnlicher Konditionierung etc., fällt der Einfluss der Leukopeniedauer auf das Infektgeschehen möglicherweise stärker ins Gewicht.

Limitationen und Stärken der vorliegenden Studie

Das retrospektive Design der Studie ist mit Einschränkungen der Datenqualität verbunden. Insbesondere ein Großteil der erhobenen Vorerkrankungen und Vortherapien der Patienten, die in die Analyse der Risikofaktoren eingehen, basieren auf externen Datenquellen und konnten nicht durchgehend auf Stichhaltigkeit und Vollständigkeit überprüft werden. Externe Datenquellen wie Arztberichte sind weniger aussagekräftig als Daten, die während des stationären Aufenthalts erhoben werden. Im Rahmen einer retrospektiven Analyse, muss zudem auch mit einer unvollständigen Dokumentation von Befunden während des stationären Aufenthalts gerechnet werden. Frühere Studien mit ähnlichem Design basieren allerdings auf einer ähnlich heterogenen Datengrundlage [32, 38, 51]. Dennoch können die in der vorliegenden Arbeit dargestellten Ergebnisse als Basis bzw. Hypothese für zukünftige prospektive Studien dienen.

Eine klare Stärke der hier vorgelegten Studie ist die hohe Fallzahl, das nach aktuellen Therapiestandards behandelte Patientenkollektiv und die detaillierte Erhebung der Daten. Frühere Studien zu Infektions-Komplikationen bei ASCT hatten auch Patientinnen mit Mammakarzinom eingeschlossen. Diese Indikation wurde Anfang der 2000er-Jahre weitgehend verlassen, da sich in klinischen Studien kein konsistenter Vorteil für eine HCT mit ASCT gezeigt hatte [28, 93]. Andere Studien zu infektiologischen Komplikationen unterschieden nicht zwischen allogener und autologer SCT [41, 71, 95], obwohl Komplikationsraten und das Infektionsspektrum zahlreiche Unterschiede aufweisen [71, 94]. Dass die vorliegende Analyse einen im Vergleich zu anderen Arbeiten höheren Anteil von Patienten mit Multiplem Myelom (71 % vs. 50,3 %) und Keimzelltumoren (13 % vs. 1,5 %) aufweist, spielt für die Aussagekraft der Ergebnisse keine Rolle, da beide Diagnosen weiterhin eine Indikation für eine ASCT darstellen [1, 2].

5. Zusammenfassung

In der vorliegenden retrospektiven Studie „Infektiologische Komplikationen nach autologer Stammzelltransplantation“ wurden infektiologische Komplikationen, die infolge einer Hochdosischemotherapie mit autologer Stammzelltransplantation (ASCT) an zwei Zentren in München aufgetreten sind, untersucht. Ziel war es, die Art und Häufigkeit der beobachteten Komplikationen zu bestimmen und eine statistische Risikofaktoranalyse vorzunehmen.

Eingeschlossen wurden alle Patienten, die zwischen 01/2009 und 02/2019 eine ASCT erhalten haben. Es erfolgte eine detaillierte Erhebung, der in den Patientenakten und im Krankenhausinformationssystem hinterlegten Daten, vom Zeitpunkt der stationären Aufnahme bis Tag +120.

Insgesamt wurden 577 ASCT bei 388 Patienten (68 % männlich) mit multiplem Myelom (n=275), Keimzelltumoren (n=50), B-Zell Non-Hodgkin-Lymphomen (n=42), Hodgkin Lymphom (n=12) und T-Zell-Lymphomen (n=9) durchgeführt. Das mediane Alter der Patienten war 58 Jahre (20-81).

Fieber unbekanntes Ursprungs (FUO) trat bei 191 (33,1 %) der Patienten auf, klinisch (CDI) und mikrobiologisch (MDI) dokumentierte Infektionen bei 24 (CDI) bzw. 187 (MDI), d.h. insgesamt 211 Patienten (36,6 %). Zu den 187 MDI (32,4 %) zählten auch 43 afebrile/subfebrile Patienten.

Unter den MDI waren Blutstrominfektionen (BSI) mit 40 % am häufigsten, gefolgt von Enteritiden (24 %) und Pneumonien (12 %).

Eine antibakterielle Prophylaxe war mit einem signifikant reduzierten Risiko für eine gramnegative Bakteriämie assoziiert und Patienten ohne antibakterielle Prophylaxe wiesen ein signifikant erhöhtes Risiko für eine bakterielle Pneumonie auf (Odds Ratio 2,94). Hingegen zeigte sich kein Einfluss der antibiotischen Prophylaxe auf die Mortalität. Eine intensive Konditionierung mit dem BEAM bzw. R-BEAM-Regime war mit einem höheren Risiko für Infektionen und einem verzögerten Engraftment assoziiert. Herpes simplex und Varizella Zoster Infektionen traten bei 5,1 % und 0 % der Patienten mit Aciclovir-Prophylaxe, im Vergleich zu 4,3 % und 1,1 % ohne Prophylaxe auf (nicht signifikant).

Pneumocystis Jirovecii Pneumonien (PjP) wurden bei 2,2 % der Patienten mit und 2,7 % ohne PjP-Prophylaxe diagnostiziert ($P=0,11$; nicht signifikant). Patienten, die mit Melphalan 140 mg/m² konditioniert wurden, wiesen ein, im Vergleich zu anderen Konditionierungen, verringertes Risiko für einen Intensivaufenthalt oder ein verzögertes Engraftment auf. Insgesamt sind 8 Patienten (2,1 %; in Bezug auf alle ASCT 1,4 %) zwischen Tag +18 und +77 an folgenden Ursachen verstorben: Septischer Schock (n=6), Cytomegalievirus-Pneumonie (n=1), und BOOP (n=1).

Zusammenfassend sind bei ca. 70 % der Patienten Infektionen nach einer ASCT aufgetreten. Eine antibakterielle Prophylaxe war mit einem verminderten Risiko für gramnegative Bakteriämien und bakterielle Pneumonien verbunden. Das Risiko für eine PjP bzw. HSV/VZV Reaktivierung war unabhängig von der Gabe einer antifungalen bzw. antiviralen Prophylaxe gering.

