

Aus der Abteilung Hämatologie und Onkologie
(Prof. Dr. med. L. Trümper)
im Zentrum Innere Medizin
der Medizinischen Fakultät der Universität Göttingen

Infektiöse Komplikationen nach Hochdosischemotherapie mit
autologer peripherer Stammzelltransplantation
an der Klinik für Hämatologie und Onkologie
der Universitätsmedizin Göttingen

INAUGURAL – DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizinischen Fakultät der
Georg-August-Universität zu Göttingen

vorgelegt von

Klara Töpfer

aus

Leinefelde

Göttingen 2012

Dekan: Prof. Dr. rer. nat. H. K. Kroemer

I. Berichterstatter: Prof. Dr. med. L. Trümper

II. Berichterstatter: Prof. Dr. med., Dr. rer. nat. H. Eiffert

III. Berichterstatter: Prof. Dr. med. M. Oppermann

Tag der mündlichen Prüfung: 07. Mai 2013

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
1 EINLEITUNG	1
1.1 Entwicklung der autologen peripheren Stammzelltransplantation (PBSZT)	1
1.2 Prinzip der Hochdosischemotherapie mit autologer peripherer Stammzelltransplantation	2
1.2.1 Hochdosischemotherapie	2
1.2.2 Autologe periphere Stammzelltransplantation	2
1.3 Indikationen zur Hochdosischemotherapie mit autologer peripherer Stammzelltransplantation	4
1.4 Risiken und Komplikationen nach Hochdosischemotherapie mit autologer Stammzelltransplantation	6
1.4.1 Toxizität der Hochdosischemotherapie	6
1.4.2 Komplikationen während der Transfusion der peripheren Stammzellen	7
1.4.3 Infektiöse Komplikationen	7
1.5 Risikofaktoren für die Entwicklung infektiöser Komplikationen	8
1.6 Zielsetzung	9
2 PATIENTEN UND METHODEN	10
2.1 Studienablauf	10
2.2 Ein- und Ausschlusskriterien	10
2.3 Diagnostik der Infektionen	10
2.4 Medikamentöse Prophylaxe	13
2.5 Supportive Maßnahmen	13
2.6 Antiinfektive Therapie	14
2.7 Definitionen	15
2.8 Datenerhebung	16
2.9 Statistische Auswertung	17
3 ERGEBNISSE	18
3.1 Patientencharakteristika	18
3.2 Charakteristika der Hochdosischemotherapie	19
3.3 Charakteristika der autologen peripheren Stammzelltransplantation	20
3.4 Dauer der Leukopenie und Thrombopenie	21
3.5 Fieberereignisse	21

3.5.1	Fieberursachen	22
3.5.2	Erregerspektrum	23
3.6	Statistische Auswertung der Fieberereignisse	25
3.6.1	Fieber in Neutropenie	25
3.6.2	Auswertung anhand der Fieberursache	27
3.6.3	Auswertung anhand der Grunderkrankung	29
3.7	Therapieverlauf und Mortalität	33
4	DISKUSSION	34
4.1	Fieber in Neutropenie	34
4.2	Nicht-infektiöse Komplikationen	35
4.3	Infektiöse Komplikationen	37
4.4	Risikofaktoranalyse	39
4.4.1	Neutropenie als Risikofaktor	39
4.4.2	Alter als Risikofaktor	39
4.4.3	Grunderkrankung als Risikofaktor	40
4.4.4	Risikoevaluation für die Patientengruppe ‚Multiples Myelom‘	42
5	ZUSAMMENFASSUNG	44
6	ANHANG	46
6.1	Abkürzungsverzeichnis	46
6.2	Abbildungsverzeichnis	49
6.3	Tabellenverzeichnis	49
7	LITERATURVERZEICHNIS	50

1 EINLEITUNG

1.1 Entwicklung der autologen peripheren Stammzelltransplantation (PBSZT)

E. Thomas entwickelte 1959 das wegbereitende Verfahren für die Transplantation von Knochenmarkszellen. Er verwendete erstmals allogene Knochenmarkszellen zur Verminderung der Strahlenfolgen und Wiederherstellung der Hämatopoese bei Leukämiepatienten (Thomas et al. 1959).

In den siebziger Jahren gewann die Stammzelltransplantation als Therapiemöglichkeit hämatologischer Erkrankungen und solider Tumore an Bedeutung. Durch den Nachweis peripherer Stammzellen (Till und McCulloch 1961) und die Erkenntnis der Beschleunigung der hämatopoetischen Rekonstitution durch deren Gabe (Goldman et al. 1979) wurde das Verfahren der peripheren Stammzelltransplantation weiterentwickelt (Abrams et al. 1980, Abrams et al. 1981). Eine erstmalige komplette Rekonstitution der Hämatopoese nach einer Hochdosischemotherapie durch die Transplantation von autologen Stammzellen beschrieben Körbling und Kollegen 1986 (Körbling et al. 1986).

Heutzutage stellt das Verfahren der Hochdosischemotherapie mit nachfolgender autologer hämatopoetischer Stammzelltransplantation (HSCT) ein bewährtes Therapieverfahren für einige maligne Erkrankungen dar (Gratwohl et al. 2002, Urbano-Ispizua et al. 2002). Das verdeutlicht auch der Anstieg der Transplantationsaktivität im letzten Jahrzehnt, der in Tabelle 1 dargestellt ist:

	Anzahl autologer HSCT	Anzahl allogener HSCT
2009	16591	11442
2008	16028	10782
2005	15278	8890
2000	12732	6404
1999	12841	5879
1997	12199	4751

Tabelle 1: Anzahl der Ersttransplantationen autologer und allogener hämatopoetischer Stammzellen von 1997 bis 2009 (Baldomero et al. 2011, Gratwohl et al. 1999, Gratwohl et al. 2001, Gratwohl et al. 2002, Gratwohl et al. 2007)

1.2 Prinzip der Hochdosischemotherapie mit autologer peripherer Stammzelltransplantation

1.2.1 Hochdosischemotherapie

Die Hochdosischemotherapie ist eine dosisintensivierte Therapie, in deren Folge eine prolongierte Knochenmarkssuppression auftritt. Sie wird auch als Konditionierungstherapie bezeichnet und hat die Eradikation der malignen Grunderkrankung zum Ziel (Leger und Nevill 2004).

Die Grundlage der Hochdosischemotherapie bildet die Dosis-Wirkungsbeziehung für Chemotherapeutika (Baynes et al. 2000, Frei und Canellos 1980, Weißinger 1999). Sie beschreibt den Zusammenhang zwischen Therapieansprechen und steigender Dosis bzw. Dosisintensität. Dadurch kann das progressionsfreie Überleben und Gesamtüberleben bei Patienten mit Non-Hodgkin-Lymphom bzw. Multiplem Myelom nach erfolgreicher Hochdosischemotherapie und nachfolgender Stammzelltransplantation im Vergleich zur konventionellen Therapie verlängert werden (Attal et al. 1996, Philip et al. 1995). Es besteht aber nicht generell ein linearer Zusammenhang zwischen Therapieeffekt und Dosisintensivierung, da nicht alle Substanzen eine steile Dosis-Wirkungsbeziehung aufweisen und bedingt durch die Heterogenität der Tumormasse nicht immer eine gleichmäßige Sensitivität des Tumors vorliegt (Baynes et al. 2000, Frei und Canellos 1980, Wörmann 1998). Demnach eignen sich für die Hochdosischemotherapie vor allem Zytostatika mit bekannter steiler Dosis-Wirkungsbeziehung, deren primäre Dosislimitierung die Knochenmarkstoxizität ist (Baynes et al. 2000, Wörmann 1998). Durch die nachfolgende Stammzellgabe wird eine dauerhafte Rekonstitution der Hämatopoese erreicht und somit der dosislimitierenden hämatopoetischen Toxizität entgegengewirkt (Lamy et al. 1994, Nademanee et al. 1994, Siena et al. 1994).

1.2.2 Autologe periphere Stammzelltransplantation

Die hämatopoetische Stammzelltransplantation beschreibt das Verfahren der Infusion von Stammzellen des blutbildenden Systems, um das hämatopoetische System wiederherzustellen bzw. zu ersetzen (Ljungman et al. 2006). Als Stammzellquelle können das Knochenmark, peripheres Blut oder Nabelschnurblut dienen (Baynes et al. 2000).

Werden Stammzellen vom Patienten selbst entnommen, nennt man dies autologe Transplantation. Bei Gewinnung der Stammzellen von einem fremden Spender wird dieses Verfahren als allogene Transplantation bezeichnet. Die Wahl zwischen einer autologen oder allogenen Transplantation ist vor allem von der Grunderkrankung abhängig, aber auch vom Patientenalter und der Spenderverfügbarkeit (Leger und Nevill 2004).

Vor der Hochdosistherapie wird eine Induktionstherapie durchgeführt, mit dem Ziel, die Anzahl maligner Zellen zu reduzieren (Leger und Nevill 2004). Dazu erhalten die Patienten je nach Grunderkrankung und Therapieregime 2 bis 4 Zyklen einer konventionellen Chemotherapie. Diese Vortherapie kann den Stammzellgewinn qualitativ und quantitativ beeinflussen. Ein höherer Gewinn an Stammzellen ist bei Patienten ohne Knochenmarksbefall, ohne vorherige Strahlentherapie und mit weniger vorangegangenen Zyklen einer konventionell dosierten Chemotherapie beschrieben (Bensinger et al. 1995).

Früher erfolgte die Stammzellgewinnung durch Aspiration aus dem Knochenmark unter Vollnarkose, heute dient das periphere Blut als Entnahmekollektionsquelle (Gratwohl et al. 2002). Die Mobilisierung der Stammzellen aus dem Knochenmark in das periphere Blut wird durch Gabe einer Chemotherapie sowie anschließend eines Wachstumsfaktors wie z.B. G-CSF oder GM-CSF ermöglicht (Lamy et al. 1994, Pettengell et al. 1995, Sutherland et al. 1994). Auch die Erhöhung des zirkulierenden Zellpools durch den alleinigen Einsatz von Wachstumsfaktoren ist beschrieben (Sheridan et al. 1992). Neuere Studien bei Patienten mit Non-Hodgkin-Lymphom bzw. Multiplem Myelom zeigen, dass durch eine Kombination von G-CSF mit dem CXCR4-Chemokinrezeptor-Antagonist Plerixafor die Mobilisation von Stammzellen in das periphere Blut gesteigert werden kann und weniger Apheresen für die Gewinnung einer ausreichend hohen Stammzellzahl notwendig sind (DiPersio et al. 2009a, DiPersio et al. 2009b, Flomenberg et al. 2005).

Nach der Mobilisation werden die Stammzellen mittels Leukapherese aus dem peripheren Blut separiert sowie kollektioniert und nach Zugabe des Konservierungsmittels DMSO kryokonserviert bis zur intravenösen Reinfusion nach der Hochdosischemotherapie. Die Transfusion der Stammzellen erfolgt mit einem zeitlichen Abstand von 24 bis 48 Stunden zur Hochdosischemotherapie, um eine toxische Wirkung der Zytostatika auf das Transplantat zu vermeiden.

Für eine erfolgreiche hämatopoetische Rekonstitution ist die Anzahl reinfundierter CD34⁺-Stammzellen entscheidend (Kiss et al. 1997). Es werden dazu mindestens $2-2,5 \times 10^6$ CD34⁺-Zellen/ kg KG benötigt (Baynes et al. 2000, Bensinger et al. 1995, Weaver et al. 1997a).

Durch den Gebrauch von peripheren Stammzellen wird im Vergleich zur Transplantation von Knochenmarkszellen eine schnellere hämatopoetische Rekonstitution erreicht (Beyer et al. 1995, Chao et al. 1993, Mossad et al. 1996, Peters et al. 1993, Schmitz et al. 1996). Durch dieses Verfahren und durch die Verbesserung der Supportivtherapie benötigen die Patienten weniger Bluttransfusionen, es treten weniger Komplikationen wie z.B. Infektionen auf und die Hospitalisierungsdauer kann reduziert werden (Elias et al. 1992, Liberti et al. 1994,

Mossad et al. 1996, Peters et al. 1993, Schmitz et al. 1996). Die Transplantation peripherer Stammzellen und die dadurch schnellere Rekonstitution des hämatopoetischen Systems haben weiterhin auch zur Verringerung der therapiebedingten Mortalität beigetragen (Weaver et al. 1997b). Aufgrund dieser Erfolge wird die autologe Stammzelltransplantation immer besser toleriert und zunehmend auch bei älteren Patienten eingesetzt (Leger et al. 2000).

1.3 Indikationen zur Hochdosismotherapie mit autologer peripherer Stammzelltransplantation

In den letzten Jahren stieg die Transplantationsaktivität an und neue Indikationen haben sich für den Einsatz der autologen Stammzelltransplantation z.B. im Bereich der Behandlung von Autoimmunerkrankungen herausgebildet, während andererseits alternative Therapien etablierte Indikationen verdrängten. Ein Beispiel dafür ist die Behandlung der CML, welche heutzutage primär mit Tyrosinkinaseinhibitoren therapiert wird und bei Imatinibresistenz oder nach Versagen der Erstlinientherapie eine Indikation für eine allogene Stammzelltransplantation darstellt (Baldomero et al. 2011, Burchert und Neubauer 2011, Gratwohl et al. 2002, Ljungman et al. 2006).

Entsprechend dem Report der European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) gilt die Hochdosismotherapie mit autologer Stammzelltransplantation für folgende Indikationen als Standardbehandlung bzw. klinische Option (Ljungman et al. 2006):

Erkrankung	Remissionsstatus	Empfehlung
AML	CR1 (low risk) CR1 (intermediate/high risk) CR2 M3 molecular CR 2	klinische Option Standardbehandlung Standardbehandlung Standardbehandlung
MDS	RA, RAEB, RAEBt, sAML in CR1 oder CR2	klinische Option
CLL (geringes Risiko)		klinische Option
Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom	CR1 chemosensitives Rezidiv, ≥CR2	klinische Option Standardbehandlung
Mantelzelllymphom	CR1, chemosensitives Rezidiv, ≥CR2	Standardbehandlung
Lymphoblastisches Lymphom und Burkitt-	CR1 chemosensitives Rezidiv,	klinische Option Standardbehandlung

Lymphom	≥CR2	
Follikuläres B-Zell-Lymphom	CR1 chemosensitives Rezidiv, ≥CR2	klinische Option Standardbehandlung
T-Zell-Lymphom	CR1 chemosensitives Rezidiv, ≥CR2	klinische Option klinische Option
Hodgkin-Lymphom	chemosensitives Rezidiv, ≥CR2 refraktär	Standardbehandlung klinische Option
Multiples Myelom		Standardbehandlung
Keimzelltumor	sensitives Rezidiv refraktär	Standardbehandlung klinische Option

Tabelle 2: Indikationen zur autologen Stammzelltransplantation adaptiert nach Ljungman et al. 2006, S.440-441

Eine klinische Option stellt die autologe Stammzelltransplantation auch bei der AL-Amyloidose, Immundefizienz, Sklerodermie, Rheumatoiden Arthritis, Multiplen Sklerose sowie beim Systemischen Lupus erythematoses und Morbus Crohn dar.

Die Transplantation autologer Stammzellen nahm in den Jahren 2004 bis 2009 vor allem bei lymphoproliferativen Erkrankungen, Plasmazell-Erkrankungen, Morbus Hodgkin, Non-Hodgkin-Lymphomen und Autoimmunerkrankungen zu (Baldomero et al. 2011).

1.4 Risiken und Komplikationen nach Hochdosischemotherapie mit autologer Stammzelltransplantation

1.4.1 Toxizität der Hochdosischemotherapie

Je nach Therapieprotokoll treten unterschiedliche Nebenwirkungen auf, die vor allem die schnell proliferierenden Gewebe betreffen und einen limitierenden Faktor für den Einsatz des jeweiligen Chemotherapeutikums darstellen.

Die wichtigsten limitierenden Organtoxizitäten sind in der folgenden Tabelle zusammengefasst (Wörmann 1998):

Chemotherapeutikum	Toxizität betreffendes Organ
Carboplatin	Leber, Niere
Cyclophosphamid	Herz
Etoposid	Gastrointestinaltrakt
Ifosfamid	Niere
Melphalan	Gastrointestinaltrakt, Leber
Thiotepa	Gastrointestinaltrakt, ZNS

Tabelle 3: Organtoxizitäten einiger Zytostatika nach Wörmann 1998, S.1116

Wichtige akute Komplikationen in den ersten Tagen während und nach Therapie sind von Link und Kollegen anhand der verschiedenen Lokalisationen beschrieben worden (Link et al. 1997). Einige sind im Folgenden dargestellt:

- Knochenmark: Panzytopenie (Neutropenie, Lymphopenie, Anämie und Thrombozytopenie) mit Infektionen, Sepsis und Blutungen
- Oronasopharynx: Stomatitis, Parotitis, Sinusitis
- Haut: Erythem, Desquamation, Alopezie, Pigmentierungen
- Gastrointestinaltrakt: Gastroenteritis, Ösophagitis, Kolitis, Ulzera, Ileus, Störungen des Flüssigkeits- und Elektrolythaushaltes
- Lunge: Pneumonie, obstruktive Bronchiolitis, diffuse alveoläre Blutungen, ARDS, Lungenfibrose
- Urogenitaltrakt: hämorrhagische Zystitis, akute Tubulusnekrose, Nierenversagen
- Herz-Kreislaufsystem: akuter Myokardinfarkt, Herzrhythmusstörungen, kardiogener Schock, Herzinsuffizienz, Kardiomyopathie, Perikarderguss
- Leber: Gerinnungsstörungen, Cholestase, Hepatitis, Leberzellnekrose, Leberverschlusskrankheit
- ZNS: Hirnödem, Krämpfe, psychische Veränderung.

Im Rahmen der Spättoxizität können Patienten u.a. hormonelle Störungen wie z.B. Schilddrüsenfunktionsstörungen oder eine Gonadeninsuffizienz entwickeln. Des Weiteren besitzen Patienten nach einer Hochdosischemotherapie mit autologer Stammzelltransplantation ein signifikant höheres Risiko für die Entwicklung von sekundären Malignomen (9-11% in 15 Jahren) und kardialen Erkrankungen (Forrest et al. 2003, Lavoie et al. 2005). Die Spätfolgen erlangen durch eine Zunahme des progressionsfreien und Gesamtüberlebens im Rahmen der Lebensqualität zunehmend an Bedeutung.