Quellen

- [1] J. R. Passweg *et al.*, "Hematopoietic stem cell transplantation in Europe 2014: more than 40 000 transplants annually," *Bone Marrow Transplant*, vol. 51, no. 6, pp. 786-92, Jun 2016, doi: 10.1038/bmt.2016.20.
- [2] J. R. Passweg *et al.*, "Hematopoietic cell transplantation and cellular therapy survey of the EBMT: monitoring of activities and trends over 30 years," *Bone Marrow Transplant*, vol. 56, no. 7, pp. 1651-1664, Jul 2021, doi: 10.1038/s41409-021-01227-8.
- [3] A. Bernard and L. Boumsell, "The clusters of differentiation (CD) defined by the First International Workshop on Human Leucocyte Differentiation Antigens," *Hum Immunol*, vol. 11, no. 1, pp. 1-10, Sep 1984, doi: 10.1016/0198-8859(84)90051-x.
- [4] H. Schmoll, Posinger, *Kompendium Internistische Onkologie*. Berlin: Springer, 2005.
- [5] F. Weissinger, "Kapitel 1: Einführung und Grundlagen der Stammzelltransplantation," in *Grundlagen der autologen peripheren Stammzelltransplantation*. Bremen: UNI-MED Verlag, 1999, pp. 12-14.
- [6] W. M. Hryniuk, "The importance of dose intensity in the outcome of chemotherapy," *Important Adv Oncol*, , pp. 121-41, 1988. [Online]. Available: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3042601>.
- [7] E. Lorenz, C. Congdon, and D. Uphoff, "Modification of acute irradiation injury in mice and guinea-pigs by bone marrow injections," *Radiology*, vol. 58, no. 6, pp. 863-77, Jun 1952, doi: 10.1148/58.6.863.
- [8] B. Lowenberg, "Dirk W van Bekkum 1925-2015," *Bone Marrow Transplant*, vol. 50, no. 12, pp. 1493-4, Dec 2015, doi: 10.1038/bmt.2015.209.
- [9] J. M. Goldman, "Autografting cryopreserved buffy coat cells for chronic granulocytic leukaemia in transformation," *Exp Hematol*, vol. 7 Suppl 5, pp. 389-97, 1979. [Online]. Available: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/299447>.
- [10] H. Kaizer *et al.*, "Autologous bone marrow transplantation in acute leukemia: a phase I study of in vitro treatment of marrow with 4-hydroperoxycyclophosphamide to purge tumor cells," *Blood*, vol. 65, no. 6, pp. 1504-10, Jun 1985. [Online]. Available: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3888315>.
- [11] C. M. Richman, R. S. Weiner, and R. A. Yankee, "Increase in circulating stem cells following chemotherapy in man," *Blood*, vol. 47, no. 6, pp. 1031-9, Jun 1976. [Online]. Available: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1276467>.
- [12] K. Hübel. "Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Knochenmark- und Blutstammzelltransplantation e.V." https://www.dag-kbt.de/Leitlinie_zur_autologen_SCT.html (accessed 26.01., 2021).
- [13] U. Narayanasami *et al.*, "Randomized trial of filgrastim versus chemotherapy and filgrastim mobilization of hematopoietic progenitor cells for rescue in autologous transplantation," *Blood*, vol. 98, no. 7, pp. 2059-64, Oct 1 2001, doi: 10.1182/blood.v98.7.2059.
- [14] S. A. Tuchman *et al.*, "Cyclophosphamide-based hematopoietic stem cell mobilization before autologous stem cell transplantation in newly diagnosed multiple myeloma," *J Clin Apher*, vol. 30, no. 3, pp. 176-82, Jun 2015, doi: 10.1002/jca.21360.
- [15] M. A. Gertz *et al.*, "Comparison of high-dose CY and growth factor with growth factor alone for mobilization of stem cells for transplantation in patients with multiple myeloma," *Bone Marrow Transplant*, vol. 43, no. 8, pp. 619-25, Apr 2009, doi: 10.1038/bmt.2008.369.
- [16] R. Haas *et al.*, "Patient characteristics associated with successful mobilizing and autografting of peripheral blood progenitor cells in malignant lymphoma," *Blood*, vol. 83, no. 12, pp. 3787-94, Jun 15 1994. [Online]. Available: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7515721>.
- [17] R. D. Baynes *et al.*, "Bone marrow and peripheral blood hematopoietic stem cell transplantation: focus on autografting," *Clin Chem*, vol. 46, no. 8 Pt 2, pp. 1239-51, Aug 2000. [Online]. Available: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10926918>.
- [18] J. F. DiPersio *et al.*, "Plerixafor and G-CSF versus placebo and G-CSF to mobilize hematopoietic stem cells for autologous stem cell transplantation in patients with multiple myeloma," *Blood*, vol. 113, no. 23, pp. 5720-6, Jun 4 2009, doi: 10.1182/blood-2008-08-174946.

- [19] I. Attolico *et al.*, "Plerixafor added to chemotherapy plus G-CSF is safe and allows adequate PBSC collection in predicted poor mobilizer patients with multiple myeloma or lymphoma," *Biol Blood Marrow Transplant*, vol. 18, no. 2, pp. 241-9, Feb 2012, doi: 10.1016/j.bbmt.2011.07.014.
- [20] M. Mohty *et al.*, "Autologous haematopoietic stem cell mobilisation in multiple myeloma and lymphoma patients: a position statement from the European Group for Blood and Marrow Transplantation," *Bone Marrow Transplant*, vol. 49, no. 7, pp. 865-72, Jul 2014, doi: 10.1038/bmt.2014.39.
- [21] M. Mohty *et al.*, "Plerixafor in poor mobilizers with non-Hodgkin's lymphoma: a multi-center time-motion analysis," *Bone Marrow Transplant*, vol. 53, no. 3, pp. 246-254, Mar 2018, doi: 10.1038/s41409-017-0033-0.
- [22] E. Vellenga *et al.*, "Autologous peripheral blood stem cell transplantation in patients with relapsed lymphoma results in accelerated haematopoietic reconstitution, improved quality of life and cost reduction compared with bone marrow transplantation: the Hovon 22 study," *Br J Haematol*, vol. 114, no. 2, pp. 319-26, Aug 2001, doi: 10.1046/j.1365-2141.2001.02926.x.
- [23] J. M. Vose *et al.*, "Autologous transplantation for aggressive non-Hodgkin's lymphoma: results of a randomized trial evaluating graft source and minimal residual disease," *J Clin Oncol*, vol. 20, no. 9, pp. 2344-52, May 1 2002, doi: 10.1200/JCO.2002.09.138.
- [24] C. Scheid *et al.*, "Using at least 5x10(6)/kg CD34+ cells for autologous stem cell transplantation significantly reduces febrile complications and use of antibiotics after transplantation," *Bone Marrow Transplant*, vol. 23, no. 11, pp. 1177-81, Jun 1999, doi: 10.1038/sj.bmt.1701748.
- [25] C. H. Weaver *et al.*, "An analysis of engraftment kinetics as a function of the CD34 content of peripheral blood progenitor cell collections in 692 patients after the administration of myeloablative chemotherapy," *Blood*, vol. 86, no. 10, pp. 3961-9, Nov 15 1995. [Online]. Available: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7579367>.
- [26] J. E. Kiss *et al.*, "Relationship of CD34+ cell dose to early and late hematopoiesis following autologous peripheral blood stem cell transplantation," *Bone Marrow Transplant*, vol. 19, no. 4, pp. 303-10, Feb 1997, doi: 10.1038/sj.bmt.1700671.
- [27] G. Aksu *et al.*, "Aerobic bacterial and fungal infections in peripheral blood stem cell transplants," *Bone Marrow Transplant*, vol. 27, no. 2, pp. 201-5, Jan 2001, doi: 10.1038/sj.bmt.1702739.
- [28] T. Barton, T. Collis, E. Stadtmauer, and M. Schuster, "Infectious complications the year after autologous bone marrow transplantation or peripheral stem cell transplantation for treatment of breast cancer," *Clin Infect Dis*, vol. 32, no. 3, pp. 391-5, Feb 1 2001, doi: 10.1086/318491.
- [29] *LEITLINIEN zur autologen Stammzelltransplantation von der Deutschen Arbeitsgemeinschaft für Knochenmark- und Blutstammzelltransplantation (DAG-KBT)*, D. A. f. H. S. u. Z. T. e. V. (DAG-KBT), 2018. [Online]. Available: https://www.dag-kbt.de/files/downloads/Leitlinien_auto_Kap-5_Autologe%20Supportive%20Therapie.pdf
- [30] H. Steingrimsdottir, A. Gruber, M. Bjorkholm, A. Svensson, and M. Hansson, "Immune reconstitution after autologous hematopoietic stem cell transplantation in relation to underlying disease, type of high-dose therapy and infectious complications," *Haematologica*, vol. 85, no. 8, pp. 832-8, Aug 2000. [Online]. Available: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10942930>.
- [31] W. X. Zhang, Q. Y. Zhao, and H. Q. Huang, "Febrile neutropenic infection occurred in cancer patients undergoing autologous peripheral blood stem cell transplantation," *Transplant Proc*, vol. 47, no. 2, pp. 523-7, Mar 2015, doi: 10.1016/j.transproceed.2015.01.013.
- [32] S. Amini, M. Hadjibabaie, Z. Jahangard-Rafsanjani, A. Ashuri, H. Torkamandi, and A. Ghavamzadeh, "Evaluation of febrile neutropenia in patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation," *Acta Med Iran*, vol. 52, no. 1, pp. 38-42, 2014. [Online]. Available: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24658984>
<https://acta.tums.ac.ir/index.php/acta/article/download/4742/4563>.
- [33] S. Hamalainen, T. Kuittinen, I. Matinlauri, T. Nousiainen, I. Koivula, and E. Jantunen, "Severe sepsis in autologous stem cell transplant recipients: microbiological aetiology, risk factors and outcome," *Scand J Infect Dis*, vol. 41, no. 1, pp. 14-20, 2009, doi: 10.1080/00365540802454706.
- [34] L. Gil, J. Styczynski, and M. Komarnicki, "Infectious complication in 314 patients after high-dose therapy and autologous hematopoietic stem cell transplantation: risk factors analysis and outcome," *Infection*, vol. 35, no. 6, pp. 421-7, Dec 2007, doi: 10.1007/s15010-007-6350-2.

- [35] G. Reich, M. Y. Mapara, P. Reichardt, B. Dorken, and G. Maschmeyer, "Infectious complications after high-dose chemotherapy and autologous stem cell transplantation: comparison between patients with lymphoma or multiple myeloma and patients with solid tumors," *Bone Marrow Transplant*, vol. 27, no. 5, pp. 525-9, Mar 2001, doi: 10.1038/sj.bmt.1702822.
- [36] E. Eleutherakis-Papaiakovou *et al.*, "Prophylactic antibiotics for the prevention of neutropenic fever in patients undergoing autologous stem-cell transplantation: results of a single institution, randomized phase 2 trial," *Am J Hematol*, vol. 85, no. 11, pp. 863-7, Nov 2010, doi: 10.1002/ajh.21855.
- [37] G. Reich *et al.*, "Empirical antimicrobial monotherapy in patients after high-dose chemotherapy and autologous stem cell transplantation: a randomised, multicentre trial," *Br J Haematol*, vol. 130, no. 2, pp. 265-70, Jul 2005, doi: 10.1111/j.1365-2141.2005.05608.x.
- [38] H. W. Auner, H. Sill, A. Mulabecirovic, W. Linkesch, and R. Krause, "Infectious complications after autologous hematopoietic stem cell transplantation: comparison of patients with acute myeloid leukemia, malignant lymphoma, and multiple myeloma," *Ann Hematol*, vol. 81, no. 7, pp. 374-7, Jul 2002, doi: 10.1007/s00277-002-0484-1.
- [39] D. Modi *et al.*, "Fluoroquinolone prophylaxis in autologous hematopoietic stem cell transplant recipients," *Support Care Cancer*, vol. 25, no. 8, pp. 2593-2601, Aug 2017, doi: 10.1007/s00520-017-3670-3.
- [40] M. Offidani *et al.*, "Infectious complications after autologous peripheral blood progenitor cell transplantation followed by G-CSF," *Bone Marrow Transplant*, vol. 24, no. 10, pp. 1079-87, Nov 1999, doi: 10.1038/sj.bmt.1702033.
- [41] K. A. Rambaran and C. F. Seifert, "Ciprofloxacin vs. levofloxacin for prophylaxis in recipients of hematopoietic stem cell transplantation," *J Oncol Pharm Pract*, vol. 25, no. 4, pp. 884-890, Jun 2019, doi: 10.1177/1078155218787286.
- [42] J. L. Pinana *et al.*, "Incidence, risk factors, and outcome of bacteremia following autologous hematopoietic stem cell transplantation in 720 adult patients," *Ann Hematol*, vol. 93, no. 2, pp. 299-307, Feb 2014, doi: 10.1007/s00277-013-1872-4.
- [43] N. M. Blijlevens, J. P. Donnelly, and B. E. de Pauw, "Impaired gut function as risk factor for invasive candidiasis in neutropenic patients," *Br J Haematol*, vol. 117, no. 2, pp. 259-64, May 2002, doi: 10.1046/j.1365-2141.2002.03394.x.
- [44] T. J. Ruescher, A. Sodeifi, S. J. Scrivani, L. B. Kaban, and S. T. Sonis, "The impact of mucositis on alpha-hemolytic streptococcal infection in patients undergoing autologous bone marrow transplantation for hematologic malignancies," *Cancer*, vol. 82, no. 11, pp. 2275-81, Jun 1 1998. [Online]. Available: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9610710>.
- [45] S. H. Zinner, "Changing epidemiology of infections in patients with neutropenia and cancer: emphasis on gram-positive and resistant bacteria," *Clin Infect Dis*, vol. 29, no. 3, pp. 490-4, Sep 1999, doi: 10.1086/598620.
- [46] S. Rahman *et al.*, "Early infectious complications after autologous hematopoietic cell transplantation for multiple myeloma," *Transpl Infect Dis*, vol. 21, no. 4, p. e13114, Aug 2019, doi: 10.1111/tid.13114.
- [47] G. Fatkenheuer *et al.*, "Central venous catheter (CVC)-related infections in neutropenic patients--guidelines of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Oncology (DGHO)," *Ann Hematol*, vol. 82 Suppl 2, pp. S149-57, Oct 2003, doi: 10.1007/s00277-003-0769-z.
- [48] C. Gudiol, N. Sabe, and J. Carratala, "Is hospital-acquired pneumonia different in transplant recipients?," *Clin Microbiol Infect*, vol. 25, no. 10, pp. 1186-1194, Oct 2019, doi: 10.1016/j.cmi.2019.04.003.
- [49] C. D. Ford *et al.*, "Clostridioides difficile colonization and infection in patients admitted for a first autologous transplantation: Incidence, risk factors, and patient outcomes," *Clin Transplant*, vol. 33, no. 11, p. e13712, Nov 2019, doi: 10.1111/ctr.13712.
- [50] I. M. Zacharioudakis, P. D. Ziakas, and E. Mylonakis, "Clostridium difficile infection in the hematopoietic unit: a meta-analysis of published studies," *Biol Blood Marrow Transplant*, vol. 20, no. 10, pp. 1650-4, Oct 2014, doi: 10.1016/j.bbmt.2014.06.001.

- [51] C. D. Alonso *et al.*, "Clostridium difficile infection after adult autologous stem cell transplantation: a multicenter study of epidemiology and risk factors," *Biol Blood Marrow Transplant*, vol. 19, no. 10, pp. 1502-8, Oct 2013, doi: 10.1016/j.bbmt.2013.07.022.
- [52] A. A. Toor, J. A. van Burik, and D. J. Weisdorf, "Infections during mobilizing chemotherapy and following autologous stem cell transplantation," *Bone Marrow Transplant*, vol. 28, no. 12, pp. 1129-34, Dec 2001, doi: 10.1038/sj.bmt.1703307.
- [53] S. Bilgrami *et al.*, "Incidence and outcome of Clostridium difficile infection following autologous peripheral blood stem cell transplantation," *Bone Marrow Transplant*, vol. 23, no. 10, pp. 1039-42, May 1999, doi: 10.1038/sj.bmt.1701773.
- [54] F. Marchesi *et al.*, "Association between CMV and Invasive Fungal Infections After Autologous Stem Cell Transplant in Lymphoproliferative Malignancies: Opportunistic Partnership or Cause-Effect Relationship?," *Int J Mol Sci*, vol. 20, no. 6, Mar 19 2019, doi: 10.3390/ijms20061373.
- [55] M. J. Post, C. Lass-Floerl, G. Gastl, and D. Nachbaur, "Invasive fungal infections in allogeneic and autologous stem cell transplant recipients: a single-center study of 166 transplanted patients," *Transpl Infect Dis*, vol. 9, no. 3, pp. 189-95, Sep 2007, doi: 10.1111/j.1399-3062.2007.00219.x.
- [56] E. Jantunen *et al.*, "Invasive fungal infections in autologous stem cell transplant recipients: a nation-wide study of 1188 transplanted patients," *Eur J Haematol*, vol. 73, no. 3, pp. 174-8, Sep 2004, doi: 10.1111/j.1600-0609.2004.00273.x.
- [57] M. Cornet, L. Fleury, C. Maslo, J. F. Bernard, G. Brucker, and P. Invasive Aspergillosis Surveillance Network of the Assistance Publique-Hopitaux de, "Epidemiology of invasive aspergillosis in France: a six-year multicentric survey in the Greater Paris area," *J Hosp Infect*, vol. 51, no. 4, pp. 288-96, Aug 2002, doi: 10.1053/jhin.2002.1258.
- [58] K. M. Williams *et al.*, "The incidence, mortality and timing of Pneumocystis jiroveci pneumonia after hematopoietic cell transplantation: a CIBMTR analysis," *Bone Marrow Transplant*, vol. 51, no. 4, pp. 573-80, Apr 2016, doi: 10.1038/bmt.2015.316.
- [59] R. Massoud *et al.*, "Cytomegalovirus reactivation in lymphoma and myeloma patients undergoing autologous peripheral blood stem cell transplantation," *J Clin Virol*, vol. 95, pp. 36-41, Oct 2017, doi: 10.1016/j.jcv.2017.08.006.
- [60] J. Styczynski, "Who Is the Patient at Risk of CMV Recurrence: A Review of the Current Scientific Evidence with a Focus on Hematopoietic Cell Transplantation," *Infect Dis Ther*, vol. 7, no. 1, pp. 1-16, Mar 2018, doi: 10.1007/s40121-017-0180-z.
- [61] K. Piukovics *et al.*, "Cytomegalovirus infection in patients with haematological diseases and after autologous stem cell transplantation as consolidation: a single-centre study," *Ann Hematol*, vol. 96, no. 1, pp. 125-131, Jan 2017, doi: 10.1007/s00277-016-2831-7.
- [62] J. N. Berman, M. Wang, W. Berry, D. S. Neuberg, and E. C. Guinan, "Herpes zoster infection in the post-hematopoietic stem cell transplant pediatric population may be preceded by transaminitis: an institutional experience," *Bone Marrow Transplant*, vol. 37, no. 1, pp. 73-80, Jan 2006, doi: 10.1038/sj.bmt.1705191.
- [63] S. Bilgrami *et al.*, "Varicella zoster virus infection associated with high-dose chemotherapy and autologous stem-cell rescue," *Bone Marrow Transplant*, vol. 23, no. 5, pp. 469-74, Mar 1999, doi: 10.1038/sj.bmt.1701594.
- [64] P. Reimer *et al.*, "Cellular and humoral immune reconstitution after autologous peripheral blood stem cell transplantation (PBSCT)," *Ann Hematol*, vol. 82, no. 5, pp. 263-70, May 2003, doi: 10.1007/s00277-003-0630-4.
- [65] A. Locasciulli *et al.*, "Hepatitis reactivation and liver failure in haemopoietic stem cell transplants for hepatitis B virus (HBV)/hepatitis C virus (HCV) positive recipients: a retrospective study by the Italian group for blood and marrow transplantation," *Bone Marrow Transplant*, vol. 31, no. 4, pp. 295-300, Feb 2003, doi: 10.1038/sj.bmt.1703826.