1.4.2 Komplikationen während der Transfusion der peripheren Stammzellen

Während der Transplantation der kryokonservierten Stammzellen können als Reaktion auf das Konservierungsmittel DMSO Fieber, Flush, abdominelle Krämpfe mit Diarrhoe, Dyspnoe, Hypertension und Herzrhythmusstörungen auftreten (Baynes et al. 2000, Davis et al. 1990). Weiterhin kann der Geruch und Geschmack des Konservierungsmittels Übelkeit und Erbrechen hervorrufen (Stroncek et al. 1991).

1.4.3 Infektiöse Komplikationen

Infektiöse Komplikationen treten bei 60 bis 100% der Patienten auf, die eine Hochdosischemotherapie mit nachfolgender autologer Stammzelltransplantation erhalten (Bertz et al. 2003). Sie stellen eine der Hauptursachen für die therapieassoziierte Mortalität dar (Weaver et al. 1997b). Dabei liegt die infektionsbedingte Mortalität bei 0-4% (Gil et al. 2007, Kolbe et al. 1997, Offidani et al. 1999, Reich et al. 2001).

Fieber ist häufig das erste und einzige Zeichen einer Infektion und ein klinischer bzw. mikrobiologischer Infektionsnachweis gelingt nur bei etwa der Hälfte der neutropenen Patienten (Gil et al. 2007, Kolbe et al. 1997, Link et al. 2003). Als bevorzugte Infektlokalisationen gelten Haut und Schleimhaut, Respirations- und Gastrointestinaltrakt sowie Knochenmarkaspirations- und Kathetereinstichstellen (Hughes et al. 2002).

Das nachgewiesene Erregerspektrum hat sich seit den achtziger Jahren von den gramnegativen zu den grampositiven Keimen verschoben (Viscoli et al. 2005, Zinner 1999). Als Hauptursache dafür gelten die Mukositis, die zunehmende Verwendung von zentralen Venenkathetern und eine Infektionsprophylaxe mit Fluorchinolonen (Seifert et al. 2003, Viscoli et al. 2005, Zinner 1999).

Trotz des häufigen Fehlens von typischen Infektionssymptomen während der Neutropenie ist ein rascher Übergang in einen septischen Schock bis hin zum Tod möglich (Buchheidt et al. 2003, Hughes et al. 2002). Vor allem die gramnegative Sepsis ist aufgrund ihrer hohen Mortalitätsrate eine gefürchtete Komplikation. Deshalb ist neben dem sofortigen Ergreifen

diagnostischer Maßnahmen zur Lokalisierung des Infektionsfokus die Einleitung einer empirischen Therapie notwendig, um bei eingeschränkter Immunabwehr der Patienten einen fulminanten Verlauf zu vermeiden (Link et al. 2003).

1.5 Risikofaktoren für die Entwicklung infektiöser Komplikationen

Patienten, die eine Hochdosismethotherapie mit autologer PBSZT erhalten, stellen ein äußerst heterogenes Kollektiv dar und besitzen in Abhängigkeit von Grunderkrankung, Immundefiziten, Remissionsstatus und der Vorbehandlung möglicherweise eine unterschiedlich hohe Infektanfälligkeit (Auner et al. 2002, Bertz et al. 2003).

Verschiedene Risikofaktoren, die für die Entwicklung einer Infektion prädisponieren, sind beschrieben. Die prolongierte Neutropenie stellt dabei den wichtigsten Risikofaktor dar (Auner et al. 2005, Gil et al. 2007, Mossad et al. 1996, Offidani et al. 1999, Seropian et al. 1999). Die Inzidenz von Infektionen korreliert direkt linear mit der Neutropeniedauer und auch der Schweregrad der Neutropenie spielt eine wichtige Rolle (Mossad et al. 1996, Offidani et al. 1999). Neben quantitativen Veränderungen in der Neutrophilenzahl steigern auch Abnormalitäten in der Phagozytenfunktion und andere Defizite in der Immunabwehr z.B. die humorale Defizienz bei Multiplem Myelom und Lymphomen das Infektionsrisiko (Hughes et al. 2002).

Ein weiterer Faktor, der zu einer erhöhten Infektanfälligkeit führt, ist die Beschädigung der Integrität von Haut und Schleimhaut des Oropharynx und Gastrointestinaltraktes im Rahmen einer Mukositis (Link et al. 2003), da dadurch das Eindringen von Infektionserregern erleichtert wird (Blijlevens et al. 2002, Ruescher et al. 1998, Viscoli et al. 2005). Ebenso stellen zentrale Venenkatheter oder andere invasive diagnostische und therapeutische Verfahren eine zusätzliche Eintrittspforte vor allem für grampositive Infektionserreger dar (Aksu et al. 2001, Fätkenheuer et al. 2003, Groeger et al. 1993, Seifert et al. 2003).

Weitere in der Literatur beschriebene Risikofaktoren für die Entwicklung von Infektionen nach HSCT sind das Alter (> 60 Jahre), der Allgemeinzustand und Komorbiditäten wie z.B. Lungen-, Herzkrankheiten und Diabetes mellitus. Auch die Intensität und Art der Vortherapie, schwere Infektionen oder Neutropenien in der Vorgeschichte und ein T-Zell-deplemiertes Transplantat stellen weitere Einflussfaktoren dar (Bertz et al. 2003).

Ob die Transfusion einer geringeren Anzahl an CD34⁺-Zellen zur Erhöhung des Infektionsrisikos führt, ist nicht eindeutig geklärt (Auner et al. 2005, Kiss et al. 1997, Scheid et al. 1999).

1.6 Zielsetzung

Das Ziel der vorliegenden Arbeit ist die retrospektive Analyse der Art und Inzidenz von Komplikationen nach PBSZT des Bereiches Stammzelltransplantation der Klinik für Hämatologie und Onkologie der Universitätsmedizin Göttingen. Insbesondere sollen die infektiösen Komplikationen und relevante Risikofaktoren für deren Entstehung untersucht werden.

2 PATIENTEN UND METHODEN

2.1 Studienablauf

In die Auswertung der vorliegenden Arbeit wurden zur retrospektiven Datenanalyse alle Patienten einbezogen, bei denen im Zeitraum von 2005 bis 2008 eine Hochdosischemotherapie mit autologer Stammzelltransplantation an der Universitätsmedizin Göttingen durchgeführt wurde. Der Beobachtungszeitraum umfasste den Tag der stationären Aufnahme bis zum Tag der Entlassung nach durchgeführter Stammzelltransplantation.

Die Patientendaten wurden anhand zuvor festgelegter Kriterien dokumentiert und anschließend in anonymisierter Form analysiert.

2.2 Ein- und Ausschlusskriterien

In die Auswertung eingeschlossen wurden alle Patienten mit maligner Grunderkrankung, bei denen im oben genannten Zeitraum eine Hochdosischemotherapie mit anschließender autologer Stammzelltransplantation erfolgte. Jede Hochdosischemotherapie mit nachfolgender Stammzelltransplantation wurde als 1 Therapiezyklus betrachtet. Insgesamt wurden 197 Therapiezyklen von 157 Patienten analysiert.

Nicht in der Analyse berücksichtigt wurden Patienten mit unvollständig auswertbaren Daten. Dies führte zum Ausschluss von 8 Therapiezyklen bei 8 Patienten.

2.3 Diagnostik der Infektionen

Die Patientenbetreuung und das Management von infektiösen Komplikationen erfolgte anhand der Leitlinien der Arbeitsgemeinschaft Infektionen in der Hämatologie und Onkologie (AGIHO) der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO) sowie abteilungsinterner Empfehlungen (Bertz et al. 2003, Buchheidt et al. 2003, Link et al. 2003).

Zum Ausschluss von Infektionen beinhaltete die Voruntersuchung für die stationäre Aufnahme eine ausführliche Anamnese und eine komplette klinische Untersuchung im Abstand von weniger als 8 Wochen zur geplanten Hochdosischemotherapie. Neben der Erhebung des Zahnstatus wurde auch eine Röntgenaufnahme der Nasennebenhöhlen angefertigt, um potentielle Infektfoki zu entdecken und sie vor Therapiebeginn zu sanieren. Bei einem pathologischen Befund des Röntgens der Nasennebenhöhlen erfolgte eine HNO-ärztliche Vorstellung.

Folgende Blutwerte wurden mit einem Abstand von 4 bis 6 Wochen zur Hochdosischemotherapie überprüft: Na, K, Ca, Mg, Kreatinin, Kreatinin-Clearance, Harnstoff-N, ALT, AST, AP, GGT, CHE, LDH, TSH, fT3, Quick, PTT, Fibrinogen, AT III,

Serum-Immunglobuline quantitativ, Blutbild, Differentialblutbild. Ebenso erfolgten serologische Tests mit einem Abstand von weniger als 8 Wochen zur Hochdosischemotherapie (HSV, VZV, EBV, CMV, HAV, HBV, HCV, HIV 1 und 2, TPHA, Toxoplasmose, Chlamydien, Mykoplasmen, Candida, Aspergillus). Weitere Untersuchungen des Herzens (EKG, Echokardiographie, bei entsprechender Klinik weiterführende Diagnostik) und der Lunge (Röntgen des Thorax in 2 Ebenen, Lungenfunktion mit CO-Diffusion) wurden veranlasst.

Während der Therapie erfolgten täglich eine klinische Untersuchung, eine dreimalige Messung der Körpertemperatur, des Blutdrucks, des Pulses und des Körpergewichts. Mindestens an jedem zweiten Tag wurde die Einstichstelle des zentralen Venenkatheters inspiziert. Weiterhin wurde mindestens zweimal wöchentlich unabhängig von einer bestehenden Symptomatik Blut zur Blutbild- und Toxizitätskontrolle entnommen. Dabei wurden bestimmt: Blutbild mit Differentialblutbild, ALT, AST, GGT, AP, LDH, Bilirubin, Glucose, Kreatinin, Harnsäure, Harnstoff-N, Na, K, Quick/INR, CRP. Außerdem wurde bei Patienten, die ein Aminoglykosid erhielten, der Plasmaspiegel kontrolliert.

Beim Auftreten von Fieber erfolgte zusätzlich zur Kontrolle des Blutdrucks und der Vitalparameter eine ausführliche körperliche Untersuchung mit besonderem Augenmerk auf häufige Infektlokalisationen wie Haut und Schleimhaut, Nasennebenhöhlen, Respirations- und Urogenitaltrakt, Abdomen, perianale Region und Punktionsstellen zentraler, peripherer und anderer Zugänge. Bei Fieberpersistenz wurde dies täglich wiederholt.

Weiterhin erfolgte die Entnahme von mindestens 2 separaten peripheren venösen Blutkulturen (aerob/ anaerob) direkt nach dem Auftreten von Fieber zur mikrobiologischen Untersuchung. Beim Vorhandensein eines zentralen Venenkatheters wurde eine dritte Blutkultur aus diesem entnommen und entsprechende Sensibilitätstestungen für die verwendeten Antibiotika veranlasst.

Weitere Untersuchungen wurden bei entsprechender Symptomatik eingeleitet. Röntgenaufnahmen des Thorax in 2 Ebenen wurden zum Nachweis eines pulmonalen Infiltrates angefertigt. Zur weiteren Abklärung einer Pneumonie oder bei anhaltenden Temperaturen und fehlendem Infektherd wurde ein CT des Thorax angeordnet. Bei abdominalen Beschwerden wurde eine Sonographie und ggf. ein CT des Abdomens veranlasst. Weiterhin erfolgte die mikrobiologische Untersuchung der Stuhlkultur inklusive des Nachweises von Clostridium-difficile-Toxin bei Diarrhoe und/ oder abdominalen Symptomen sowie die serologische Untersuchung auf Candida- und Aspergillusantigen bei Verdacht auf eine mykotische Infektion.

Im Falle eines fehlenden Therapieansprechens oder bei klinischer Verschlechterung erfolgte eine Wiederholung der Prozeduren bzw. eine weitere Ausweitung der diagnostischen Maßnahmen.

Je nach Indikationsstellung wurden folgende Materialien mikrobiologisch untersucht: Wund-, Perianalabstrich, Sputum, Tracheal-, Bronchialsekret, bronchoalveoläre Lavage, Liquorpunktat, Urin, Venenkatheterspitze. Zur Sicherung der diagnostischen Relevanz der mikrobiologischen Befunde wurden folgende Kriterien verwendet (Link et al. 2003, Link et al. 2006):

- Koagulasenegative Staphylokokken und *Corynebacterium* spp. müssen aus mindestens zwei separaten Blutkulturen nachgewiesen werden.
- Bezüglich der Lungeninfiltrate gilt der Nachweis pathogener Erreger aus der Blutkultur und bronchoalveolären Lavage als zuverlässig, während Rachenabstriche, Sputum, Speichel und Mundspülflüssigkeit nur relevant sind im Fall obligat pathogener Erreger bei zeitlicher Korrelation mit dem Auftreten der Lungeninfiltrate. Im Einzelnen gelten Lungeninfiltrate als mikrobiologisch gesichert beim Nachweis folgender Erreger: gramnegative Aerobier, Pneumokokken und vergrünende Streptokokken aus der Blutkultur, *Mycobacterium tuberculosis*, *Aspergillus* spp., *Pneumocystis jirovecii* aus Material der Bronchoskopie oder Sputum, CMV aus einer Schnellkultur, jeglicher Keimnachweis aus einem Biopsiematerial und Legionellen-Antigen im Urin. Einen Hinweis auf eine invasive *Aspergillus*-Infektion liefert das *Aspergillus*-Galactomannan-Antigen aus dem Blut.

Folgende mikrobiologische Befunde sind ohne Relevanz in Bezug auf Lungeninfiltrate: Enterokokken aus Blutkulturen, Abstrichen, Sputum oder einer bronchoalveolären Lavage; koagulase-negative Staphylokokken oder *Corynebacterium* spp.; *Candida* spp. aus Abstrichen, Saliva, Sputum, Trachealsekret oder BAL; Keimnachweise aus Überwachungs-, Stuhl- und Urinkulturen.

- Im Falle gastrointestinaler Infektionen gilt *Clostridium difficile* mit Nachweis des Toxins aus der Stuhlprobe als Erregernachweis, während andere potentielle Erreger mindestens in zwei aufeinander folgenden Stuhlproben nachgewiesen werden müssen. Der Nachweis in der Stuhlprobe erfolgt mittels Enzymimmuno- oder Antigen-Assay für *Clostridium difficile* und das Toxin (Freifeld et al. 2011).
- Als katheterassoziierte Infektion gilt eine positive Blutkultur in Verbindung mit dem Nachweis des gleichen Erregers aus dem entfernten Kathetermaterial oder im Abstrich der Kathetereinstichstelle.

- Bei Harnwegsinfektionen müssen die Erreger in einer signifikanten Zahl nachgewiesen werden.
- Bei Wundinfektionen muss der Erregernachweis aus einem Abstrich oder Punktionsmaterial erfolgen.

2.4 Medikamentöse Prophylaxe

Mit dem Start der Konditionierungstherapie wurde zur Prophylaxe einer Pneumocystis-jirovecii -Pneumonie Trimethoprim-Sulfamethoxazol (2x960mg 2x/Woche p.o.) bis 30 Tage nach erfolgter hämatopoetischer Rekonstitution gegeben. Bei Allergien oder bei Kontraindikation wurde alternativ mit Pentacarinat inhaliert (Aufsättigung 3 Tage je 300mg, dann alle 4 Wochen 1x300mg). Die antivirale Prophylaxe erfolgte mittels Aciclovir (3x400mg/d p.o.) bis Tag +30 bei HSV-seropositiven Patienten. Lokal wurde eine antimykotische Prophylaxe mit Amphomoronal-Suspension (4x2 Pipetten) bis zum Engraftment durchgeführt. 32 Patienten erhielten eine antibiotische Prophylaxe mit Ciprofloxacin (2x250-500mg/d p.o.). Weiterhin bekamen die Patienten hämatopoetische Wachstumsfaktoren (1x/d s.c.) injiziert ab Tag +5 bis zum Anstieg der Leukozyten >1000/ μ l oder als einmalige Gabe in pegylierter Form nach der Stammzelltransplantation.

Als antiemetische Prophylaxe erhielten die Patienten Odansetron. Eine Erweiterung der antiemetischen Therapie erfolgte je nach Schweregrad der Übelkeit und des Erbrechens mit den Präparaten Metoclopramid, Aprepitant, Dimenhydrinat, Alizaprid und Dexamethason.

2.5 Supportive Maßnahmen

Supportiv wurden intensivierete krankenhaushygienische Maßnahmen während des Aufenthaltes durchgeführt. Bei Aufnahme erfolgte die Unterbringung auf einer spezialisierten Transplantationsstation in einem Ein- oder Zweibettzimmer mit einem speziellen Luftüberdrucksystem mit HEPA-Filter und eigener sanitärer Anlage. Die Patienten wurden ab dem Zeitpunkt der Stammzelltransplantation umkehrisoliert. Vor Betreten des Patientenzimmers durch Personal bzw. Angehörige waren in der Schleuse Kittel und Mundschutz überzuziehen und die Hände vor und nach Patientenkontakt sorgfältig zu desinfizieren. Auch von Seiten des Patienten wurde auf eine gründliche Körperhygiene und Schleimhautpflege geachtet.

Als weitere supportive Maßnahme wurden Blutkonzentrate verabreicht. Die Substitution von bestrahlten, CMV-negativen Thrombozytenkonzentraten erfolgte bei einer Thrombozytenzahl <10000/ μ l bei fehlenden Blutungszeichen. Bestrahlte, CMV-negative Erythrozytenkonzentrate wurden bei asymptomatischen Patienten ab einem Hb <8g/dl

gegeben. In Abhängigkeit vom klinischen Zustand, Blutungszeichen und Begleiterkrankungen des Patienten erfolgte eine frühzeitigere Gabe.

2.6 Antiinfektive Therapie

Beim Vorliegen von Infektionszeichen bei fehlendem Infektfokus wurde empirisch eine antibiotische Therapie nach vorheriger Abnahme von Blutkulturen eingeleitet.

Die initiale Therapie erfolgte mit einem β -Laktam-Antibiotikum plus β -Laktamase-Inhibitor (Tazobactam plus Piperacillin 3x4,5g/d i.v.). Alternativ wurde als Erstlinientherapie z.B. bei Penicillinallergie ein Carbapenem (Meropenem 3x1g/d i.v., Imipenem 4x0,5g/d i.v. oder 3x1g/d) oder Cephalosporin der 3. oder 4. Generation (Ceftazidim 3x2g) verabreicht.