- [66] H. W. A. Florian Weißinger, Hartmut Bertz, Dieter Buchheidt, Oliver A. Cornely, Gerlinde Egerer, Werner Heinz, Meinolf Karthaus, Michael Kiehl, William H. Krüger, Olaf Penack, Stefan Reuter, Markus Ruhnke, Hans-Jürgen Salwender, Michael Sandherr, Andrew J. Ullmann, Dirk Thomas Waldschmidt, Hans-Heinrich Wolf, "Antimikrobielle Therapie infektiöser Komplikationen nach Hochdosistherapie und autologer Stammzelltransplantation." [Online]. Available: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/antimikrobielle-therapie-infektioeser-komplikationen-nach-hochdosistherapie-und-autologer-stammzelltransplantation/@@guideline/html/index.html>
- [67] A. Visram *et al.*, "Long-term graft function following autologous hematopoietic cell transplantation and the impact of preemptive plerixafor in predicted poor mobilizers," *Blood Cancer J*, vol. 8, no. 1, p. 14, Jan 29 2018, doi: 10.1038/s41408-018-0050-2.
- [68] K. Fujii *et al.*, "Risk of neutropenic fever and early infectious complications after autologous peripheral blood stem cell transplantation for malignant diseases," *Int J Hematol*, vol. 76, no. 2, pp. 186-91, Aug 2002, doi: 10.1007/BF02982583.
- [69] S. Seropian *et al.*, "Neutropenic infections in 100 patients with non-Hodgkin's lymphoma or Hodgkin's disease treated with high-dose BEAM chemotherapy and peripheral blood progenitor cell transplant: out-patient treatment is a viable option," *Bone Marrow Transplant*, vol. 23, no. 6, pp. 599-605, Mar 1999, doi: 10.1038/sj.bmt.1701610.
- [70] S. B. Mossad, D. L. Longworth, M. Goormastic, J. M. Serkey, T. F. Keys, and B. J. Bolwell, "Early infectious complications in autologous bone marrow transplantation: a review of 219 patients," *Bone Marrow Transplant*, vol. 18, no. 2, pp. 265-71, Aug 1996. [Online]. Available: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8864433>.
- [71] E. Meyer *et al.*, "Risk factor analysis of blood stream infection and pneumonia in neutropenic patients after peripheral blood stem-cell transplantation," *Bone Marrow Transplant*, vol. 39, no. 3, pp. 173-8, Feb 2007, doi: 10.1038/sj.bmt.1705561.
- [72] L. Gil, D. Poplawski, A. Mol, A. Nowicki, A. Schneider, and M. Komarnicki, "Neutropenic enterocolitis after high-dose chemotherapy and autologous stem cell transplantation: incidence, risk factors, and outcome," *Transpl Infect Dis*, vol. 15, no. 1, pp. 1-7, Feb 2013, doi: 10.1111/j.1399-3062.2012.00777.x.
- [73] N. Puig *et al.*, "Characteristics of and risk factors for pneumonia in patients with hematological malignancies developing fever after autologous blood stem cell transplantation," *Leuk Lymphoma*, vol. 48, no. 12, pp. 2367-74, Dec 2007, doi: 10.1080/10428190701694178.
- [74] M. H. Miceli *et al.*, "Iron overload is a major risk factor for severe infection after autologous stem cell transplantation: a study of 367 myeloma patients," *Bone Marrow Transplant*, vol. 37, no. 9, pp. 857-64, May 2006, doi: 10.1038/sj.bmt.1705340.
- [75] L. Gil, M. Kozłowska-Skrzypczak, A. Mol, D. Poplawski, J. Styczynski, and M. Komarnicki, "Increased risk for invasive aspergillosis in patients with lymphoproliferative diseases after autologous hematopoietic SCT," *Bone Marrow Transplant*, vol. 43, no. 2, pp. 121-6, Jan 2009, doi: 10.1038/bmt.2008.303.
- [76] R. Cairoli, G. Grillo, A. Tedeschi, G. D'Avanzo, P. Marengo, and E. Morra, "High incidence of neutropenia in patients treated with rituximab after autologous stem cell transplantation," *Haematologica*, vol. 89, no. 3, pp. 361-3, Mar 2004. [Online]. Available: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15020279>.
- [77] B. Lemieux *et al.*, "Rituximab-related late-onset neutropenia after autologous stem cell transplantation for aggressive non-Hodgkin's lymphoma," *Bone Marrow Transplant*, vol. 33, no. 9, pp. 921-3, May 2004, doi: 10.1038/sj.bmt.1704467.
- [78] S. R. Fanning *et al.*, "Severe mucositis is associated with reduced survival after autologous stem cell transplantation for lymphoid malignancies," *Br J Haematol*, vol. 135, no. 3, pp. 374-81, Nov 2006, doi: 10.1111/j.1365-2141.2006.06323.x.
- [79] K. Larsson, B. Bjorkstrand, and P. Ljungman, "Faster engraftment but no reduction in infectious complications after peripheral blood stem cell transplantation compared to autologous bone marrow transplantation," *Support Care Cancer*, vol. 6, no. 4, pp. 378-83, Jul 1998, doi: 10.1007/s005200050180.

- [80] K. Nath, R. Boles, A. McCutchan, V. Vangaveti, A. Birchley, and I. Irving, "The relationship between CD34+ stem cell dose and time to neutrophil recovery in autologous haematopoietic stem cell recipients-A single centre experience," *Transfus Apher Sci*, vol. 57, no. 4, pp. 532-536, Aug 2018, doi: 10.1016/j.transci.2018.05.031.
- [81] F. Weissinger *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)," *Ann Hematol*, vol. 91, no. 8, pp. 1161-74, Aug 2012, doi: 10.1007/s00277-012-1456-8.
- [82] S. Neumann *et al.*, "Primary prophylaxis of bacterial infections and *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in patients with hematological malignancies and solid tumors : guidelines of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Oncology (DGHO)," *Ann Hematol*, vol. 92, no. 4, pp. 433-42, Apr 2013, doi: 10.1007/s00277-013-1698-0.
- [83] J. Hong *et al.*, "Comparison of characteristics of bacterial bloodstream infection between adult patients with allogeneic and autologous hematopoietic stem cell transplantation," *Biol Blood Marrow Transplant*, vol. 19, no. 6, pp. 994-9, Jun 2013, doi: 10.1016/j.bbmt.2013.03.019.
- [84] H. Imran *et al.*, "Fluoroquinolone prophylaxis in patients with neutropenia: a meta-analysis of randomized placebo-controlled trials," *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, vol. 27, no. 1, pp. 53-63, Jan 2008, doi: 10.1007/s10096-007-0397-y.
- [85] R. A. Taplitz *et al.*, "Antimicrobial Prophylaxis for Adult Patients With Cancer-Related Immunosuppression: ASCO and IDSA Clinical Practice Guideline Update," *J Clin Oncol*, vol. 36, no. 30, pp. 3043-3054, Oct 20 2018, doi: 10.1200/JCO.18.00374.
- [86] A. Y. Classen *et al.*, "Primary prophylaxis of bacterial infections and *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in patients with hematologic malignancies and solid tumors: 2020 updated guidelines of the Infectious Diseases Working Party of the German Society of Hematology and Medical Oncology (AGIHO/DGHO)," *Ann Hematol*, vol. 100, no. 6, pp. 1603-1620, Jun 2021, doi: 10.1007/s00277-021-04452-9.
- [87] M. Sandherr *et al.*, "Antiviral prophylaxis in patients with solid tumours and haematological malignancies--update of the Guidelines of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society for Hematology and Medical Oncology (DGHO)," *Ann Hematol*, vol. 94, no. 9, pp. 1441-50, Sep 2015, doi: 10.1007/s00277-015-2447-3.
- [88] J. Maertens *et al.*, "ECIL guidelines for preventing *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in patients with haematological malignancies and stem cell transplant recipients," *J Antimicrob Chemother*, vol. 71, no. 9, pp. 2397-404, Sep 2016, doi: 10.1093/jac/dkw157.
- [89] S. Kakiuchi *et al.*, "Association of the Emergence of Acyclovir-Resistant Herpes Simplex Virus Type 1 With Prognosis in Hematopoietic Stem Cell Transplantation Patients," *J Infect Dis*, vol. 215, no. 6, pp. 865-873, Mar 15 2017, doi: 10.1093/infdis/jix042.
- [90] A. B. Fassas *et al.*, "Cytomegalovirus infection and non-neutropenic fever after autologous stem cell transplantation: high rates of reactivation in patients with multiple myeloma and lymphoma," *Br J Haematol*, vol. 112, no. 1, pp. 237-41, Jan 2001, doi: 10.1046/j.1365-2141.2001.02487.x.
- [91] A. S. Kanate *et al.*, "Indications for Hematopoietic Cell Transplantation and Immune Effector Cell Therapy: Guidelines from the American Society for Transplantation and Cellular Therapy," *Biol Blood Marrow Transplant*, vol. 26, no. 7, pp. 1247-1256, Jul 2020, doi: 10.1016/j.bbmt.2020.03.002.
- [92] H. Park *et al.*, "Infectious complications in multiple myeloma receiving autologous stem cell transplantation in the past 10 years," *Int J Hematol*, vol. 106, no. 6, pp. 801-810, Dec 2017, doi: 10.1007/s12185-017-2313-2.
- [93] L. J. Ayash *et al.*, "Double dose-intensive chemotherapy with autologous stem-cell support for metastatic breast cancer: no improvement in progression-free survival by the sequence of high-dose melphalan followed by cyclophosphamide, thiotepa, and carboplatin," *J Clin Oncol*, vol. 14, no. 11, pp. 2984-92, Nov 1996, doi: 10.1200/JCO.1996.14.11.2984.
- [94] C. H. Wang *et al.*, "Characteristics comparisons of bacteremia in allogeneic and autologous hematopoietic stem cell-transplant recipients with levofloxacin prophylaxis and influence on resistant bacteria emergence," *J Microbiol Immunol Infect*, vol. 51, no. 1, pp. 123-131, Feb 2018, doi: 10.1016/j.jmii.2016.02.003.

- [95] S. Trifilio *et al.*, "Polymicrobial bacterial or fungal infections: incidence, spectrum of infection, risk factors, and clinical outcomes from a large hematopoietic stem cell transplant center," *Transpl Infect Dis*, vol. 17, no. 2, pp. 267-74, Apr 2015, doi: 10.1111/tid.12363.
- [96] M. Hentrich *et al.*, "Central venous catheter-related infections in hematology and oncology: 2012 updated guidelines on diagnosis, management and prevention by the Infectious Diseases Working Party of the German Society of Hematology and Medical Oncology," *Ann Oncol*, vol. 25, no. 5, pp. 936-47, May 2014, doi: 10.1093/annonc/mdt545.
- [97] M. Christopeit *et al.*, "Prophylaxis, diagnosis and therapy of infections in patients undergoing high-dose chemotherapy and autologous haematopoietic stem cell transplantation. 2020 update of the recommendations of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Medical Oncology (DGHO)," *Ann Hematol*, vol. 100, no. 2, pp. 321-336, Feb 2021, doi: 10.1007/s00277-020-04297-8.
- [98] S. Mousset *et al.*, "Treatment of invasive fungal infections in cancer patients—updated recommendations of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Oncology (DGHO)," *Ann Hematol*, vol. 93, no. 1, pp. 13-32, Jan 2014, doi: 10.1007/s00277-013-1867-1.
- [99] W. T. Hughes *et al.*, "2002 Guidelines for the Use of Antimicrobial Agents in Neutropenic Patients with Cancer," *Clinical Infectious Diseases*, vol. 34, no. 6, pp. 730-751, 2002, doi: 10.1086/339215.
- [100] C. Cordonnier *et al.*, "Pneumocystis jirovecii pneumonia: still a concern in patients with haematological malignancies and stem cell transplant recipients," *J Antimicrob Chemother*, vol. 71, no. 9, pp. 2379-85, Sep 2016, doi: 10.1093/jac/dkw155.
- [101] D. G. f. H. u. M. O. e.V., "Leitlinien." [Online]. Available: <https://www.dgho.de/arbeitskreise/i-k/infektionen/leitlinien/leitlinien>
- [102] A. Trotti *et al.*, "CTCAE v3.0: development of a comprehensive grading system for the adverse effects of cancer treatment," *Semin Radiat Oncol*, vol. 13, no. 3, pp. 176-81, Jul 2003, doi: 10.1016/S1053-4296(03)00031-6.
- [103] M. J. Satlin *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," *Biol Blood Marrow Transplant*, vol. 21, no. 10, pp. 1808-14, Oct 2015, doi: 10.1016/j.bbmt.2015.06.017.
- [104] H. W. Auner, A. Zebisch, P. Ofner, H. Sill, W. Linkesch, and R. Krause, "Evaluation of potential risk factors for early infectious complications after autologous peripheral blood stem cell transplantation in patients with lymphoproliferative diseases," *Ann Hematol*, vol. 84, no. 8, pp. 532-7, Aug 2005, doi: 10.1007/s00277-005-1025-5.
- [105] A. Lee *et al.*, "Association of HSV-1 and Reduced Oral Bacteriota Diversity with Chemotherapy-Induced Oral Mucositis in Patients Undergoing Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation," *J Clin Med*, vol. 9, no. 4, Apr 11 2020, doi: 10.3390/jcm9041090.
- [106] L. Vaglio *et al.*, "Incidence and severity of oral mucositis in patients undergoing haematopoietic SCT—results of a multicentre study," *Bone Marrow Transplant*, vol. 46, no. 5, pp. 727-32, May 2011, doi: 10.1038/bmt.2010.184.
- [107] R. Salazar *et al.*, "Infectious complications in 126 patients treated with high-dose chemotherapy and autologous peripheral blood stem cell transplantation," *Bone Marrow Transplant*, vol. 23, no. 1, pp. 27-33, Jan 1999, doi: 10.1038/sj.bmt.1701520.
- [108] S. T. Sonis *et al.*, "Oral mucositis and the clinical and economic outcomes of hematopoietic stem-cell transplantation," *J Clin Oncol*, vol. 19, no. 8, pp. 2201-5, Apr 15 2001, doi: 10.1200/JCO.2001.19.8.2201.
- [109] M. Batlle *et al.*, "Usefulness and safety of oral cryotherapy in the prevention of oral mucositis after conditioning regimens with high-dose melphalan for autologous stem cell transplantation for lymphoma and myeloma," *Eur J Haematol*, vol. 93, no. 6, pp. 487-91, Dec 2014, doi: 10.1111/ejh.12386.
- [110] A. P. Rapoport *et al.*, "Analysis of factors that correlate with mucositis in recipients of autologous and allogeneic stem-cell transplants," *J Clin Oncol*, vol. 17, no. 8, pp. 2446-53, Aug 1999, doi: 10.1200/JCO.1999.17.8.2446.