Bei fehlender Entfieberung und ohne Erregernachweis begann die Modifizierung der Therapie nach 72 bis 96 Stunden in Abhängigkeit vom klinischen Status. Als Zweitlinientherapie wurde in der Regel ein Carbapenem (Meropenem 3x1g/d i.v.) gegeben sowie ein Glykopeptid (Vancomycin 2x1g i.v.) ergänzt bei Verdacht auf einen grampositiven Infektionserreger. Bei Erregernachweis wurde unter Berücksichtigung der klinischen Symptomatik und der Resistenztestungen die antibiotische Behandlung ggf. modifiziert. Die Aminoglykoside wurden unter Spiegelkontrolle verabreicht.

Nach weiteren 72 Stunden ohne Entfieberung erfolgte ein Antibiosewechsel ggf. auf Ciprofloxacin (2x400mg i.v. oder 2x500mg p.o.) plus Clindamycin (3x600mg i.v.) oder Vancomycin (2x1g i.v.) und die Ergänzung um ein Antimykotikum (siehe unten), insofern dies bis dahin noch nicht verabreicht wurde. Die antibiotische Therapie wurde nach Entfieberung und Regeneration für 2 Tage und bei Entfieberung ohne Regeneration für 5 bis 7 Tage weitergeführt.

Bei Patienten, die einen radiologischen Hinweis für eine Pneumonie hatten, wurde das therapeutische Regime nach entsprechender Klinik um ein systemisch wirksames Antimykotikum ergänzt, wobei Voriconazol (2x4mg/kg KG i.v. oder 2x200mg p.o., ggf. loading dose 2x6mg/kg i.v. bzw. 2x400mg p.o.), Caspofungin (1x50mg/d i.v., ggf. loading dose 70mg/d i.v.) oder liposomales Amphotericin B (3mg/kg KG i.v.) bzw. Ampho B-Lipidkomplex (5mg/kg KG i.v.) eingesetzt wurden. Die antimykotische Therapie wurde mindestens 10 Tage und bis zur Regeneration bzw. bis zur vollständigen Rückbildung der Infektionsherde beibehalten.

Im Falle einer katheterassoziierten Infektion wurde der Katheter in Abhängigkeit von den klinischen Symptomen entfernt. Eine sofortige Entfernung war beim Nachweis von Staphylococcus aureus, Mykobakterien, Bazillusarten, Pilzen oder einer Tunnelinfektion notwendig.

Bei Vorhandensein eines klinischen oder mikrobiologischen Nachweises einer viralen Infektion wurde hochdosiertes Aciclovir beim Nachweis von HSV oder VZV bzw. Ganciclovir beim CMV-Nachweis gegeben.

2.7 Definitionen

Den Definitionen für die infektiösen Ereignisse liegen die Leitlinien der Konsensuskonferenz der Immuncompromised Host Society und der Infectious Diseases Society of America zugrunde sowie Empfehlungen der Arbeitsgemeinschaft Infektionen in der Hämatologie und Onkologie (AGIHO) der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO) (Bertz et al. 2003, Hughes et al. 2002, Link et al. 2003).

- Fieber: einmalig gemessene orale Temperatur $\geq 38,3$ °C oder $\geq 38,0$ °C für eine Stunde persistierend oder $\geq 38,0$ °C zweimal innerhalb von 12 Stunden.
Das Fieber wurde als ein Ereignis (Fieberepisode) dokumentiert, wenn innerhalb der ersten 7 Tage nach Entfieberung der Patient erneut aufgefiebert hat.
- Neutropenie: Zahl der neutrophilen Granulozyten (Segment- und Stabkernige) $< 500/\mu\text{l}$ oder $< 1000/\mu\text{l}$ mit zu erwartendem Abfall $< 500/\mu\text{l}$ in den nächsten 48 Stunden. Beim Fehlen eines Differentialblutbildes gilt alternativ eine Leukozytenzahl von $< 1000/\mu\text{l}$.
- Thrombopenie: verminderte Zahl an Thrombozyten. Die Dokumentation erfolgte ab einer Thrombopenie Grad 3 nach den Common Toxicity Criteria for Adverse Events (CTCAE), dies entspricht einer Thrombozytenzahl $< 50 \times 10^9/\text{l}$.
- Engraftment: Zahl der Leukozyten $\geq 1000/\mu\text{l}$ an mindestens 2 konsekutiven Tagen.
- Response: Entfieberung ohne Bedarf einer weiteren Antibiotikatherapie 7 Tage nach Therapieende bei FUO sowie die Rückbildung der Befunde bei nachgewiesener Infektion (nach Link et al. 1994).
- Non-Response: Notwendigkeit zum Antibiosewechsel oder erneutes Fieber innerhalb von 7 Tagen nach Beendigung der Therapie (nach Link et al. 1994).
- Fieber unklarer Genese (fever of unknown origin, FUO): neu aufgetretenes Fieber ohne klinischen oder mikrobiologischen Nachweis einer Infektion.
- Klinisch dokumentierte Infektion (clinical documented infection, CDI): Fieber mit diagnostisch eindeutig gesichertem Infektionsbefund ohne Nachweis eines zugrunde liegenden 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.

Die Klassifikation der akuten Nebenwirkungen Diarrhoe und Mukositis erfolgte in Anlehnung an die Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) des National Cancer Institutes Version 3.0 2003 nach folgenden Kriterien:

- | | | |
|--------------|---------------------------|---|
| - Diarrhoe: | Grad 0 | keine Diarrhoe |
| | Grad 1 = gering/leicht | gering vermehrt, 2-3 Stühle/d |
| | Grad 2 = mäßig/deutlich | mäßig vermehrt, 4-5 Stühle/d oder nächtliche Stühle oder mäßige Krämpfe |
| | Grad 3 = stark/ausgeprägt | stark vermehrt, 7-9 Stühle/d oder Inkontinenz oder schwere Krämpfe |
| | Grad 4 = lebensbedrohlich | >10 Stühle/d oder blutige Diarrhoe |
| - Mukositis: | Grad 0 | normale Schleimhäute |
| | Grad 1 = gering/leicht | geringes Erythem, Beläge oder geringe Schmerzen |
| | Grad 2 = mäßig/deutlich | schmerzhafte fleckige Mukositis, blutige Beläge, milde Analgetika |
| | Grad 3 = stark/ausgeprägt | konfluierende fibrinöse Mukositis, starke Schmerzen, starke Analgetika |
| | Grad 4 = lebensbedrohlich | tiefe Ulzera, Hämorrhagie, PEG/parenterale Ernährung. |

2.8 Datenerhebung

Die Datenerhebung erfolgte anonymisiert anhand zuvor definierter Kriterien in tabellarischer Form. Die Dokumentation erfasste:

- Alter, Geschlecht
- Beginn und Ende der Hospitalisierung
- Transplantationsdatum
- Grunderkrankung, Nebenerkrankungen
- Therapieschema der Hochdosischemotherapie
- Erst- oder Folgetransplantation
- Gabe von Wachstumsfaktoren, Erythrozyten- und Thrombozytenkonzentraten
- Fieberbeginn, -ende
- Fieberursache
- Leukopeniebeginn, -ende, Anzahl der Leukozyten am 1. Fiebertag
- prophylaktische Therapie

- antibiotische, antifungale und antivirale Therapie: Medikation, Therapiebeginn, -ende und -dauer
- Ergebnisse mikrobiologischer Untersuchungen: Blut-, Urin- und Stuhlkulturen, einschließlich Sensibilitäts- und Resistenztestungen
- Ergebnisse bildgebender Verfahren: Ultraschall, Röntgen, CT, MRT
- Toxizitätsbeurteilungen: Schweregrade der Mukositis und Diarrhoe
- Komplikationen und Tod.

2.9 Statistische Auswertung

Die Patientencharakteristika, aufgetretene Komplikationen und Infektionen während des Transplantationsaufenthaltes wurden statistisch analysiert. Dazu wurden alle Daten zunächst mit deskriptiven statistischen Methoden ausgewertet. Als Lagemaß wurde der Median bestimmt. Zur graphischen Darstellung dienten Kreis- und Balkendiagramme sowie der Box plot. Zur Beschreibung von Zusammenhängen zwischen 2 Datenreihen wurde die lineare Regression berechnet.

Nicht-kategoriale Variablen wurden mittels Kruskal-Wallis-Test und Mann-Whitney-U-Test statistisch analysiert. Vergleiche zwischen kategorialen Variablen wurden mittels χ^2 -Test und dem zweiseitigen Fisher-exact-Test gemacht. Zur Schätzung des Chancenverhältnisses wurde die Odds Ratio gebildet. Die statistische Signifikanz wurde bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit $p \leq 0,05$ gesetzt. Zur Auswertung der Daten wurden die Programme Microsoft Excel und STATISTICA 9 verwendet.

3 ERGEBNISSE

3.1 Patientencharakteristika

In den Jahren 2005 bis 2008 erhielten 157 Patienten 197 Therapiezyklen einer Hochdosischemotherapie mit anschließender autologer PBSZT an der Klinik für Hämatologie und Onkologie der Universitätsmedizin Göttingen. Das mediane Alter der Patienten betrug 54 Jahre (17-71 Jahre). Insgesamt wurden 69 Therapiezyklen (35%) bei weiblichen und 128 (65%) bei männlichen Patienten durchgeführt (Abb. 1).

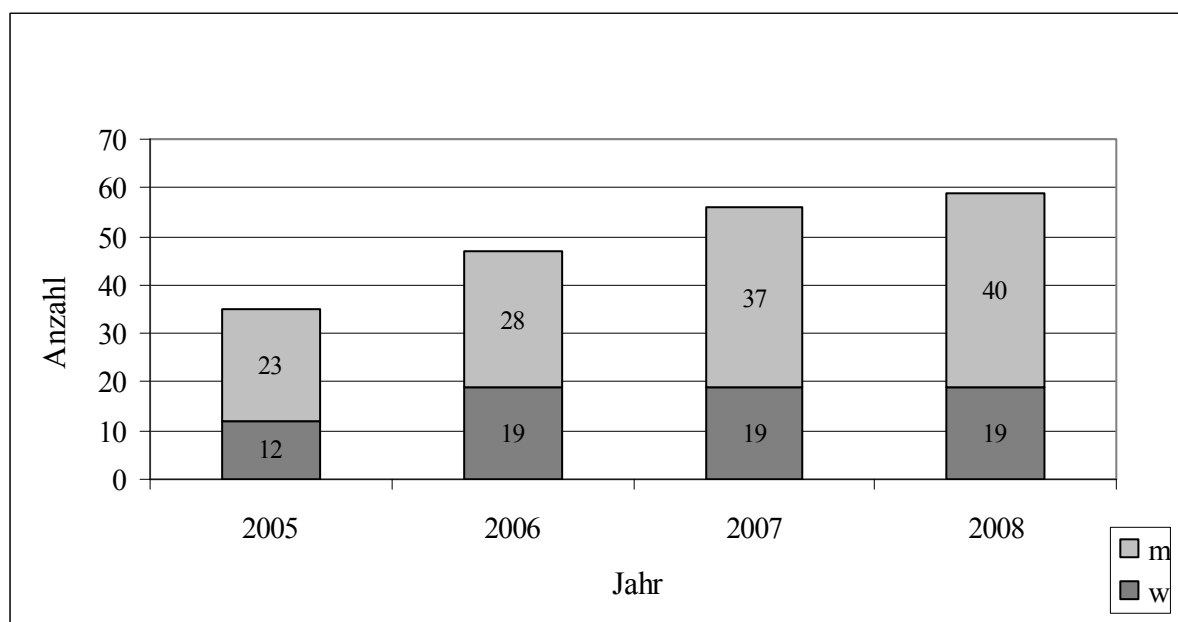


Abbildung 1: Transplantationszahlen und Geschlechterverteilung 2005-2008

Der stationäre Aufenthalt betrug im Median 23 Tage (12-100 Tage). Eine Übersicht über die Patientencharakteristika ist in Tabelle 4 dargestellt.

Patientenzahl (n)	
gesamt	157
2005/ 2006/ 2007/ 2008	30/ 35/ 51/ 41
Therapiezyklen (n)	
gesamt	197
2005/ 2006/ 2007/ 2008	35/ 47/ 56/ 59
Alter (Median in Jahren)	54
Geschlecht (n)	
weiblich	69
männlich	128

Tabelle 4: Patientencharakteristika

Folgende Grunderkrankungen lagen im Patientenkollektiv vor. Das Multiple Myelom (MM) stellte bei 96 der 197 Therapiezyklen (49%) die Therapieindikation dar. Ein Non-Hodgkin-Lymphom (NHL) lag in 60 Therapiezyklen (30%) vor, ein Keimzelltumor (KZT) in 30 (15%) und ein Morbus Hodgkin (MH) in 8 (4%). 2 Patienten hatten ein Sarkom (1%) und ein Patient eine ALL (1%) (Abb. 2).

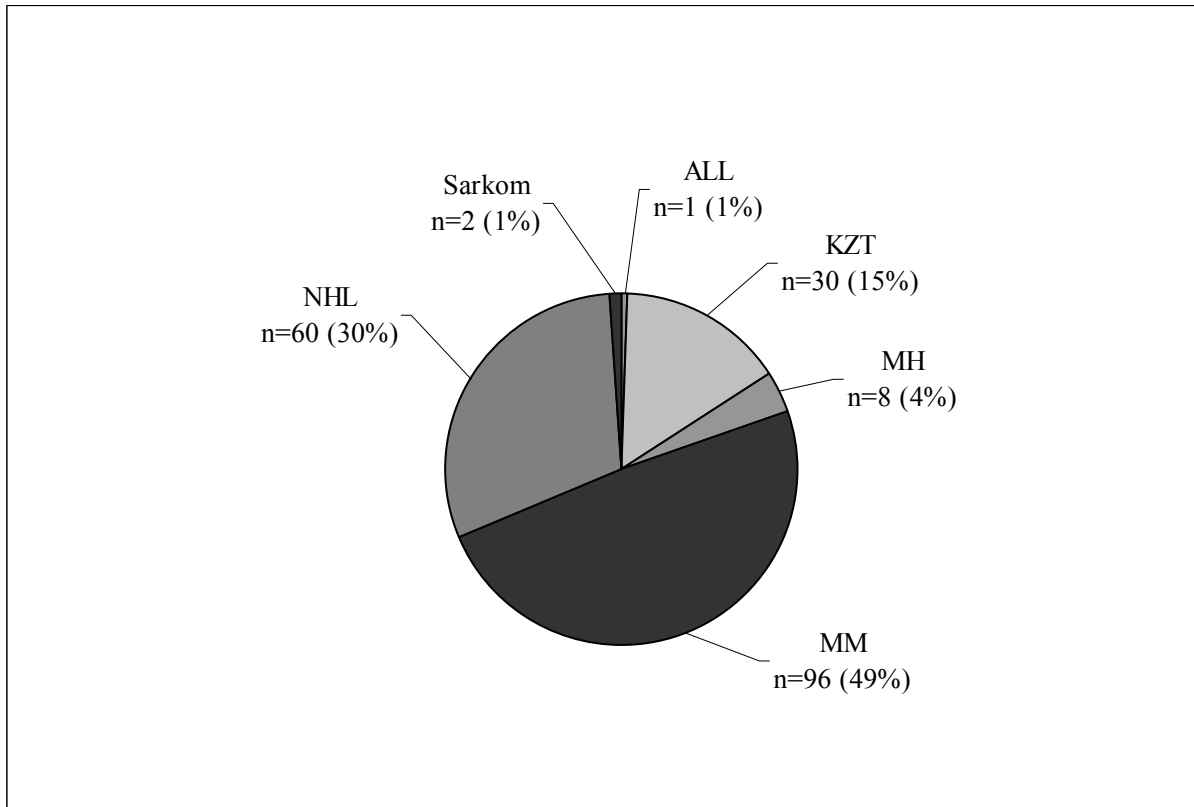


Abbildung 2: Grunderkrankungen

3.2 Charakteristika der Hochdosischemotherapie

Von den 197 Therapiezyklen mit nachfolgender autologer Stammzelltransplantation wurden 141 im Rahmen einer Ersttransplantation (72%), 42 als Zweittransplantation (21%) und 14 als Dritttransplantation (7%) durchgeführt. Die 42 Zweittransplantationen fanden bei 10 Patienten mit Keimzelltumor und 2 Patienten mit Non-Hodgkin-Lymphom sowie bei 30 Patienten mit Multiplem Myelom im Rahmen einer Tandemtransplantation statt. Ebenso erfolgte eine dritte Stammzelltransplantation bei Patienten mit Keimzelltumor (n=9), Multiplem Myelom (n=3) oder Non-Hodgkin-Lymphom (n=2).

Die Abbildung 3 zeigt eine Übersicht über die Erst- und Folgetransplantationen der einzelnen Jahre.