- [111] M. G. van Kraaij *et al.*, "Infectious gastro-enteritis: an uncommon cause of diarrhoea in adult allogeneic and autologous stem cell transplant recipients," *Bone Marrow Transplant*, vol. 26, no. 3, pp. 299-303, Aug 2000, doi: 10.1038/sj.bmt.1702484.
- [112] M. Tomblyn *et al.*, "Rarity of toxigenic *Clostridium difficile* infections after hematopoietic stem cell transplantation: implications for symptomatic management of diarrhea," *Bone Marrow Transplant*, vol. 30, no. 8, pp. 517-9, Oct 2002, doi: 10.1038/sj.bmt.1703703.
- [113] N. Ketterer *et al.*, "Infections following peripheral blood progenitor cell transplantation for lymphoproliferative malignancies: etiology and potential risk factors," *Am J Med*, vol. 106, no. 2, pp. 191-7, Feb 1999, doi: 10.1016/s0002-9343(98)00409-4.
- [114] W. V. Kern *et al.*, "Impact of fluoroquinolone prophylaxis during neutropenia on bloodstream infection: Data from a surveillance program in 8755 patients receiving high-dose chemotherapy for haematologic malignancies between 2009 and 2014," *J Infect*, vol. 77, no. 1, pp. 68-74, Jul 2018, doi: 10.1016/j.jinf.2018.05.004.
- [115] S. M. Trifilio, J. Pi, and J. Mehta, "Changing epidemiology of *Clostridium difficile*-associated disease during stem cell transplantation," *Biol Blood Marrow Transplant*, vol. 19, no. 3, pp. 405-9, Mar 2013, doi: 10.1016/j.bbmt.2012.10.030.
- [116] J. E. Rogers, A. Cumpston, M. Newton, and M. Craig, "Onset and complications of varicella zoster reactivation in the autologous hematopoietic cell transplant population," *Transpl Infect Dis*, vol. 13, no. 5, pp. 480-4, Oct 2011, doi: 10.1111/j.1399-3062.2011.00655.x.
- [117] M. Y. Lee *et al.*, "Rituximab therapy increased post-transplant cytomegalovirus complications in Non-Hodgkin's lymphoma patients receiving autologous hematopoietic stem cell transplantation," *Ann Hematol*, vol. 87, no. 4, pp. 285-9, Apr 2008, doi: 10.1007/s00277-007-0397-0.
- [118] K. W. Garey *et al.*, "Time to initiation of fluconazole therapy impacts mortality in patients with candidemia: a multi-institutional study," *Clin Infect Dis*, vol. 43, no. 1, pp. 25-31, Jul 1 2006, doi: 10.1086/504810.
- [119] L. M. Biehl *et al.*, "A cohort study on breakthrough invasive fungal infections in high-risk patients receiving antifungal prophylaxis," *J Antimicrob Chemother*, vol. 71, no. 9, pp. 2634-41, Sep 2016, doi: 10.1093/jac/dkw199.
- [120] A. Saad *et al.*, "Hematopoietic cell transplant comorbidity index is predictive of survival after autologous hematopoietic cell transplantation in multiple myeloma," *Biol Blood Marrow Transplant*, vol. 20, no. 3, pp. 402-408 e1, Mar 2014, doi: 10.1016/j.bbmt.2013.12.557.
- [121] P. Ataca Atilla, S. M. Bakanay Ozturk, and T. Demirer, "How to manage poor mobilizers for high dose chemotherapy and autologous stem cell transplantation?," *Transfus Apher Sci*, vol. 56, no. 2, pp. 190-198, Apr 2017, doi: 10.1016/j.transci.2016.11.005.
- [122] P. Perseghin *et al.*, "Management of poor peripheral blood stem cell mobilization: incidence, predictive factors, alternative strategies and outcome. A retrospective analysis on 2177 patients from three major Italian institutions," *Transfus Apher Sci*, vol. 41, no. 1, pp. 33-7, Aug 2009, doi: 10.1016/j.transci.2009.05.011.
- [123] R. Moog, "Management strategies for poor peripheral blood stem cell mobilization," *Transfus Apher Sci*, vol. 38, no. 3, pp. 229-36, Jun 2008, doi: 10.1016/j.transci.2008.04.002.
- [124] H. Kato *et al.*, "Clinical impact and predisposing factors of delayed-onset neutropenia after autologous hematopoietic stem-cell transplantation for B-cell non-Hodgkin lymphoma: association with an incremental risk of infectious events," *Ann Oncol*, vol. 21, no. 8, pp. 1699-1705, Aug 2010, doi: 10.1093/annonc/mdq008.

Anhang

Chi-Quadrat Test (CQT)/Fischer-Exakt Test (FET):

Mit dem CQT /FET wurden signifikante Abweichungen zwischen beobachteter und erwarteter Häufigkeit nominaler Daten untersucht. Alle Risiken/Komplikationen waren dichotom (Ja/Nein) kategorisiert. Die beobachteten potenziellen Risikofaktoren hatten zwischen 2 und 6 mögliche Merkmalsausprägungen. Jeweils mit angegeben wurde das Zusammenhangsmaß als Phi oder Cramers-Phi. Mit (p) ist die Irrtumswahrscheinlichkeit abgekürzt und als asymptotischer und exakter Wert angegeben. Die exakte Irrtumswahrscheinlichkeit wurde zum Teil mit dem Fisher-Exakt Test bestimmt und zum Teil mit dessen Erweiterung, dem „Fisher-Freeman-Halton Test“ (df >1).

$\chi^2()$ = bezeichnet den Chi-Quadrat Wert der Testtabelle und „df“ die Freiheitsgrade.

Es wurden Vergleiche zwischen Gruppen durchgeführt-im Sinne: Faktor vorhanden Ja/Nein.

Ein Phi >0 ist als steigender Effekt zu werten. Ein Phi <0 ist im Vergleich als protektiver Effekt zu werten.

Tabelle 46 Konditionierung als Risikofaktor (CQT/FET)

Potentieller Risikofaktor Konditionierung	Risiko Vorhanden (Ja/Nein)	(p)	(p) Exakt	Phi	$\chi^2()$ =	df
BEAM	Viraler Infekt	2,4691E-17	2,729E-10	0,429963	71,7	1
	Bakterielle Pneumonie	0,000006	0,000846	0,229296	20,4	1
	Intensivaufenthalt	0,000128	0,001358	0,194424	14,6	1
	Diarrhoe	0,013473	0,017291	0,125447	6,1	1
RBEAM	Diarrhoe	0,001962	0,002361	0,157170	9,6	1
Melphalan 140	Viraler Infekt	0,000566	0,000420	-0,17502	11,9	1
	Intensivaufenthalt	0,018462	0,028938	-0,1196	5,551	1
CE <1500mg/m²	Diarrhoe	0,000545	0,000482	-0,17552	11,954	1

Tabelle 47 Grunderkrankung als Risikofaktor (CQT/FET)

Potentieller Risikofaktor Grunderkrankung	Risiko Vorhanden (Ja/Nein)	(p)	(p) Exakt	Phi	$\chi^2()$ =	df
Hodkin Lymphom	Viraler Infekt	0,000026	0,002867	0,213688	17,71	1
B-Non Hodkin Lymphom	Viraler Infekt	0,001102	0,005225	0,165662	10,648	1
T-NHL	Viraler Infekt	0,000283	0,010683	0,184325	13,1825	1
Multiples Myelom	Viraler Infekt	0,000004	0,000016	-0,23529	21,4817	1

Tabelle 48 Antibiotikaprophylaxe als Risikofaktor (CQT/FET)

Potentieller Risikofaktor	Risiko Vorhanden (Ja/Nein)	(p)	(p) Exakt	Phi	$\chi^2()$ =	df
Antibiotikaprophylaxe • erhalten • nicht erhalten	Bakteriämie	0,001072	0,001959	-0,173	10,699	1
	Bakteriämie G+/G-	6,4207E-7	0,000013	0,282630	28,51	2

Tabelle 49 CSF Präparat als Risikofaktor (CQT/FET)

Potentieller Risikofaktor	Risiko Vorhanden (Ja/Nein)	(p)	(p) Exakt	Phi	$\chi^2()$ =	df
CSF Gabe • keine Gabe • Pegfilgrastim 6mg • Filgrastim 30/48 • Lenograstim 34	Bakterielle Infektion	0,0124	0,011951	0,181	12,76	4
	FUO	0,0149	0,014294	0,178	12,34	4

Tabelle 50 Ausgewählte nicht signifikante Ergebnisse

Risiko	Risikofaktor	(p)	TEST	Weiteres
Gabe der Antibiotika-Prophylaxe	FUO	0,751248	χ^2	$\chi^2(2)=0,572038$
Gabe der Antibiotika-Prophylaxe	Exitus Letalis	0,7109	χ^2	$\chi^2(2)=0,068245$
Gabe einer Aciclovir-prophylaxe	VZV Infektion	0,602551	χ^2	$\chi^2(1)=0,845817$
Gabe einer Aciclovir-prophylaxe	HSV Infektion	0,754950	χ^2	$\chi^2(2)=0,097418$
Gabe einer PjP - Prophylaxe	PjP -Infektion	0,114158	χ^2	$\chi^2(1)=0,024277$
Infektion allgemein	Leukopeniedauer in Tagen	0,130892	MWU	U= 12149,5
	CD34+ Anzahl	0,149100	MWU	U=14355

Korrelationen

Zusammenhänge zwischen metrischen Daten wurden mittels Pearson oder Spearman Korrelation analysiert.

Alle dargestellten signifikanten Ergebnisse wurden mittels Pearson Korrelation ermittelt.

Tabelle 51 Lineare Abhängigkeit der Leukopeniedauer/Thrombopeniedauer (Pearson-Korrelation)

Risiko	Potentieller Risikofaktor	Asymptotische Signifikanz	Korrelationskoeffizient	N
Leukopeniedauer in Tagen	Transplantierte CD34+ Anzahl	0,037347	-0,110705	354
	Alter in Jahren bei ASCT	0,000873	-0,175904	355
	Anzahl an vorthera-pierten Rituximab Zyklen	0,000778	0,177321	356
Thrombopeniedauer in Tagen	Transplantierte CD34+ Anzahl	0,013694	-0,148508	275
	Anzahl an vorthera-pierten Rituximab Zyklen	6,8674E-9	0,339289	277

Gruppenvergleiche

Mit dem Mann-Whitney-U (MWU) Test und Kruskal-Wallis Test (KWT) wurden Gruppenvergleiche durchgeführt.

War das Ergebnis signifikant und es bestanden mehr als zwei Kategorien der unabhängigen Variable, wurde im zweiten Schritt ein Post-Hoc Test durchgeführt zum paarweisen Vergleich.

Mit MR ist der mittlere Rang der Teststatistik angegeben. Bei Dichotomen Merkmalen (Ja/Nein) ist ebenfalls der mittlere Rang „MRO“ bei Abhandensein des Merkmals angegeben.

Tabelle 52 Stomatitis-Grad als Risikofaktor (Gruppenvergleich)

Potentieller Risikofaktor	Risiko Vorhanden (Ja/Nein)	(p)	(p) Exakt	MR	MRO	Test
Stomatitis Grad <ul style="list-style-type: none"> • Keine Stomatitis • Stomatitisgrad 1-4 	Viraler Infekt	0,000265	0,000191	272,75	189,79	MWU
	Bakterielle Pneumonie	0,018843	0,014062	274,6	192,6	MWU
	Intensivaufenthalt	0,036895	0,036683	191,7	237,3	MWU
	Konditionierung	2,5011E-10		s.u.		KWT
	Grunderkrankung	9,742E-10		s.u.		KWT

Potentieller Risikofaktor	Risiko Vorhanden (Ja/Nein)	Test	r	Verteilung	Z	N	U
Stomatitis Grad <ul style="list-style-type: none"> • Keine Stomatitis • Stomatitisgrad 1-4 	Viraler Infekt	MWU	0,18	p>0,05	-3,647	388	2304,5
	Bakterielle Pneumonie	MWU	0,12	P<0,05	-2,348	388	984
	Intensivaufenthalt	MWU	0,11	P<0,05	-2,086	388	3342

Tabelle 53 Stomatitis-Grad abhängig von Grunderkrankung bzw. Konditionierung (Post-Hoc Test)

Grunderkrankung	N	Mittlerer Rang	Median
Hodkin Lymphom	12	293,42	3
B-NHL	42	264,02	3
T-NHL	9	264,28	2
Multiples Myelom	275	186,68	0
Keimzelltumor	50	142,83	0
Gesamt	388		

Konditionierung Präparat	N	Mittlerer Rang	Median
Melphalan 140 mg/m2	153	176,92	0
Melphalan 200 mg/m2	123	198,12	1
PEI	1	101,00	
BEAM	40	287,81	3
RBEAM	20	258,65	3
CE <1500mg/m2	28	143,18	0
CE 1500mg/m2	21	144,36	0
BOOST	2	101,00	0
Gesamt	388		

Tabelle 54 Virale Infektion als Risikofaktor im Mann-Whitney-U Test.

Risiko	Risikofaktor	(p)	(p) Exakt	MR	MRO	R	Verteilung
Virale Infektion	Anzahl an vortherapierten Zyklen	0,000835	0,000652	271,4	189,8	0,17	P<0,05 ¹
	Anzahl an vortherapierten Rituximab Zyklen	0,000001	0,000047	258	190,68	0,25	P<0,05 ²
	ISS Klassifikation	0,000393	0,000201	116,14	74,21	0,28	P<0,05 ³

¹ (Z -3,3408; n=388; U 2332,5)

² (Z --4,8269; n=388; U 2629)

³ (Z -3,5448; n=155; U 453)

Tabelle 55 Leukopeniedauer als Risikofaktor im Kruskal-Wallis Test

Risiko	Potentieller Risikofaktor	Asymptotische Signifikanz	h	Df	TEST
Leukopeniedauer in Tagen	Grunderkrankung	0,000412	20,423834	4	KWT
	Konditionierung	0,000080	28,361258	6	KWT

Risiko	Paarvergleich	(P)	R	TEST	Z	n
Leukopeniedauer in Tagen	MM-KZT	0,015476	0,18	DBF	-3,165602	299
	MM-BNHL	0,003674	0,20	DBF	3,562465	292
	Melphalan 140-RBEAM	0,000927	0,33	DBF	-4,150902	159
	Melphalan 200-RBEAM	0,028518	0,28	DBF	-3,285364	137