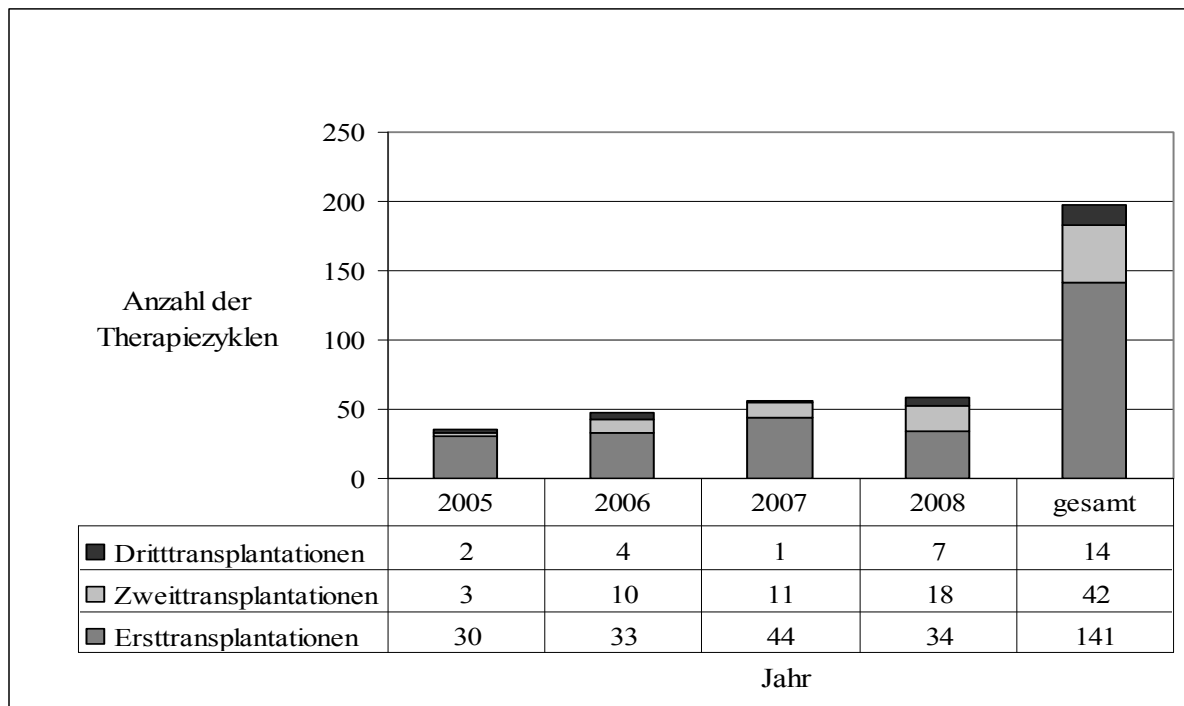


Abbildung 3: Anzahl der Erst- und Folgetransplantationen

Patienten mit einem Multiplen Myelom wurden mit HD-Melphalan (n=96) behandelt. Die Patienten mit Keimzelltumor erhielten die Chemotherapie nach den Protokollen HD-PEI (n=28) und HD-CE (n=2). Beim Vorliegen eines Non-Hodgkin-Lymphoms wurde je nach Tumorentität nach den Therapieregimen BEAM (n=32), TBI-Cy (n=10), TEA (n=10) oder Mega-CHOEP (n=3) behandelt. Die Gabe von Mega-CHOEP erfolgte als sequentielle Hochdosistherapie mit autologer Stammzelltransplantation. Weiterhin wurden Thiotepa/Busulfan/Cyclophosphamid (n=1), ICE-NHL (n=1) oder eine Radioimmuntherapie (n=3) angewandt. Die Behandlung des Morbus Hodgkin erfolgte nach dem BEAM-Protokoll (n=7) oder mit Thiotepa/Busulfan (n=1). Der Patient mit ALL wurde ebenfalls nach dem BEAM-Protokoll behandelt und die Patienten mit Sarkom erhielten Treosulfan/Busulfan (n=1) bzw. Melphalan/Busulfan (n=1).

3.3 Charakteristika der autologen peripheren Stammzelltransplantation

Die Stammzelltransplantationen wurden ausschließlich mit peripheren Blutstammzellen durchgeführt. Dabei wurde eine mediane Anzahl von $3,4 \times 10^6$ autologen CD34⁺-Zellen/ kg KG transplantiert. Tabelle 5 zeigt diese aufgelistet nach den einzelnen Grunderkrankungen.

Anzahl SZ (nx10 ⁶ , Median)	gesamt	MM	NHL	KZT	MH	ALL	Sarkom
	3,4	3,4	3,2	5,6	3,6	2,6	9,1

Tabelle 5: Anzahl der transplantierten peripheren Stammzellen

Der Tag der Reinfusion der Stammzellen wurde als Tag 0 festgesetzt. Die Gabe von Wachstumsfaktoren als supportive Therapie erfolgte in 193 der 197 Therapiezyklen im Median für 6 Tage. Im Verlauf trat bei 2 Patienten ein primäres Graft-Versagen auf, woraufhin ein zweites Stammzellpräparat transplantiert wurde.

3.4 Dauer der Leukopenie und Thrombopenie

Die Leukopenie begann im Median am Tag +3 und endete im Median am Tag +9 nach der HSCT. Die Regeneration der weißen Blutzellen dauerte im Median 7 Tage. Die minimale Dauer bis zum Engraftment betrug 2 Tage und die maximale Dauer 21 Tage. Die Thrombopenie dauerte im Median 8 Tage.

Die Tabelle 6 zeigt die mediane Leukopeniedauer sowie den Beginn und das Ende der Leukopenie unterteilt nach den einzelnen Erkrankungsgruppen.

	MM	NHL	KZT	MH	Sarkom	ALL
mediane Leukopeniedauer (d)	7	9	6	10	8	10
Beginn der Leukopenie nach PBSZT (Median,d)	+ 4	+ 1	+ 3	+ 2	+ 4	+ 3
Ende der Leukopenie nach PBSZT (Median,d)	+ 10	+ 9	+ 8	+ 9	+ 10	+ 12

Tabelle 6: Leukopenieverlauf bezogen auf die Grunderkrankung

Bei Transfusionsbedürftigkeit erhielten die Patienten Erythrozyten- und Thrombozytenkonzentrate. Jeder Patient erhielt im Median 2 Erythrozyten- und 2 Thrombozytenkonzentrate.

3.5 Fieberereignisse

In 166 der 197 Therapiezyklen (84,3%) nach Hochdosischemotherapie trat Fieber als Komplikation auf. 31 Patienten (15,7%) fieberten nicht. Das Fieber dauerte minimal 1 Tag und maximal 35 Tage bei einer medianen Dauer von 3 Tagen.

Die erste febrile Episode trat im Median am Tag +5 auf und die Länge der Fieberdauer korrelierte mit der Länge der Leukopenie ($r = 0,3673$; $p < 0,001$).

Während der 166 Therapiezyklen mit Fieber trat bei einigen Patienten mehr als 1 Fieberepisode auf, sodass insgesamt 182 Fieberepisoden und somit auch 182 Fieberursachen in den folgenden Auswertungen berücksichtigt werden.

3.5.1 Fieberursachen

Die Einteilung der Fieberursachen erfolgte anhand der oben beschriebenen Definitionen in die zwei Hauptkategorien Fieber unklarer Genese (FUO) und Fieber mit klinischem und/oder mikrobiologischem Nachweis. Zur letzteren Gruppe zählen die Bakteriämie (Bakt), Lungeninfiltrate (LI), der Nachweis einer anderen mikrobiologisch dokumentierten Infektion (MDI) und der Nachweis einer klinisch dokumentierten Infektion (CDI).

FUO war in 48,4% (n=88) und Fieber mit einem klinischen und/oder mikrobiologischen Nachweis in 51,7% (n=94) für die Fieberepisoden verantwortlich. In der zuletzt genannten Gruppe gelang der Nachweis einer Bakteriämie in 45 und der eines Lungeninfiltrates in 23 Fällen. Eine klinisch dokumentierte Infektion konnte bei 16 und eine andere mikrobiologisch dokumentierte Infektion bei 10 Therapiezyklen nachgewiesen werden. Eine Übersicht zeigt Abbildung 4.

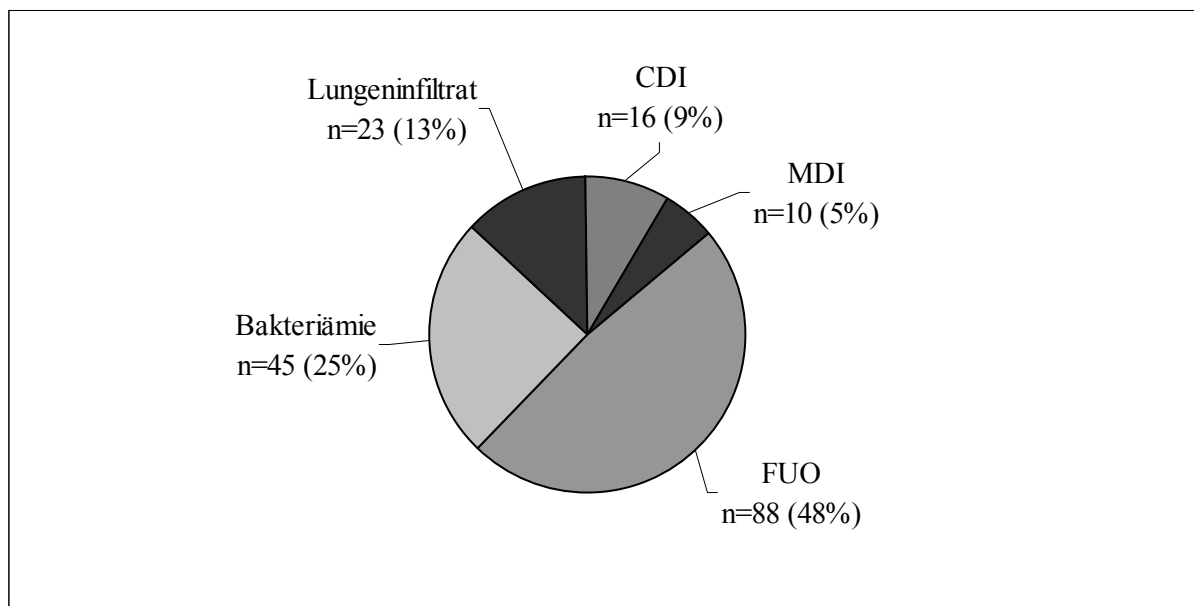


Abbildung 4: Fieberursachen

Eine detaillierte Darstellung der prozentualen Verteilung der Fieberursachen zeigt Tabelle 7.

Fieberursache	n	% bezogen auf die 182 Fieberepisoden
FUO	88	48,4
klinischer und/oder mikrobiologischer Nachweis	94	51,7
Bakteriämie mit positiver BK	45	24,7
katheterassoziierte Infektion	2	1,1
Lungeninfiltrat	23	12,6

CDI	16	8,8
lokale Entzündung	3	1,7
Colitis	10	5,5
Abszess	1	0,6
Herpes zoster	1	0,6
pulmonaler Fokus	1	0,6
MDI	10	5,5
abdominelle Infektion	6	3,3
Abszess	1	0,6
Virusreaktivierung	1	0,6
Entzündung im Urogenitalbereich	1	0,6
HWI	1	0,6

Tabelle 7: Prozentuale Verteilung der Fieberursachen

Eine antibiotische Therapie erfolgte in 182 der 197 Therapiezyklen (92,9%). Davon sprachen 75 (41,2%) auf die initiale Therapie an. Bei den anderen 107 Therapiezyklen (58,8%) wurde die Erstlinientherapie geändert bzw. um ein weiteres Antibiotikum ergänzt. Die mediane Dauer der antibiotischen Therapie betrug 10 Tage. In 81,3% der Therapiezyklen (148 von 197) erhielten die Patienten Piperacillin/Tazobactam als Initialtherapie.

3.5.2 Erregerspektrum

Ein Erregernachweis gelang in 60 der 166 Therapiezyklen mit Fieber (36,1%). In 11 dieser 60 Therapiezyklen (18,3%) konnten mehr als ein Erreger als Fieberursache nachgewiesen werden. Darunter waren 65 bakterielle Erreger, die in 66,2% (n=43) grampositiv und in 33,9% (n=22) gramnegativ waren. Von den 45 Bakteriämiefällen waren 30 (66,7%) durch grampositive und 15 (33,3%) durch gramnegative Erreger verursacht.

Am häufigsten gelang der Nachweis koagulasenegativer Staphylokokken (n=11), gefolgt von *Staphylococcus aureus* (n=7) und *Escherichia coli* (n=7). Als pathogene Erreger bei den Lungeninfiltraten konnten einmal *Enterobacter cloacae* und zweimal HSV in einer bronchoalveolären Lavage sowie einmal *Stenotrophomonas maltophilia* im Rachenabstrich nachgewiesen werden. Als Erreger der abdominalen Infektionen wurden in den entsprechenden Stuhlkulturen nachgewiesen: Clostridium-difficile-Toxin (n=3), Noroviren (n=1), Clostridium-difficile-Toxin und Noroviren (n=1), Rota- und Noroviren (n=1). Weiterhin wurden bei einem Zahnabszess *Pseudomonas aeruginosa* und bei einem Harnwegsinfekt *Enterococcus faecalis* gefunden. Ein Patient fieberte aufgrund einer

Virusreaktivierung von CMV. Der Nachweis einer Pilzinfektion als Fieberursache gelang nicht.

In Tabelle 8 sind alle nachgewiesenen pathogenen Keime der einzelnen Jahre nach aufgelistet.

Fiebererreger	2005	2006	2007	2008	2005-2008
grampositive Bakterien	13	11	14	5	43
Staphylococcus aureus	3	3	1	0	7
Staphylococcus epidermidis	3	3	3	2	11
Streptococcus agalactiae	1	1	0	0	2
Streptococcus bovis	0	1	0	0	1
Streptococcus mitis	1	1	3	1	6
Streptococcus salivarius	1	1	1	0	3
Streptococcus oralis	0	0	2	0	2
Enterococcus faecalis	2	0	0	1	3
Enterococcus faecium	1	0	0	0	1
Lactococcus lactis	1	0	0	0	1
Gemella haemolysans	0	0	0	1	1
Bacillus pumilis	0	0	1	0	1
Clostridium difficile	0	1	3	0	4
gramnegative Bakterien	6	10	4	2	22
Escherichia coli	3	2	1	1	7
Enterobacter aerogenes	0	1	0	0	1
Enterobacter cloacae	1	1	0	0	2
Klebsiella pneumoniae	0	4	1	0	5
Morganella morganii	0	1	0	0	1
Moraxella catarrhalis	0	0	1	0	1
Pseudomonas aeruginosa	2	0	0	0	2
Proteus species	0	0	1	0	1
Stenotrophomonas maltophilia	0	1	0	1	2
Viren	2	4	1	0	7
Adenoviren	1	0	0	0	1
CMV	0	0	1	0	1
HSV	0	2	0	0	2
Noroviren	0	2	0	0	2
Rotaviren	1	0	0	0	1

Tabelle 8: Fiebererreger

3.6 Statistische Auswertung der Fieberereignisse

3.6.1 Fieber in Neutropenie

Die folgenden Analysen beziehen sich nur auf die erste Fieberepisode in Neutropenie. Dabei erfolgte die Unterteilung in Patienten mit Fieber unklarer Genese (FUO) und in Patienten mit Fieber mit einem klinischen und/oder mikrobiologischen Nachweis (Infektion).

In 48,2% (n=80) der Patienten gelang kein Erregernachweis (FUO), in 51,8% (n=86) konnte klinisch oder mikrobiologisch eine Infektion dokumentiert werden. Abbildung 5 stellt eine Übersicht der Patienten ohne und mit Infektion dar.

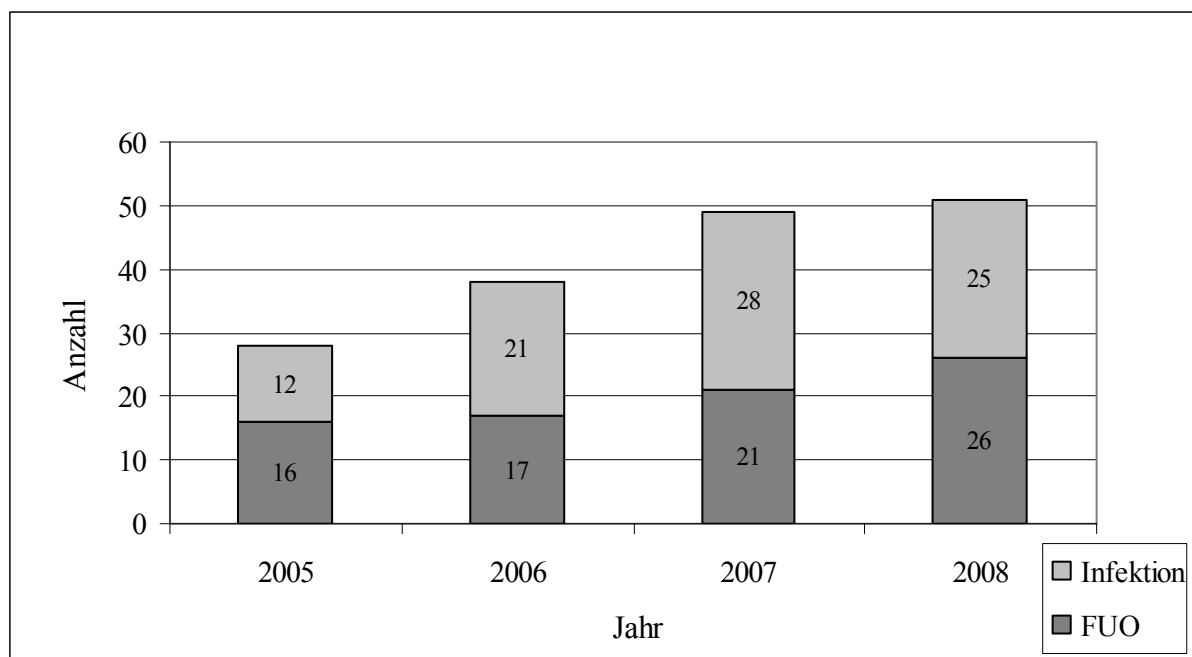


Abbildung 5: Inzidenz von FUO und Infektion in der Neutropenie

Tabelle 9 zeigt die statistische Auswertung beider Gruppen und die zur Risikofaktoranalyse ermittelten p-Werte.

	FUO	Infektion	p
Patientenzahl (n)	80	86	
Alter (Median in Jahren)	52,5	54	0,044
Alter (n)			0,012
<40 Jahre	20 (71,4%)	8 (28,6%)	
≥40 Jahre	60 (43,5%)	78 (56,6%)	
Geschlecht (n)			0,625
weiblich	26	32	
männlich	54	54	
Ersttransplantation (n)	59	63	0,981
Zweittransplantation (n)	15	17	

Dritttransplantation (n)	6	6	
mediane Fieberdauer (d)	3 (1-21)	4 (1-35)	0,001
Fieberbeginn nach PBSZT (Median,d)	5	5	0,820
Leukopeniedauer (Median,d)	8	8	0,974
Dauer der antibiotischen Therapie (Median,d)	11 (3-29)	11,5 (5-74)	0,016
Therapieansprechen (n)			0,041
Responder	40	29	
Non-Responder	40	57	
Hospitalisierungsdauer (Median,d)	24	24	0,472

Tabelle 9: Statistische Analyse des Fiebers in Neutropenie

Als ein Risikofaktor für das Auftreten von Infektionen konnte das Alter bestimmt werden. Im eigenen Patientenkollektiv lag die Altersgrenze bei 40 Jahren. Infektionen traten signifikant häufiger auf bei Patienten, die 40 Jahre oder älter waren, als bei Patienten unter 40 Jahren (56,5% vs. 28,6%). Bei einer Odds Ratio von 3,25 war die Chance, eine Infektion zu bekommen, in der Patientengruppe ≥ 40 Jahre 3,25-mal so hoch wie in der Patientengruppe < 40 Jahre.

Weiterhin war bei Patienten mit nachgewiesener Infektion die Dauer von Fieber und der antibiotischen Therapie signifikant länger als bei Patienten mit FUO.

Im Therapieansprechen zeigte sich ebenfalls ein signifikanter Unterschied mit 50% Ansprechrate in der Gruppe der Patienten mit FUO (40 von 80). Bei Patienten mit Infektion sprachen nur 33,7% (29 von 86) auf die initiale Therapie an. Die Leukopeniedauer hatte keinen Einfluss auf das Therapieansprechen ($p > 0,1$).

Die anderen untersuchten Parameter wie Geschlecht, Anzahl der zuvor erfolgten autologen Stammzelltransplantationen, Fieberbeginn und Hospitalisierungsdauer stellten keine signifikanten Risikofaktoren für das Auftreten einer Infektion dar.

3.6.2 Auswertung anhand der Fieberursache

Die folgenden Auswertungen beziehen sich auf die einzelnen Fieberursachen. Tabelle 10 zeigt die Daten der einzelnen Gruppen. Bei den Paarvergleichen sind ausschließlich die signifikanten p-Werte dargestellt.

	FUO	Bakt	LI	MDI	CDI	p
Anzahl (n)	88	45	23	10	16	
mediane Fieberdauer (d)	3	4	7	3,5	4,5	0,004 FUO vs. LI 0,001 FUO vs. CDI 0,027 MDI vs. LI 0,038 Bakt vs. LI 0,039
mediane Leukopeniedauer (d)	8	8	8	7,5	8	0,680
Exitus letalis (n)	1	1	4	0	0	0,008 FUO vs. LI 0,004 Bakt vs. LI 0,028

Tabelle 10: Statistische Analyse in Abhängigkeit der Fieberursache

Signifikante Unterschiede bezogen auf die einzelnen Fieberursachen konnten hinsichtlich der Fieberdauer und der Anzahl der Sterbefälle nachgewiesen werden.

Die Box-plot-Darstellung (Abb.6) zeigt die Fieberdauer in den einzelnen Patientengruppen.

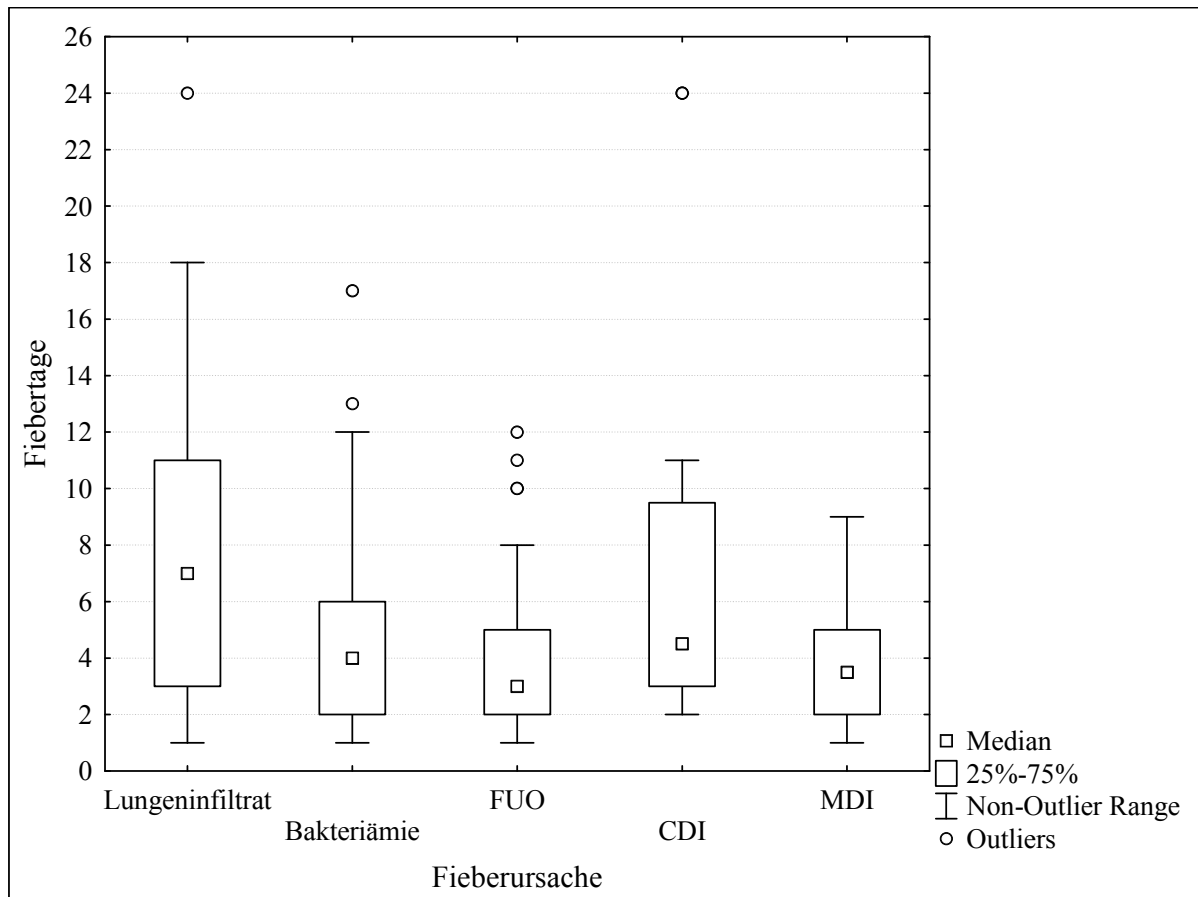


Abbildung 6: Box-plot - Fieberdauer in Abhängigkeit der Fieberursache

Der Unterschied in der medianen Fieberdauer war zwischen den Patientengruppen ‚Lungeninfiltrat‘ und ‚FUO‘, ‚Lungeninfiltrat‘ und ‚Bakteriämie‘ sowie ‚Lungeninfiltrat‘ und ‚MDI‘ signifikant. Die Patienten mit einem Lungeninfiltrat fieberten im Median 7 Tage und damit signifikant länger als die Patienten mit FUO (Median 3 Tage), Bakteriämie (Median 4 Tage) und MDI (Median 3,5 Tage).

Weiterhin wurde analysiert, welche Fieberursachen bei den verstorbenen Patienten vorlagen. 6 der 7 verstorbenen Patienten hatten mindestens eine Fieberepisode. Als Ursache der ersten Fieberepisode in Neutropenie lag bei 4 Patienten ein Lungeninfiltrat und bei jeweils 1 Patient eine Bakteriämie bzw. FUO vor. Bei den Patienten mit Lungeninfiltraten (n=4) waren somit signifikant mehr Sterbefälle nachweisbar als bei den Patienten mit FUO (n=1) und Bakteriämie (n=1). Im Hinblick auf die einzelnen Fieberursachen konnte kein signifikanter Unterschied in der Leukopeniedauer dokumentiert werden.

3.6.3 Auswertung anhand der Grunderkrankung

Die infektiösen Komplikationen wurden weiterhin anhand der drei Grunderkrankungen ausgewertet, die im vorliegenden Patientenkollektiv am häufigsten auftraten. Dies waren das Multiple Myelom (MM), das Non-Hodgkin-Lymphom (NHL) und der Keimzelltumor (KZT). In der Tabelle 11 sind die Ergebnisse der Analyse zusammengefasst.

	MM	NHL	KZT	p
Anzahl Therapiezyklen (n)	96	60	30	
Alter (Median in Jahren)	57	57	28	< 0,001 NHL vs. MM 0,668 MM vs. KZT <0,001 NHL vs. KZT <0,001
Auftreten von Fieber (n)				0,053
ja	76	56	24	
nein	20	4	6	
mediane Fieberdauer (d)	3	4	2	0,011 NHL vs. MM 0,040 MM vs. KZT 0,199 NHL vs. KZT 0,003
FUO (n)	29	31	17	0,011
Infektion (n)	47	25	7	NHL vs. MM 0,054 MM vs. KZT 0,009 NHL vs. KZT 0,223
mediane Leukopeniedauer (d)	7	9	6	<0,001 NHL vs. MM <0,001 MM vs. KZT 0,065 NHL vs. KZT <0,001
Therapieansprechen (n)				0,905
Responder	33	23	11	
Non-Responder	43	33	13	
Exitus letalis (n)	3	2	0	0,608

Tabelle 11: Statistische Analyse in Abhängigkeit der Grunderkrankung

Es konnten keine signifikanten Unterschiede bezüglich des Auftretens von Fieber, des Therapieansprechens und der Anzahl der Sterbefälle zwischen den unterschiedlichen Patientengruppen festgestellt werden.

Die signifikanten Unterschiede werden im Folgenden dargestellt. Patienten mit Keimzelltumor (Median 28 Jahre) waren signifikant jünger als Patienten mit Non-Hodgkin-Lymphom (Median 57 Jahre) und Patienten mit Multiplem Myelom (Median 57 Jahre). Weiterhin bestand ein signifikanter Unterschied in der Fieberdauer. Patienten mit Non-Hodgkin-Lymphom fieberten länger als Patienten mit Multiplem Myelom und Patienten mit Keimzelltumor (Median 4 Tage vs. 3 Tage bzw. 2 Tage) (Abb.7).

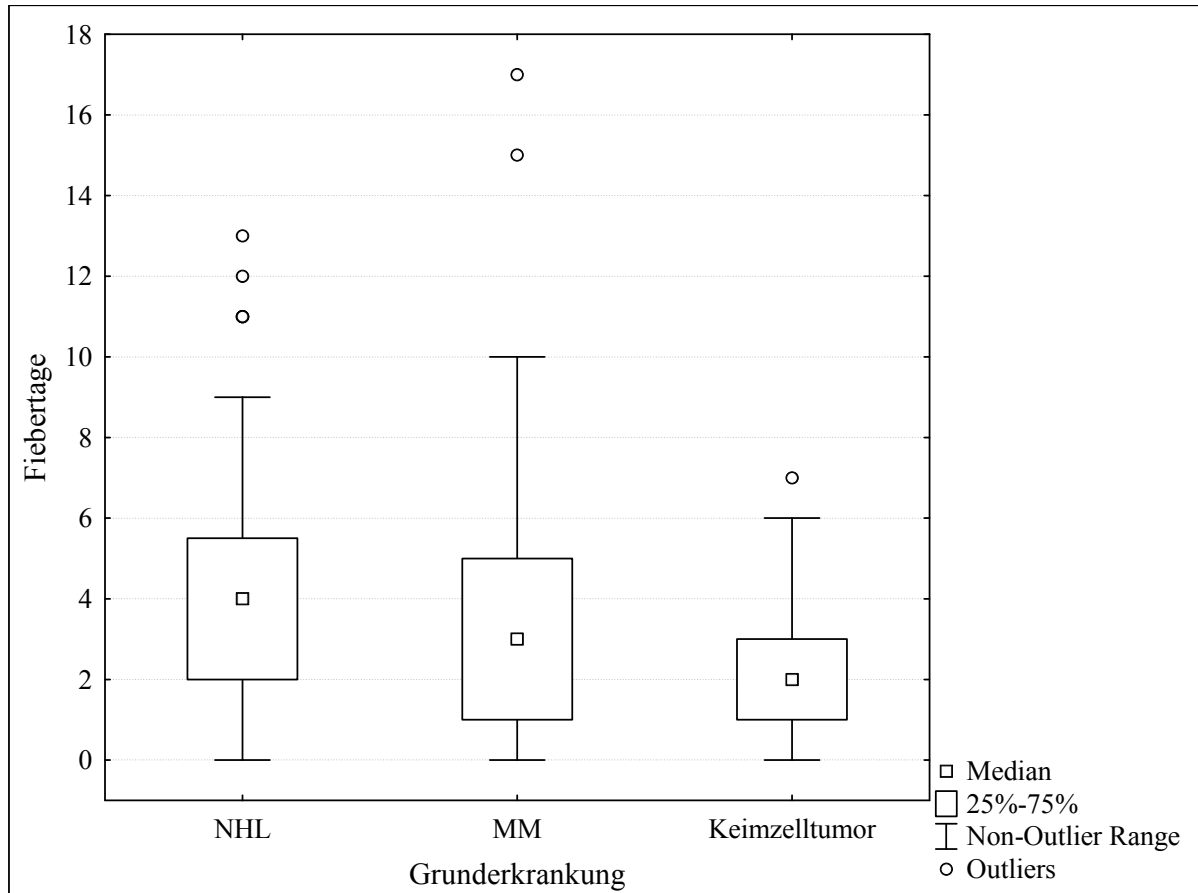


Abbildung 7: Box-plot - Fieberdauer in Abhängigkeit der Grunderkrankung

Ebenso wurde bei Patienten mit Non-Hodgkin-Lymphom eine längere Leukopeniedauer beobachtet als bei Patienten mit Multiplem Myelom und Patienten mit Keimzelltumor (Median 9 Tage vs. 7 Tage bzw. 6 Tage) (Abb.8).

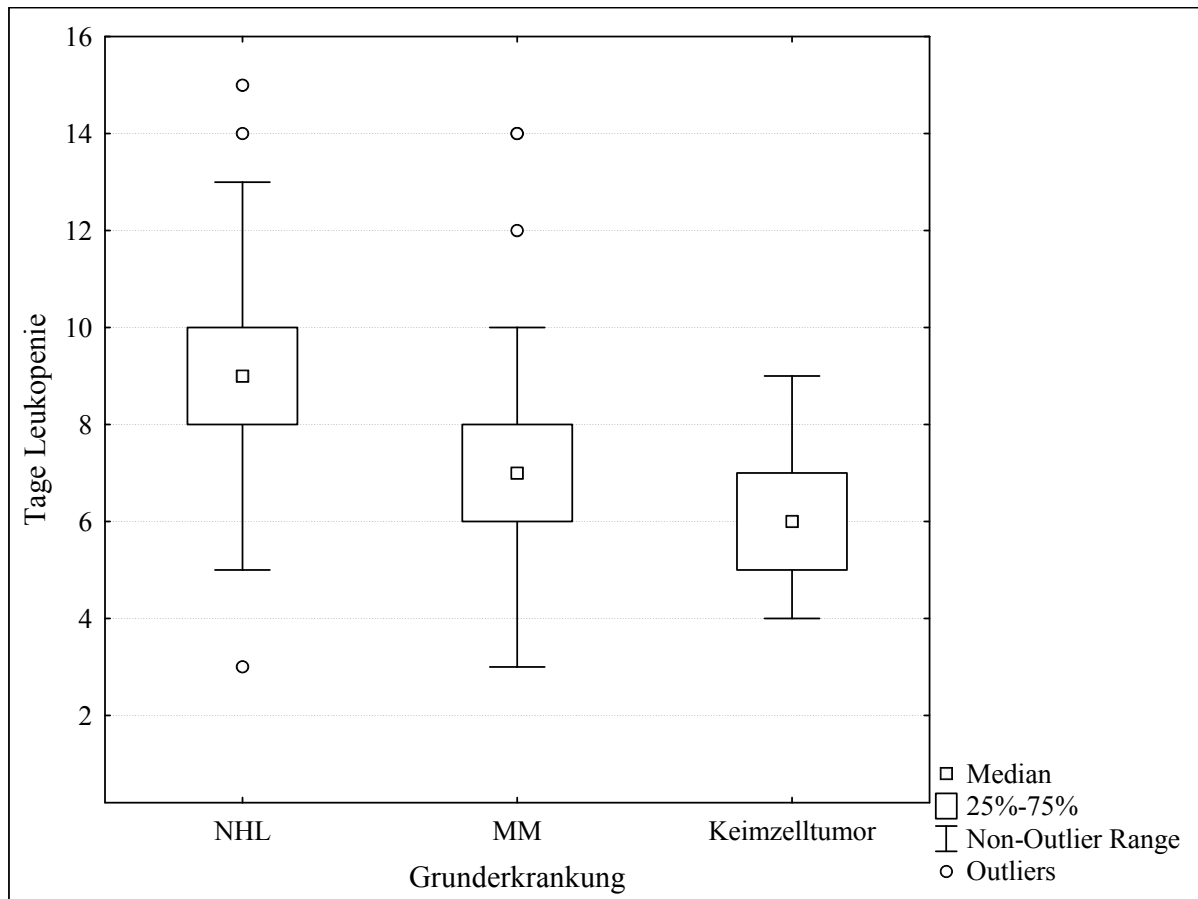


Abbildung 8: Box-plot - Leukopeniedauer in Abhängigkeit der Grunderkrankung

Auch die Infektionshäufigkeit während der ersten Fieberepisode war unterschiedlich in Abhängigkeit von der Grunderkrankung. FOU war in 55,4% (n=31) und eine Infektion in 44,6% (n=25) für das Fieber bei Patienten mit Non-Hodgkin-Lymphom verantwortlich. In der Patientengruppe ‚Keimzelltumor‘ trat in 70,8% (n=17) FOU und in 29,2% (n=7) eine Infektion auf. In der Gruppe der Patienten mit Multiplem Myelom war in 38,2% (n=29) FOU und in 61,8% (n=47) eine nachweisbare Infektion für das Fieber verantwortlich.

Der Unterschied im Auftreten von FOU und Infektion war für die Diagnosegruppen ‚Multiples Myelom‘ und ‚Keimzelltumor‘ signifikant. Bei einer Odds Ratio von 3,94 war die Chance, eine Infektion zu bekommen, bei Patienten mit einem Multiplem Myelom 3,94-mal so hoch wie in der Patientengruppe ‚Keimzelltumor‘. Die Abbildung 9 zeigt die Inzidenzen von FOU und nachgewiesener Infektion anhand der Grunderkrankung.