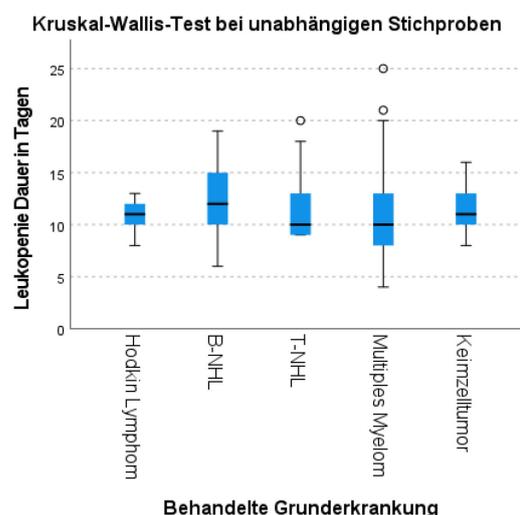
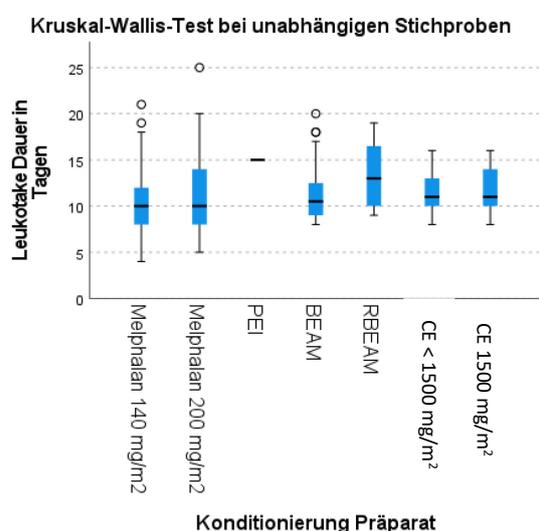


Abbildung 30 Leukopeniedauer in Abhängigkeit der Konditionierung/Grunderkrankung (KWT)

Tabelle 56 Leukopeniedauer in Abhängigkeit der Konditionierung/Grunderkrankung (Post-Hoc Test)

Konditionierung	Mittelwert	Median	MR
Melphalan 140	10,18	10	153,8
Melphalan 200	10,77	10	174,0
PEI			
BEAM	11,52	10,5	198,9
RBEAM	13,6	13	255,4
CE<1500	11,42	11	205,9
CE 1500	12	11	224,9

Grunderkrankung	Mittelwert	Median	MR
HL	10,91	11	194,2
B-NHL	12,59	12	227,8
T-NHL	11,89	10	191,06
MM	10,47	10	163,66
KZT	11,75	11	216,55

Tabelle 57 Leukopeniedauer in Abhängigkeit einer Leukopenie bei Aufnahme (MWU)

Potentieller Risikofaktor	Risiko Vorhanden (Ja/Nein)	(p)	(p) Exakt	MR	MR2	Median/0	R	u
Leukopeniedauer in Tagen	Bei Aufnahme leukopen	7,0457E-19	3,4361E-24	306,6	160,4	15/10	0,47*	1224,5

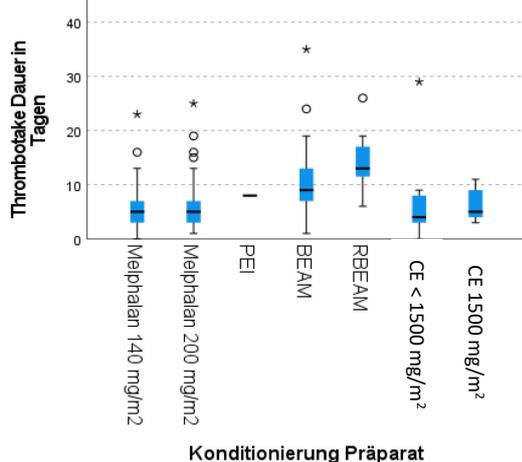
*Z (-8,874169); n (356)

Tabelle 58 Thrombopeniedauer als Risikofaktor im Kruskal-Wallis Test

Risiko	Potentieller Risikofaktor	(P)	h	df
Thrombopeniedauer in Tagen	Grunderkrankung	3,80E-9	45,092172	4
	Konditionierung	2,42E-8	46,439423	6

Risiko	Paarweise Vergleich	(p)	R	Z	n
Thrombopeniedauer in Tagen	MM-BNHL	1,22E-7	0,38	5,696470	224
	MM-TNHL	0,003924	0,25	3,545133	207
	KZT-BNHL	0,000649	0,52	3,994129	60
	KZT-TNHL	0,044197	0,43	2,846538	43
	Melphalan 140-Beam	0,000193	0,38	-4,496644	142
	Melphalan 140-RBEAM	0,000066	0,43	-4,719514	122
	Melphalan 200- BEAM	0,000040	0,44	-4,818514	120
	Melphalan 200- RBEAM	0,000020	0,50	-4,953921	100
	CEHC-RBEAM	0,002677	0,69	3,901458	32
	CEHC 1500- RBEAM	0,039274	0,65	3,194109	24

Kruskal-Wallis-Test bei unabhängigen Stichproben



Kruskal-Wallis-Test bei unabhängigen Stichproben

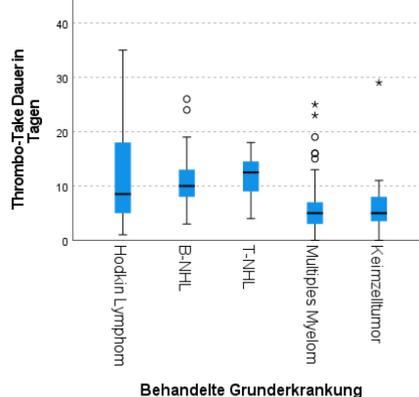


Abbildung 31 Thrombopeniedauer in Abhängigkeit der Konditionierung/Grunderkrankung (KWT)

Tabelle 59 Grunderkrankung bzw. Konditionierung abhängig der Thrombopeniedauer (Post-Hoc-Test)

Grunderkrankung	Mittelwert	Median	MR	Konditionierung	Mittelwert	Median	MR
HL	11,3	8,5	178,4	Melphalan 140	5,68	5	127,3
B-NHL	11,44	10	220,02	Melphalan 200	5,57	5	120,0
T-NHL	11,75	12,5	225,56	PEI			201,5
MM	5,63	5	123,76	BEAM	10,61	9	200,0
KZT	6,31	5	136,73	RBEAM	14,72	13	246,0
				CE<1500	6,33	4	130,4
				CE 1500	6,15	5	141,8

Tabelle 60 Thrombopeniedauer als Risikofaktor im Mann-Whitney-U Test

Potentieller Risikofaktor	Risiko Vorhanden (Ja/Nein)	(p)	(p) Exakt	MR	MRO	Median	Median 0	R
Thrombopenie-dauer in Tagen	Bakteriämie	0,026831	0,026535	162,73	134,27	7	5	0,133 ¹
	Bakterielle Pneumonie	0,009841	0,006753	230,1	137,3	18	5	0,16 ²
	Virale Infektion	0,000137	0,000060	218,07	134,790	9,5	5	0,229 ³

¹ Z (-2,213966) n(277) u(4221)

² Z (-2,581381) n(277) u(224,5)

³ Z (-3,812755) n(277) u(734)

Danksagung

Hiermit möchte ich mich bei allen Personen herzlich bedanken, die zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben.

Besonderer Dank gilt meinem Doktorvater Herr Prof. Dr. med. Marcus Hentrich, für die Überlassung des interessanten Themas, dem Vertrauen mir gegenüber, sowie der stets herzlichen Betreuung bei allen Fragen und Problemen, die während dieser Arbeit auftraten.

Auch meinen Betreuern im Klinikum Harlaching und Rotkreuzklinikum-München, Herr Dr. med. Xaver Schiel und PD Dr. med. Peter Bojko, danke ich für die hilfsbereite Zusammenarbeit und Betreuung und konstruktiven Anregungen.

Zuletzt möchte ich meiner Familie und Freunden für ihre Unterstützung meinen Dank aussprechen.

Affidavit

	LUDWIG- MAXIMILIANS- UNIVERSITÄT MÜNCHEN	Promotionsbüro Medizinische Fakultät		
Eidesstattliche Versicherung				

Abas, Jens

Name, Vorname

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

Infektiologische 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.

Ludwigsburg, 02.01.2024

Ort, Datum

Jens Abas

Unterschrift Doktorandin bzw. Doktorand