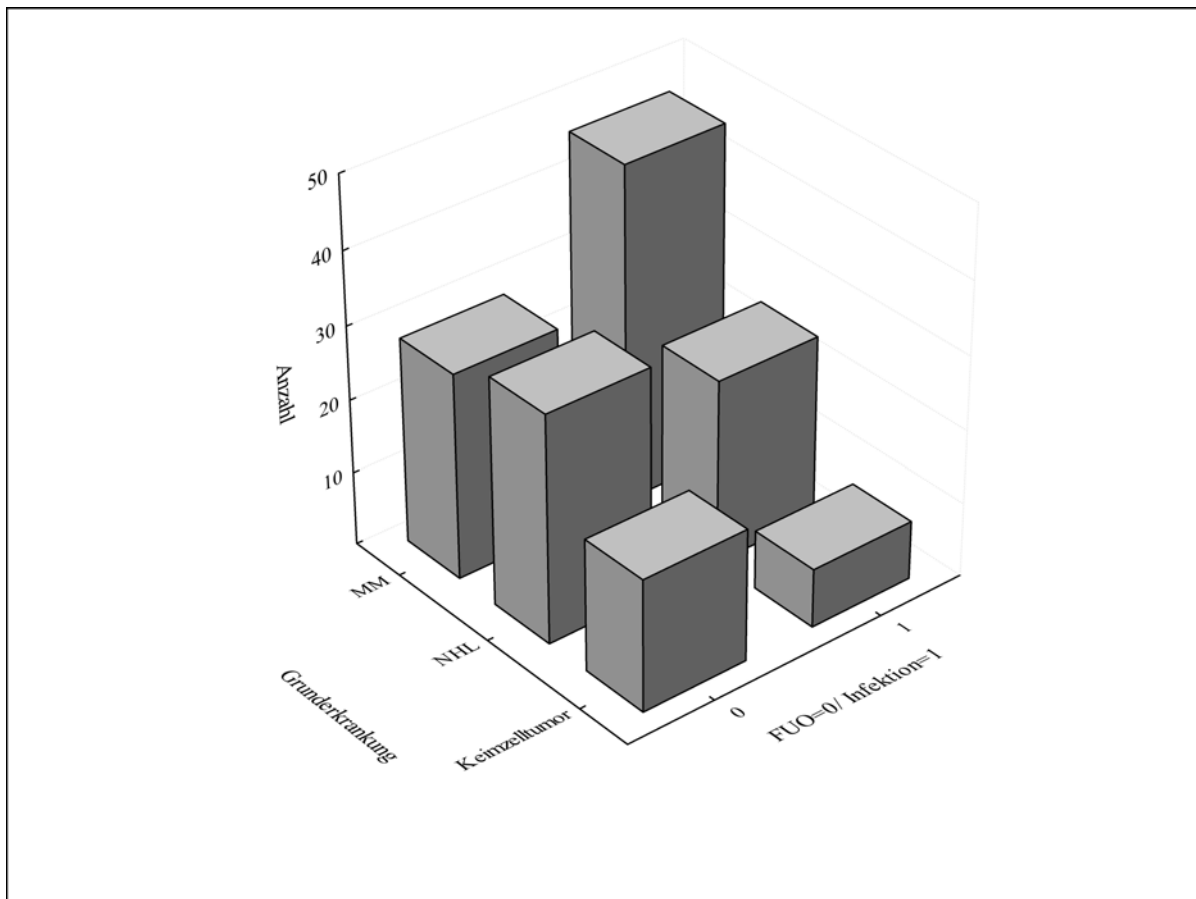


Abbildung 9: Inzidenz von FUO und Infektion in Abhängigkeit der Grunderkrankung

Die Fieberursachen bezogen auf die Grunderkrankung sind in Tabelle 12 dargestellt.

	MM		NHL		KZT	
	n	%	n	%	n	%
Patientenzahl	76		56		24	
FUO	29	38,2	31	55,4	17	70,8
Infektion	47	61,8	25	44,6	7	29,2
Bakteriämie	23	30,3	15	26,8	2	8,3
Lungeninfiltrat	11	14,5	5	8,9	2	8,3
MDI	6	7,9	1	1,8	1	4,2
CDI	7	9,2	4	7,1	2	8,3

Tabelle 12: Ursache der ersten Fieberepisode in Abhängigkeit der Grunderkrankung

3.7 Therapieverlauf und Mortalität

Im Therapieverlauf traten neben den infektiösen auch nicht-infektiöse Komplikationen auf. Dabei spielten vor allem die Mukositis und Diarrhoe eine wichtige Rolle, die anhand der oben beschriebenen Kriterien dokumentiert wurden (Tabelle 13 und 14).

Während 113 der 197 Therapiezyklen (57,4%) trat bei den Patienten eine Mukositis auf. Es handelte sich bei 75,2% aller Mukositiden um eine schwere Mukositis 3. oder 4. Grades.

Mukositisgrad	Anzahl n (%)
Grad 1	18 (15,9)
Grad 2	10 (8,9)
Grad 3	15 (13,3)
Grad 4	70 (62,0)

Tabelle 13: Mukositis

Weiterhin trat während 174 der 197 Therapiezyklen (88,3%) eine Diarrhoe auf.

Diarrhoe	Anzahl n (%)
Grad 1	43 (24,7)
Grad 2	50 (28,7)
Grad 3	38 (21,8)
Grad 4	43 (24,7)

Tabelle 14: Diarrhoe

Ein Nachweis von Clostridium difficile in der Stuhlkultur bzw. des Clostridium-difficile-Toxins gelang in 8 der 174 Therapiezyklen mit Diarrhoe (4,6%). Weiterhin konnte Pseudomonas aeruginosa bei 3 Patienten in der Stuhlkultur nachgewiesen werden.

Als schwere Komplikationen im Therapieverlauf wurden ein Ileus in 8 Fällen (4,1%), eine Enteritis bzw. Enterocolitis in 14 Fällen (7,1%) und eine Sepsis in 17 Fällen (8,6%) dokumentiert.

1 Patient verstarb bei Tumorprogress und 6 Patienten verstarben unter der Therapie während des stationären Aufenthaltes. 2005 starb 1 Patient an einer Sepsis bei Pneumonie und Niereninsuffizienz. 2006 starb 1 Patient am septischen Multiorganversagen mit Kreislaufchock bei bestehender Pneumonie und Ileus. 2007 starben 2 Patienten aufgrund einer Sepsis bei neutropenischer Kolitis und 1 Patient durch eine Sepsis mit Durchwanderungsperitonitis bei einem Ileus. 2008 starb 1 Patient an einer schweren Sepsis mit ARDS nach einer Pneumonie durch Enterobacter cloacae. Dies entspricht einer transplantationsassoziierten Mortalität von 3,8%.

4 DISKUSSION

Die retrospektive Datenanalyse zur Hochdosismethotherapie mit nachfolgender autologer PBSZT an der Universitätsmedizin Göttingen erfolgte mit dem Ziel, die Inzidenz und Art infektiöser Komplikationen zu untersuchen und relevante Einflussfaktoren zu finden, die für das Auftreten einer Infektion prädisponieren.

In der Literatur finden sich einige Auswertungen zu Infektionen nach autologer PBSZT (Auner et al. 2002, Auner et al. 2005, Gil et al. 2007, Kolbe et al. 1997, Offidani et al. 1999, Salazar et al. 1999, Seropian et al. 1999, Sezer et al. 2000). Viele dieser Arbeiten schließen jedoch eine große Anzahl an Patienten mit Mammakarzinom ein (Kolbe et al. 1997, Mossad et al. 1996, Reich et al. 2001, Salazar et al. 1999, Sezer et al. 2000), eine Patientengruppe, bei der die autologe Stammzelltransplantation als Therapieoption kaum eine Bedeutung mehr hat. Andere Arbeiten differenzieren nicht zwischen allogener und autologer Stammzelltransplantation (Krüger et al. 1999, Park et al. 2006) bzw. werten sowohl autologe Knochmarkstransplantationen als auch PBSZT aus (Mossad et al. 1996). Weiterhin beschreiben viele dieser Arbeitsgruppen die Inzidenz und Ätiologie der Infektionen, jedoch untersuchen nur wenige relevante Risikofaktoren, die zur Entstehung solcher beitragen.

In der eigenen Arbeit konnten insgesamt 197 Therapiezyklen von 157 Patienten nach autologer peripherer Stammzelltransplantation ausgewertet werden. Das untersuchte Patientenkollektiv stellt bezüglich Patientenzahl, Altersverteilung und Grunderkrankungen ein mit einigen bisherigen Studien vergleichbares Kollektiv dar (Auner et al. 2002, Offidani et al. 1999). Da die meisten Arbeiten bereits vor mehr als 10 Jahren veröffentlicht wurden, soll zusätzlich unter aktuellen Bedingungen überprüft werden, inwieweit sich Veränderungen ergeben haben.

4.1 Fieber in Neutropenie

In dem Patientenkollektiv dieser Arbeit traten Fieberereignisse mit einer Inzidenz von 84,3% (166 von 197) auf. Andere Arbeitsgruppen beschreiben vergleichbare Inzidenzen zwischen 72 und 94% (Auner et al. 2002, Kolbe et al. 1997, Offidani et al. 1999, Salazar et al. 1999, Sezer et al. 2000), während die Inzidenz der Fieberereignisse und infektiösen Komplikationen bei Mossad et al. nur 35% betrug. Dies könnte durch die hohe Anzahl an Patienten mit einem Mammakarzinom (27%) bedingt sein (Mossad et al. 1996).

Die oben genannten hohen Fieberinzidenzen wurden zum Teil trotz antibiotischer Prophylaxe mit Ciprofloxacin beobachtet (Offidani et al. 1999, Salazar et al. 1999). Dagegen ist eine Senkung der Inzidenz febriler Ereignisse von 91,2% auf 56,2% durch eine

antibiotische Prophylaxe in einer Arbeit von Eleutherakis-Papaiakovou et al. beschrieben. In deren Untersuchung führte die Prophylaxe mit Ciprofloxacin p.o. und Vancomycin i.v. zu einer Abnahme febriler Ereignisse, jedoch blieb dies ohne Einfluss auf die Gesamtmortalität (Eleutherakis-Papaiakovou et al. 2010). Auch Bucaneve et al. zeigten eine Senkung der Inzidenz febriler Ereignisse durch die orale Prophylaxe mit Levofloxacin bei Patienten mit Neutropenie. Eine Auswirkung auf die Gesamtmortalität konnte auch hier nicht nachgewiesen werden (Bucaneve et al. 2005). Weiterhin beschrieben Vehreschild et al. eine geringere Inzidenz von Bakteriämien und eine Verkürzung der Fieberdauer bei Patienten nach autologer HSCT, die eine antibiotische Prophylaxe mit Moxifloxacin erhielten (Vehreschild et al. 2012).

Als Fieberursache war in der eigenen Arbeit bei 51,7% der Fälle (n=94) eine Infektion mit mikrobiologischer und/oder klinischer Ursache nachweisbar und in 48,4% (n=88) bestand Fieber unklarer Ursache. Die bisherigen Studien zeigten eine Tendenz zu mehr Patienten mit FUO (Tabelle 15).

Studie	FUO	Infektion
Auner et al. 2002	60,0% (n=72)	40,0% (n=48)
Gil et al. 2007	51,7% (n=150)	48,3% (n=140)
Offidani et al. 1999	59,1% (n=68)	40,9% (n=47)
Reich et al. 2001	56,3% (n=63)	44,7% (n=49)
eigene Arbeit	48,4% (n=88)	51,7% (n=94)

Tabelle 15: Inzidenzen von FUO und Infektion nach autologer Stammzelltransplantation

Die mediane Fieberdauer betrug 3 Tage und das Engraftment dauerte im Median bis zum Tag +9 nach Stammzelltransplantation. Dies ist vergleichbar mit der von anderen Arbeitsgruppen beschriebenen medianen Dauer des Fiebers zwischen 2 und 8 Tagen sowie der Neutropenie zwischen 8 und 13 Tagen nach autologer Stammzelltransplantation (Auner et al. 2002, Gil et al. 2007, Kolbe et al. 1997, Offidani et al. 1999, Reich et al. 2001, Salazar et al. 1999).

4.2 Nicht-infektiöse Komplikationen

Als nicht-infektiöse Komplikationen traten vor allem Mukositis und Diarrhoe auf. 60 bis 100% der Patienten nach Hochdosischemotherapie und hämatopoetischer Stammzelltransplantation leiden an einer oralen Mukositis (O'Brien et al. 2003). Im eigenen Patientenkollektiv trat diese in 57,4% auf. Eine schwere Mukositis 3. oder 4. Grades trat in 43,1% aller Therapiezyklen auf. Offidani et al. beobachteten eine schwere Mukositis bei

66,7% der Patienten, McCann et al. bei 44% der Patienten und Salazar et al. lediglich bei 25,4% der Patienten nach autologer Stammzelltransplantation. In die Untersuchung von Salazar et al. gingen viele Patienten mit soliden Tumoren ein, während der Arbeit von Offidani et al. ein ähnliches Krankheitsspektrum wie der eigenen Auswertung zugrunde liegt. McCann et al. untersuchten ausschließlich Patienten nach Hochdosistherapie mit Melphalan oder BEAM (McCann et al. 2009, Offidani et al. 1999, Salazar et al. 1999).

Die durch die Mukositis gestörte Schleimhautbarriere stellt eine wichtige Eintrittspforte für Infektionserreger dar (Kolbe et al. 1997, O'Brien et al. 2003, Viscoli et al. 2005). Vor allem die Infektionen durch Streptokokken und koagulasenegative Staphylokokken sind darauf zurückzuführen (Blijlevens et al. 2002, Ruescher et al. 1998). Offidani et al. belegten die positive Korrelation zwischen einer schweren Mukositis (WHO Grad II-IV) und der Entwicklung von Infektionen statistisch und konnten somit nachweisen, dass neben der Neutropenie auch eine schwere Mukositis als Risikofaktor für die Entstehung von Infektionen zu werten ist (Offidani et al. 1999). Weitere Arbeitsgruppen zeigten ebenfalls eine Korrelation von einer starken Mukositis mit der Infektionshäufigkeit (Hoffmann et al. 2001, McCann et al. 2009, Rapoport et al. 1999, Wardley et al. 2000).

Als Risikofaktoren für die Entwicklung einer Mukositis sind ein Konditionierungsregime mit TBI, eine vorherige Radiotherapie, eine Mobilisierungstherapie mit Etoposid und die Diagnose eines Non-Hodgkin-Lymphoms beschrieben. Ebenso führt die Therapie mit Antimetaboliten und Alkylanzien zu hohen Raten an Mukositiden (Bolwell et al. 2002, O'Brien et al. 2003, Rapoport et al. 1999, Wardley et al. 2000).

Der Einfluss des Alters auf die Mukositisrate ist nicht eindeutig geklärt. Die Arbeitsgruppen von Jantunen und Vera-Llonch beschrieben eine gesteigerte Toxizität der Hochdosischemotherapie bei älteren Patienten (Jantunen et al. 2000, Vera-Llonch et al. 2007). Die Untersuchungen von Rapoport erbrachten hingegen eine höhere Mukositisrate bei jüngeren Patienten. Hier erfolgte jedoch die Konditionierung bei über einem Drittel der Patienten mit TBI, sodass neben dem Alter auch das Konditionierungsregime zur hohen Mukositisrate beigetragen haben könnte (Rapoport et al. 1999). Andere Studien sahen keinen eindeutigen Zusammenhang mit dem Alter (Blijlevens et al. 2008, Wardley et al. 2000).

Im eigenen Patientenkollektiv wurde bei 96 der 197 Therapiezyklen die Konditionierung mit Melphalan durchgeführt. 10 Patienten erhielten eine TBI und 3 eine Radioimmuntherapie. Weiterhin lag bei 30% der Patienten ein Non-Hodgkin-Lymphom als Grunderkrankung vor. Somit hatten viele Patienten mindestens einen der oben beschriebenen Risikofaktoren. Dies könnte die hohe Rate an schweren Mukositiden im eigenen Patientenkollektiv erklären und damit auch die höhere Anzahl an Infektionen begründen.

Als weitere nicht-infektiöse Komplikation wurde die Diarrhoeate untersucht. In 88,3% der Therapiezyklen trat eine Diarrhoe auf. Avery und Tomblyn beschrieben eine Diarrhoeate von 76,3% bzw. 92% nach autologer Stammzelltransplantation (Avery et al. 2000, Tomblyn et al. 2002). Bei den in dieser Arbeit ausgewerteten Therapiezyklen gelang ein kultureller Nachweis von Clostridium difficile bzw. des Clostridium-difficile-Toxins in 4,6%. Andere Arbeiten zeigten eine Inzidenz Clostridium-difficile-assoziiertes Diarrhoen nach autologer Stammzelltransplantation von 4,9 bis 11% (Avery et al. 2000, Bilgrami et al. 1999, Toor et al. 2001). Tomblyn et al. vermuteten, dass die geringe Inzidenz Clostridium-difficile-assoziiertes Diarrhoen trotz hoher Diarrhoeaten darauf zurückzuführen ist, dass die Diarrhoe in der frühen Post-Transplantationsphase vor allem im Rahmen der Toxizität der Konditionierungstherapie auftritt und keine infektiöse Ursache hat (Tomblyn et al. 2002).

4.3 Infektiöse Komplikationen

Infektionen stellen eine der Hauptkomplikationen bei der Hochdosischemotherapie mit HSCT dar. Bei den eigenen Patienten konnten in 94 von 182 Fieberepisoden Infektionen nachgewiesen werden. Diese setzen sich zusammen aus 45 Bakteriämien (25%), 23 Lungeninfiltraten (13%), 16 klinisch (9%) und 10 mikrobiologisch dokumentierten Infektionen (5%). Viele andere Studien nehmen lediglich eine Einteilung in CDI und MDI vor. Dabei werden die Bakteriämien zu den mikrobiologisch dokumentierten Infektionen gezählt. Dies erklärt die deutlich höhere Anzahl an MDI bei diesen Studien. Eine Übersicht der Inzidenzen zeigt Tabelle 16.

Studie	MDI	CDI
Auner et al. 2002	29 %	11 %
Auner et al. 2005	35 %	6 %
Gil et al. 2007	38,9 %	9,3 %
Offidani et al. 1999	34,8%	6,1%
eigene Arbeit	5% (+ Bakteriämie in 25%)	9%
	MDI+CDI	
Kolbe et al. 1997	48%	
Salazar et al. 1999	40%	

Tabelle 16: Infektionen nach autologer Stammzelltransplantation

Die Anzahl der Bakteriämien liegt im Bereich bereits publizierter Daten von 20 bis 30% (Auner et al. 2002, Offidani et al. 1999, Reich et al. 2001, Salazar et al. 1999). Dabei war mit 66,7% die Mehrzahl grampositiv. Die Prädominanz grampositiver Bakteriämien wird

auch in anderen Arbeiten deutlich, welche als Begründung dafür die gestörte Schleimhautbarriere und Verwendung von zentralen Venenkathetern anführen (Auner et al. 2002, Kolbe et al. 1997, Mossad et al. 1996, Reich et al. 2001, Salazar et al. 1999, Sezer et al. 2000).

Insgesamt gelang ein Erregernachweis in 36,1% der Therapiezyklen mit Fieber. Von den 65 nachgewiesenen bakteriellen Erregern wurden mit 17% koagulasenegative Staphylokokken (n=11) am häufigsten nachgewiesen, gefolgt von *Staphylococcus aureus* und *Escherichia coli* mit jeweils 11% (n=7).

Katheterassoziierte Infektionen wurden lediglich in 1,1% der Therapiezyklen (n=2) gesichert. Andere Arbeiten weisen mit 6,1-28% eine höhere Inzidenz katheterassoziiierter Infektionen auf (Gil et al. 2007, Offidani et al. 1999, Salazar et al. 1999). Die geringe Inzidenz im eigenen Patientenkollektiv könnte dadurch bedingt sein, dass die zentralen Venenkatheter immer unter sonographischer Kontrolle gelegt wurden, was mit einer geringeren Rate an Komplikationen einhergeht (Hind et al. 2003).

Nichtbakterielle Infektionen fanden sich sehr selten. Einmal wurde eine CMV-Reaktivierung nachgewiesen und ein Herpes zoster klinisch diagnostiziert. Eine Pilzinfektion trat nicht auf. Dies wird auch durch die Ergebnisse anderer Arbeiten gestützt (Auner et al. 2005, Kolbe et al. 1997, Offidani et al. 1999, Seropian et al. 1999, Sezer et al. 2000). Reich et al. berichteten von Pilzinfektionen bei 1,7% der Patienten, Mossad et al. bei 2,3% und in der Untersuchung von Gil et al. gelang der mikrobiologische Nachweis einer Pilzinfektion bei 3,5% der Patienten (Gil et al. 2007, Mossad et al. 1996, Reich et al. 2001). Ebenso war auch die Zahl viraler Infektionen in anderen Arbeiten sehr gering (Kolbe et al. 1997, Mossad et al. 1996, Offidani et al. 1999, Reich et al. 2001, Seropian et al. 1999, Sezer et al. 2000).

Der Verlauf infektiöser Komplikationen war abhängig von der zugrunde liegenden Fieberursache. Patienten mit einer nachgewiesenen Infektion fieberten signifikant länger und erhielten eine längere antibiotische Therapie als Patienten mit FUO.

Weiterhin sprachen dokumentierte Infektionen im Vergleich zu FUO schlechter auf die antibiotische Therapie an. Während 50,0% der Patienten mit FUO lediglich die Erstlinientherapie benötigten, war dies nur bei 33,7% der Patienten mit einer Infektion der Fall. Hier erfolgte dementsprechend eine Umstellung der Therapie.

Zu ähnlichen Erkenntnissen gelangten Auner et al. und Reich et al. mit 73% vs. 40% bzw. 65% vs. 30,6% Therapieansprechen bei FUO bzw. nachgewiesener Infektion (Auner et al. 2002, Reich et al. 2001). Auch Buchheidt und Kollegen beschrieben ein signifikant schlechteres Therapieansprechen bei dokumentierten Infektionen im Vergleich zu FUO bei Patienten in Neutropenie und die Arbeitsgruppe von Salazar stellte fest, dass bei Patienten

mit einer Infektion im Vergleich zu den Patienten mit FUO mehr supportive Maßnahmen notwendig waren (Buchheidt et al. 2003, Salazar et al. 1999).

Vergleicht man die Fieberdauer in Abhängigkeit von der zugrunde liegenden Infektionsursache, so fieberten Patienten mit einem Lungeninfiltrat signifikant länger als Patienten mit FUO, Bakteriämie und MDI. Reich et al. zeigten ebenfalls, dass die Patienten mit Lungeninfiltraten eine längere Zeit bis zum Therapieansprechen nach HSCT benötigten (Reich et al. 2001).

Ein schwerer septischer Verlauf trat bei 8,6% der Patienten auf und die transplantationsassoziierte Mortalität im eigenen Patientenkollektiv betrug 3,8% entsprechend der vorhandenen Datenlage (Gil et al. 2007, Kolbe et al. 1997, Reich et al. 2001, Seropian et al. 1999). Unter den Patienten mit Lungeninfiltraten gab es signifikant mehr Todesfälle als bei den Patientengruppen ‚FUO‘ und ‚Bakteriämie‘. Auch andere Arbeiten bestätigen ein schlechteres Outcome für Patienten mit Lungeninfiltraten (Link et al. 1994, Maschmeyer et al. 1994).

4.4 Risikofaktoranalyse

4.4.1 Neutropenie als Risikofaktor

Die Neutropenie stellt einen der wichtigsten Risikofaktoren für die Entstehung und den Verlauf infektiöser Komplikationen dar (Gil et al. 2007, Mossad et al. 1996, Offidani et al. 1999, Seropian et al. 1999). In der eigenen Untersuchung korrelierte die Leukopeniedauer positiv mit der Dauer des Fiebers. Offidani et al. konnten in ihrer Untersuchung ebenfalls aufzeigen, dass die Fieberdauer von der Dauer einer schweren Neutropenie (<100 Neutrophile/ μ l) abhängig ist (Offidani et al. 1999). Auner et al. beschrieben weiterhin eine schlechteres Ansprechen auf die Erstlinientherapie mit zunehmender Neutropeniedauer (Auner et al. 2005). Dies konnte in dieser Arbeit nicht gezeigt werden.

4.4.2 Alter als Risikofaktor

Mit zunehmendem Alter steigt das Risiko für die Entwicklung infektiöser Komplikationen. Neben dem chronologischen ist vor allem das biologische Alter für den Therapieverlauf entscheidend. Im eigenen Patientenkollektiv liegt die Altersgrenze bei 40 Jahren. Eine Infektion trat signifikant häufiger bei Patienten auf, die 40 Jahre und älter waren. Bei einer Odds Ratio von 3,25 war die Chance, eine Infektion zu bekommen, in der Patientengruppe ≥ 40 Jahre 3,25-mal so hoch wie in der Patientengruppe <40 Jahre. Somit konnte das Alter als Risikofaktor für das Auftreten einer Infektion in Neutropenie beschrieben werden.

In anderen Analysen konnte das Alter nicht als Risikofaktor evaluiert werden (Auner et al. 2005, Gil et al. 2007, Hoffmann et al. 2001). Lediglich Weaver et al. beschrieben im Zusammenhang mit dem Alter eine Zunahme der therapiebedingten Mortalität. Während die Mortalität bei Patienten unter 50 Jahren 1,9% betrug, lag sie bei den über 50-Jährigen bei 6,6% innerhalb der ersten 100 Tage nach peripherer Stammzelltransplantation (Weaver et al. 1997b).

Ein alleiniger Zusammenhang zwischen Zunahme der Infektionshäufigkeit und dem Alter muss jedoch kritisch betrachtet werden, da im eigenen Patientenkollektiv bei vielen der jüngeren Patienten ein Keimzelltumor als Grunderkrankung vorlag und solide Tumore bereits in anderen Arbeiten mit einer geringeren Infektionsrate vergesellschaftet waren (Egerer et al. 2002, Sezer et al. 2000). Des Weiteren ist bei diesen Patienten von einer besseren Immunkompetenz und weniger Vortherapien auszugehen.

4.4.3 Grunderkrankung als Risikofaktor

Die Patientengruppe der Empfänger einer autologen Stammzelltransplantation ist sehr heterogen bedingt durch die unterschiedlichen Grunderkrankungen, Vortherapien und Regime der Hochdosistherapie. Es gibt nur wenige Publikationen, die eine Prädisposition für infektiöse Komplikationen bezüglich der Grunderkrankung bei autologen Transplantationspatienten untersuchen.

Im eigenen Patientenkollektiv bestanden als Hauptindikationen zur autologen PBSZT bei 49% ein Multiples Myelom, bei 30% ein Non-Hodgkin-Lymphom und bei 15% ein Keimzelltumor. Es konnte gezeigt werden, dass die Inzidenz der Infektionen von der Grunderkrankung abhängig ist. Bei Patienten mit einem Multiplen Myelom traten signifikant mehr Infektionen auf als bei Patienten mit der Diagnose ‚Keimzelltumor‘ (61,8% vs. 29,2%). Auch im Vergleich zur Patientengruppe ‚Non-Hodgkin-Lymphom‘ traten mehr Infektionen unter denen mit einem Multiplen Myelom auf (44,6% vs. 61,8%). Dieser Unterschied war allerdings nicht signifikant, obwohl die mediane Leukopeniedauer signifikant länger bei Patienten mit Non-Hodgkin-Lymphom im Vergleich zu Patienten mit Multiplem Myelom und Keimzelltumor (9 vs. 7 bzw. 6 Tage) war. Die eigene Untersuchung ergab somit, dass Patienten mit einem Multiplen Myelom ein höheres Risiko für die Entwicklung einer Infektion hatten.

Die Ätiologie dieses Unterschiedes ist sicherlich multifaktoriell bedingt und neben erkrankungsbedingten Faktoren spielen auch therapiebedingte, wie z.B. die Konditionierung, eine wichtige Rolle. Weiterhin sind Patienten mit Multiplem Myelom bzw. Non-Hodgkin-Lymphom signifikant älter als Patienten mit Keimzelltumor und das Alter stellt wie oben

beschrieben ebenfalls einen Einflussfaktor dar. Im folgenden Kapitel soll genauer auf die Patientengruppe ‚Multiples Myelom‘ eingegangen werden.

Ein Zusammenhang zwischen Infektionshäufigkeit und Grunderkrankung ist auch in anderen Arbeiten beschrieben. Die Arbeitsgruppe von Gil berichtete von der höchsten Infektionswahrscheinlichkeit für Patienten mit ALL, die mit TBI behandelt wurden. Weiterhin besaßen die Patienten mit Multiplem Myelom, die mit Melphalan konditioniert wurden, ein geringeres Infektionsrisiko als Patienten mit Non-Hodgkin-Lymphom oder Morbus Hodgkin. Die Neutropeniedauer war in dieser Untersuchung ebenfalls bei Patienten mit Multiplem Myelom signifikant am kürzesten (Gil et al. 2007). Im Vergleich zur eigenen Untersuchung lag in dieser Arbeit die Diagnose ‚Morbus Hodgkin‘ bzw. ‚Non-Hodgkin-Lymphom‘ bei über 60% der Patienten vor, während nur 20% ein Multiples Myelom als Grunderkrankung aufwiesen. Dies könnte einen Einfluss auf den Unterschied in der Infektionshäufigkeit bezogen auf die Grunderkrankung haben.

Auner et al. beschrieben ebenso eine kürzere Neutropeniedauer bei Patienten mit einem Multiplen Myelom im Vergleich zu Patienten mit AML und Non-Hodgkin-Lymphom/Morbus Hodgkin (Auner et al. 2002). Bei Ketterer et al. findet man eine höhere Inzidenz von Spätinfektionen nach den ersten 30 Tagen nach Transplantation bei Patienten mit Multiplem Myelom im Vergleich zu Patienten mit Morbus Hodgkin und Non-Hodgkin-Lymphom sowie nach TBI und Therapie mit Fludarabinen (Ketterer et al. 1999). Weitere Studien zeigten mehr Infektionen bei Patienten mit hämatologischer Neoplasie im Vergleich zu Patienten mit Mammakarzinom (Egerer et al. 2002, Sezer et al. 2000) und in anderen Veröffentlichungen trat kein signifikanter Unterschied in der Inzidenz und dem klinischen Verlauf infektiöser Komplikationen bei Patienten mit unterschiedlicher Grunderkrankung auf (Auner et al. 2002, Kolbe et al. 1997, Mossad et al. 1996, Reich et al. 2001).

Der Einfluss der Grunderkrankung auf die Infektionshäufigkeit nach Hochdosischemotherapie und autologer Stammzelltransplantation bleibt somit weiter zu untersuchen. Jedoch scheinen Patienten mit hämatologischen Neoplasien, wie z.B. Akute Leukämie und Multiples Myelom, ein höheres Risiko für die Entwicklung von Infektionen zu besitzen.

4.4.4 Risikoevaluation für die Patientengruppe ‚Multiples Myelom‘

Die Hochdosischemotherapie mit autologer Stammzelltransplantation ist eine wichtige Therapieoption bei Patienten mit Multiplem Myelom (Gratwohl et al. 2007). Im Vergleich zur konventionellen Therapie erhöht diese Form der Therapie die Ansprechrate und das Überleben der Patienten (Attal et al. 1996).

Patienten mit Multiplem Myelom besitzen eine erhöhte Infektanfälligkeit durch die erkrankungsbedingte humorale Immundefizienz, welche sich sowohl durch eine reduzierte Anzahl normaler funktionsfähiger Immunglobuline als auch durch eine verminderte Fähigkeit der Abwehrzellen zur adäquaten humoralen Immunantwort nach Antigenkontakt auszeichnet (Fahey et al. 1963, Hargreaves et al. 1995).

Neben der Grunderkrankung besitzt dieses Patientenkollektiv weitere Risikofaktoren, die für die Entstehung einer Infektion prädisponieren. Zum einen sind die Patienten häufig älter und zum anderen spielt auch die Mukositis eine wichtige Rolle. Die Konditionierungstherapie mit Melphalan geht oft mit einer schweren Mukositis und einem damit erhöhten Infektionsrisiko einher (Grazziutti et al. 2006, McCann et al. 2009, Wardley et al. 2000).

In dieser Arbeit konnte im Gegensatz zu anderen Veröffentlichungen gezeigt werden, dass Patienten mit einem Multiplem Myelom eine höhere Infektionsneigung als Patienten mit Keimzelltumor und Non-Hodgkin-Lymphom in den ersten Tagen nach autologer PBSZT besitzen.

Eine Risikoreduktion der infektiösen Komplikationen wäre durch die Gabe intravenöser Immunglobuline (IVIg) denkbar. Allerdings gibt es nur eine geringe Anzahl von Daten, die den klinischen Benefit für die routinemäßige Gabe von IVIg im Zusammenhang mit einer autologen Stammzelltransplantation belegen. Die Untersuchung von Khalafallah et al. bei Patienten mit Multiplem Myelom nach autologer Stammzelltransplantation zeigte, dass die Gabe von IVIg die Rate an schweren Infektionen sowie die Hospitalisierungsrate nach Therapie verringert (Khalafallah et al. 2010). Eine Metaanalyse von Raanani et al. konnte ebenfalls eine Reduktion der Infektionsrate durch die prophylaktische Gabe von IVIg aufzeigen, jedoch ging diese mit einer erhöhten Rate an unerwünschten Nebeneffekten wie allergischen Reaktionen und Fieber einher und es konnte kein Effekt auf die Gesamtmortalität gezeigt werden, sodass keine routinemäßige Gabe empfohlen wird (Raanani et al. 2009). In einer Untersuchung von Wolff et al. war die Sterblichkeit unter den Immunglobulinempfängern nach autologer Stammzelltransplantation aufgrund einer höheren Inzidenz veno-okklusiver Erkrankungen erhöht (Wolff et al. 1993).

Weitere Studien zur Prophylaxe infektiöser Komplikationen mit IVIg bei Patienten mit Multiplem Myelom nach autologer Stammzelltransplantation zeigten keinen Benefit

(Blombery et al. 2011). Eine Arbeitsgruppe von Chapel konnte die Risikoreduktion für Infektionen nach der Gabe von IVIG bei Patienten mit einem Multiplen Myelom in der stabilen Erkrankungsphase zeigen. Jedoch profitierten Patienten mit einer eingeschränkten Knochenmarksfunktion nicht von dieser Therapie. Als Ursache dafür wird die Abhängigkeit des Schutzmechanismus der Immunglobuline von einem funktionierenden Phagozytensystem genannt (Chapel et al. 1994). Zusammenfassend wird derzeit ein konkreter Nutzen der generellen Gabe von Immunglobulinen bei Patienten mit Multiplem Myelom nach Hochdosischemotherapie und autologer Stammzelltransplantation nicht gesehen. Bei Patienten mit rezidivierenden Infektionen in der stabilen Erkrankungsphase ist die Gabe von Immunglobulinen eine Therapieoption.

Neben dem Immunglobulinmangel stellt, wie bereits beschrieben, auch die Mukositis einen Risikofaktor für die Entwicklung einer Infektion dar. Offidani et al. konnten zeigen, dass die Entwicklung einer höhergradigen Mukositis und eine schwere Neutropenie (<100 Neutrophile/ μl) die stärksten Risikofaktoren für die Entstehung einer frühen Infektion darstellen (Offidani et al. 1999). Ein weiterer Ansatz zur Reduktion von Infektionen wäre somit die Vermeidung einer Mukositis. Dieses Prinzip wurde mit der Einführung der oralen Keratinozyten-Wachstumsfaktoren untersucht. Durch deren Gabe konnten die Inzidenz und der Schweregrad der Mukositis bei Patienten nach Radiochemotherapie und anschließender autologer Stammzelltransplantation verringert werden (Blijlevens und Sonis 2007). Ein Nutzen bei alleiniger Hochdosischemotherapie ohne Radiotherapie ist jedoch nicht belegt (Weigelt et al. 2011). Hier bedarf es weiterer prospektiver Studien, um dies zu evaluieren.

5 ZUSAMMENFASSUNG

Die Hochdosischemotherapie mit nachfolgender autologer Stammzelltransplantation hat in der Behandlung hämatologischer und onkologischer Erkrankungen einen hohen Stellenwert. Während der Therapie besitzen die Patienten ein hohes Risiko für die Entwicklung infektiöser Komplikationen, die eine der Hauptursachen für die Morbidität und Mortalität darstellen.

Das Ziel dieser Arbeit war es, die Inzidenz und Art infektiöser Komplikationen zu untersuchen und Risikofaktoren zu erkennen, die für die Entstehung einer Infektion prädisponieren. Dazu wurden die Daten aller Patienten, die eine Hochdosischemotherapie und autologe PBSZT an der Universitätsmedizin Göttingen von 2005 bis 2008 erhielten, retrospektiv analysiert.

Insgesamt konnten 197 Therapiezyklen von 157 Patienten ausgewertet werden. Die Hauptindikationen für diese Therapie stellten das Multiple Myelom (49%), das Non-Hodgkin-Lymphom (30%) und der Keimzelltumor (15%) dar. Es wurden im Median $3,4 \times 10^6$ CD34⁺-Stammzellen/ kg KG transplantiert und das Engraftment trat im Median am Tag +9 auf. In 84,3% der Therapiezyklen entwickelten Patienten Fieber. Die Länge des Fiebers korrelierte positiv mit der Dauer der Neutropenie.

Als Fieberursache konnte bei 48% FUO, 25% eine Bakteriämie, 13% ein Lungeninfiltrat, 9% eine CDI und 5% eine MDI nachgewiesen werden. Ein Erregernachweis gelang in 36,1% der Fieberereignisse, wobei 66,2% der Bakteriämien durch grampositive Erreger bedingt waren, obwohl nur wenige Patienten eine Chinolonprophylaxe erhielten. Neben den infektiösen Komplikationen traten besonders häufig als nicht-infektiöse Komplikationen eine Mukositis (57,4%) und Diarrhoe (88,3%) auf. Die transplantationsassoziierte Mortalität betrug 3,8%.

Konnte bei einem Patienten eine Infektion nachgewiesen werden, so fieberten diese Patienten länger, sprachen schlechter auf die Erstlinientherapie an und benötigten länger eine antibiotische Therapie als Patienten mit FUO. Eine besonders schlechte Prognose mit erhöhter Mortalität hatten Patienten mit Nachweis einer Pneumonie.

Die Inzidenz einer Infektion war signifikant häufiger bei Patienten, die 40 Jahre oder älter waren und als Grunderkrankung ein Multiples Myelom hatten. Bei Patienten mit einem Non-Hodgkin-Lymphom oder einem Keimzelltumor konnten seltener Infektionen nachgewiesen werden, obwohl die mediane Fieber- und Leukopeniedauer bei Patienten mit Non-Hodgkin-Lymphom länger als bei denen mit Multiplem Myelom war.

Möglicherweise durch den hohen Anteil an Myelompatienten (49%) in dieser Arbeit im Vergleich zu bisherigen Veröffentlichungen konnte erstmals gezeigt werden, dass diese Patienten mehr frühe infektiöse Komplikationen nach Hochdosischemotherapie mit autologer PBSZT entwickeln als Patienten mit Non-Hodgkin-Lymphom oder Keimzelltumor. Erklären lässt sich dies unter anderem durch den erkrankungsbedingten humoralen Immundefekt, das häufig höhere Alter der Patienten sowie die hohe Inzidenz einer Mukositis nach Konditionierungstherapie mit HD-Melphalan. Die dadurch gestörte Schleimhautbarriere stellt eine ideale Eintrittspforte für pathogene Erreger dar, womit sich auch der hohe Anteil an grampositiven Infektionen erklären lässt.

Um das Infektionsrisiko dieser Patienten zu reduzieren, sind in der Zukunft verschiedene Ansätze denkbar. Zum einen wurden bereits Versuche zur Optimierung der Mukositisprophylaxe und -therapie nach Hochdosischemotherapie und HSCT unternommen. Weiterhin besteht die Möglichkeit der Ausweitung einer antibiotischen Prophylaxe. Nach bisherigen Daten scheint diese jedoch nur die Anzahl der Fieberepisoden zu minimieren, ohne einen Einfluss auf die Gesamtmortalität zu haben, und eine zunehmende Resistenzentwicklung wird befürchtet. Die routinemäßige Gabe von IVIG zur Reduzierung des Infektionsrisikos bei Patienten mit Multiplem Myelom wird derzeit nicht empfohlen, da diese Therapie mit einem erhöhten Risiko unerwünschter Wirkungen wie allergischen Reaktionen oder der Entstehung von veno-okklusiven Erkrankungen einhergeht und bisher ebenfalls kein Effekt auf die Gesamtmortalität gezeigt werden konnte.

Zusammenfassend bedingen verschiedene Faktoren das Infektionsrisiko bei Patienten nach Hochdosischemotherapie mit autologer PBSZT und somit ist die Risikoabschätzung anhand einer einzelnen Variable z.B. der Grunderkrankung schwer möglich. Dennoch liefern die hier beschriebenen Daten wichtige Informationen, die der Grunderkrankung und hier vor allem dem Multiplen Myelom eine entscheidende Bedeutung als Risikofaktor für die Entstehung einer Infektion einräumen. Inwieweit sich diese Ergebnisse durch den Einsatz der neuen Substanzen in der Therapie des Multiplen Myeloms ändern, wäre zu untersuchen.

6 ANHANG

6.1 Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
AGIHO	Arbeitsgemeinschaft Infektionen in der Hämatologie und Onkologie
ALL	Akute lymphatische Leukämie
ALT	Alanin-Aminotransferase
AML	Akute myeloische Leukämie
AP	Alkalische Phosphatase
ARDS	akutes Lungenversagen (acute respiratory distress syndrome)
AST	Aspartat-Aminotransferase
AT III	Antithrombin III
Bakt	Bakteriämie
BAL	bronchoalveoläre Lavage
BEAM	Bis-chloroethylnitrosourea (BCNU), Etoposid, Cytarabin, Melphalan
BK	Blutkultur
bzw.	beziehungsweise
° C	Grad Celcius
Ca	Calcium
CD	Cluster of differentiation
CDI	klinisch dokumentierte Infektion (clinical documented infection)
CE	Carboplatin, Etoposid
CHE	Cholinesterase
CHOEP	Cyclophosphamid, Adriamycin, Vincristin, Etoposid, Prednison
CLL	Chronische lymphatische Leukämie
CML	Chronische myeloische Leukämie
CMV	Zytomegalievirus
CO	Kohlenstoffmonoxid
CR	komplette Remission (complete remission)
CRP	C-reaktives Protein
CT	Computertomografie
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
Cy	Cyclophosphamid
d	Tag
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie
dl	Deziliter

DMSO	Dimethylsulfoxid
EBMT	European Group for Blood and Marrow Transplantation
EBV	Epstein-Barr-Virus
EKG	Elektrokardiogramm
FT3	freies Trijodthyronin
FUO	Fieber unklarer Genese (fever of unknown origin)
g	Gramm
G-CSF	Granulozyten-Kolonie-stimulierender Faktor (granulocyte-colony stimulating factor)
ggf.	gegebenenfalls
GGT	Gamma-Glutamyl-Transferase
Harnstoff-N	Harnstoff-Stickstoff
HAV	Hepatitis-A-Virus
Hb	Hämoglobin
HBV	Hepatitis-B-Virus
HCV	Hepatitis-C-Virus
HD	Hochdosis
HEPA	High-Efficiency Particulate Air
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
HNO	Hals-Nasen-Ohren
HSCT	hämatopoetische Stammzelltransplantation (hematopoietic stem cell transplantation)
HSV	Herpes-simplex-Virus
HWI	Harnwegsinfekt
ICE	Ifosfamid, Carboplatin, Etoposid
INR	International Normalized Ratio
i.v.	intravenös
IVIG	intravenöse Immunglobuline
K	Kalium
KG	Körpergewicht
kg	Kilogramm
KZT	Keimzelltumor
l	Liter
LDH	Laktatdehydrogenase
LI	Lungeninfiltrat

m	männlich
MDI	mikrobiologisch dokumentierte Infektion (microbiologically documented infection)
MDS	Myelodysplastisches Syndrom
Mg	Magnesium
mg	Milligramm
MH	Morbus Hodgkin
µl	Mikroliter
MM	Multiples Myelom
MRT	Magnetresonanztomografie
n	Anzahl
Na	Natrium
NHL	Non-Hodgkin-Lymphom
PBSZT	periphere Blutstammzelltransplantation
PEG	perkutane endoskopische Gastrostomie
PEI	Cisplatin, Etoposid, Ifosfamid
p.o.	per os
PTT	partielle Thromboplastinzeit
RA	Refraktäre Anämie (refractory anaemia)
RAEB	Refraktäre Anämie mit Blastenexzess (refractory anaemia with excess blasts)
RAEBt	RAEB in Transformation
sAML	sekundäre Akute myeloische Leukämie (secondary acute myeloid leukaemia)
s.c.	subkutan
spp.	species pluralis
SZ	Stammzellen
TBI	Ganzkörperbestrahlung (total body irradiation)
TEA	Treosulfan, Etopophos, Cytarabin
TPHA	Treponema-Pallidum-Hämagglutinations-Assay
TSH	Thyreoidea-stimulierendes Hormon, Thyreotropin
u.a.	unter anderem
vs.	versus
VZV	Varizella-Zoster-Virus
w	weiblich
WHO	Weltgesundheitsorganisation (World health organization)
z.B.	zum Beispiel

6.2 Abbildungsverzeichnis		Seite
Abbildung 1	Transplantationszahlen und Geschlechterverteilung 2005-2008	18
Abbildung 2	Grunderkrankungen	19
Abbildung 3	Anzahl der Erst- und Folgetransplantationen	20
Abbildung 4	Fieberursachen	22
Abbildung 5	Inzidenz von FUO und Infektion in der Neutropenie	25
Abbildung 6	Box-plot - Fieberdauer in Abhängigkeit der Fieberursache	28
Abbildung 7	Box-plot - Fieberdauer in Abhängigkeit der Grunderkrankung	30
Abbildung 8	Box-plot - Leukopeniedauer in Abhängigkeit der Grunderkrankung	31
Abbildung 9	Inzidenz von FUO und Infektion in Abhängigkeit der Grunderkrankung	32

6.3 Tabellenverzeichnis		Seite
Tabelle 1	Anzahl der Ersttransplantationen autologer und allogener hämatopoetischer Stammzellen von 1997 bis 2009	1
Tabelle 2	Indikationen zur autologen Stammzelltransplantation adaptiert nach Ljungman et al. 2006, S.440-441	5
Tabelle 3	Organtoxizitäten einiger Zytostatika nach Wörmann 1998, S.1116	6
Tabelle 4	Patientencharakteristika	18
Tabelle 5	Anzahl der transplantierten peripheren Stammzellen	20
Tabelle 6	Leukopenieverlauf bezogen auf die Grunderkrankung	21
Tabelle 7	Prozentuale Verteilung der Fieberursachen	23
Tabelle 8	Fiebererreger	24
Tabelle 9	Statistische Analyse des Fiebers in Neutropenie	26
Tabelle 10	Statistische Analyse in Abhängigkeit der Fieberursache	27
Tabelle 11	Statistische Analyse in Abhängigkeit der Grunderkrankung	29
Tabelle 12	Ursache der ersten Fieberepisode in Abhängigkeit der Grunderkrankung	32
Tabelle 13	Mukositis	33
Tabelle 14	Diarrhoe	33
Tabelle 15	Inzidenzen von FUO und Infektion nach autologer Stammzelltransplantation	35
Tabelle 16	Infektionen nach autologer Stammzelltransplantation	37

7 LITERATURVERZEICHNIS

Abrams RA, Glaubiger D, Appelbaum FR, Deisseroth AB (1980): Result of attempted hematopoietic reconstitution using isologous, peripheral blood mononuclear cells: a case report. *Blood* 56, 516-520

Abrams RA, Johnston-Early A, Kramer C, Minna JD, Cohen MH, Deisseroth AB (1981): Amplification of circulating granulocyte-monocyte stem cell numbers following chemotherapy in patients with extensive small cell carcinoma of the lung. *Cancer Res* 41, 35-41

Aksu G, Ruhi MZ, Akan H, Bengisun S, Ustün C, Arslan O, Ozenci H (2001): Aerobic bacterial and fungal infections in peripheral blood stem cell transplants. *Bone Marrow Transplant* 27, 201-205

Attal M, Harousseau JL, Stoppa AM, Sotto JJ, Fuzibet JG, Rossi JF, Casassus P, Maisonneuve H, Facon T, Ifrah N (1996): A prospective, randomized trial of autologous bone marrow transplantation and chemotherapy in multiple myeloma. Intergroupe Français du Myélome. *N Engl J Med* 335, 91-97

Auner HW, Sill H, Mulabecirovic A, Linkesch W, Krause R (2002): Infectious complications after autologous hematopoietic stem cell transplantation: comparison of patients with acute myeloid leukemia, malignant lymphoma, and multiple myeloma. *Ann Hematol* 81, 374-377

Auner HW, Zebisch A, Ofner P, Sill H, Linkesch W, Krause R (2005): Evaluation of potential risk factors for early infectious complications after autologous peripheral blood stem cell transplantation in patients with lymphoproliferative diseases. *Ann Hematol* 84, 532-537

Avery R, Pohlman B, Adal K, Bolwell B, Goldman M, Kalaycio M, Hall G, Andresen S, Mossad S, Schmitt S (2000): High prevalence of diarrhea but infrequency of documented *Clostridium difficile* in autologous peripheral blood progenitor cell transplant recipients. *Bone Marrow Transplant* 25, 67-69

Baldomero H, Gratwohl M, Gratwohl A, Tichelli A, Niederwieser D, Madrigal A, Frauendorfer K; European Group for Blood and Marrow Transplantation EBMT (2011): The EBMT activity survey 2009: trends over the past 5 years. *Bone Marrow Transplant* 46, 485-501

Baynes RD, Hamm C, Dansey R, Klein J, Cassells L, Karanes C, Abella E, Peters WP (2000): Bone marrow and peripheral blood hematopoietic stem cell transplantation: focus on autografting. *Clin Chem* 46, 1239-1251

Bensing W, Appelbaum F, Rowley S, Storb R, Sanders J, Lilleby K, Gooley T, Demirer T, Schiffman K, Weaver C (1995): Factors that influence collection and engraftment of autologous peripheral-blood stem cells. *J Clin Oncol* 13, 2547-2555

Bertz H, Auner HW, Weissinger F, Salwender HJ, Einsele H, Egerer G, Sandherr M, Schüttrumpf S, Südhoff T, Maschmeyer G (2003): Antimicrobial therapy of febrile complications after high-dose chemo-/radiotherapy 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* 82, 167-174

Beyer J, Schwella N, Zingsem J, Strohscheer I, Schwaner I, Oettle H, Serke S, Huhn D, Stieger W (1995): Hematopoietic rescue after high-dose chemotherapy using autologous peripheral-blood progenitor cells or bone marrow: a randomized comparison. *J Clin Oncol* 13, 1328-1335

Bilgrami S, Feingold JM, Dorsky D, Edwards RL, Bona RD, Khan AM, Rodriguez-Pinero F, Clive J, Tutschka PJ (1999): Incidence and outcome of *Clostridium difficile* infection following autologous peripheral blood stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 23, 1039-1042

Blijlevens N, Sonis S (2007): Palifermin (recombinant keratinocyte growth factor-1): a pleiotropic growth factor with multiple biological activities in preventing chemotherapy- and radiotherapy-induced mucositis. *Ann Oncol* 18, 817-826

Blijlevens N, van't Land B, Donnelly JP, de Pauw BE (2002): Gram-positive bacteremia coincides with impaired gut integrity in HSCT recipients. *Int J Infect Dis* 6, 32-33

Blijlevens N, Schwenkglenks M, Bacon P, D'Addio A, Einsele H, Maertens J, Niederwieser D, Rabitsch W, Roosaar A, Ruutu T (2008): Prospective oral mucositis audit: oral mucositis in patients receiving high-dose melphalan or BEAM conditioning chemotherapy-European Blood and Marrow Transplantation Mucositis Advisory Group. *J Clin Oncol* 26, 1519-1525

Blombery P, Prince HM, Worth LJ, Main J, Yang M, Wood EM, Westerman DA (2011): Prophylactic intravenous immunoglobulin during autologous haemopoietic stem cell transplantation for multiple myeloma is not associated with reduced infectious complications. *Ann Hematol* 90, 1167-1172

Bolwell BJ, Kalaycio M, Sobecks R, Andresen S, Kuczkowski E, Bernhard L, Lomax R, Kohuth J, Mendiola S, Rybicki L (2002): A multivariable analysis of factors influencing mucositis after autologous progenitor cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 30, 587-591

Bucaneve G, Micozzi A, Menichetti F, Martino P, Dionisi MS, Martinelli G, Allione B, D'Antonio D, Buelli M, Nosari AM (2005): Levofloxacin to prevent bacterial infection in patients with cancer and neutropenia. *N Engl J Med* 353, 977-987

Buchheidt D, Böhme A, Cornely OA, Fätkenheuer G, Fuhr HG, Heussel G, Junghanss C, Karthaus M, Kellner O, Kern WV (2003): Diagnosis and treatment of documented infections in neutropenic patients. Recommendations of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Oncology (DGHO). *Ann Hematol* 82, 127-132

Burchert A, Neubauer A (2011): Chronische myeloische Leukämie. Diagnostik, Therapie und Zukunftsstrategie. *Internist (Berl)* 52, 283-293

Chao NJ, Schriber JR, Grimes K, Long GD, Negrin RS, Raimondi CM, Horning SJ, Brown SL, Miller L, Blume KG (1993): Granulocyte colony-stimulating factor "mobilized" peripheral blood progenitor cells accelerate granulocyte and platelet recovery after high-dose chemotherapy. *Blood* 81, 2031-2035

Chapel HM, Lee M, Hargreaves R, Pamphilon DH, Prentice AG (1994): Randomised trial of intravenous immunoglobulin as prophylaxis against infection in plateau-phase multiple myeloma. The UK Group for Immunoglobulin Replacement Therapy in Multiple Myeloma. *Lancet* 343, 1059-1063

Common Terminology Criteria for Adverse Events v3.0 (CTCAE) (2003): http://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/docs/ctcae3.pdf, Publish Date: August 9, 2006, zuletzt verfügbar: 31.05.2012

Davis JM, Rowley SD, Braine HG, Piantadosi S, Santos GW (1990): Clinical toxicity of cryopreserved bone marrow graft infusion. *Blood* 75, 781-786

DiPersio JF, Micallef IN, Stiff PJ, Bolwell BJ, Maziarz RT, Jacobsen E, Nademanee A, McCarty J, Bridger G, Calandra G (2009a): Phase III prospective randomized double-blind placebo-controlled trial of plerixafor plus granulocyte colony-stimulating factor compared with placebo plus granulocyte colony-stimulating factor for autologous stem-cell mobilization and transplantation for patients with non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 27, 4767-4773

DiPersio JF, Stadtmauer EA, Nademanee A, Micallef IN, Stiff PJ, Kaufman JL, Maziarz RT, Hosing C, Früehauf S, Horwitz M, Cooper D, Bridger G, Calandra G (2009b): 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* 113, 5720-5726

Egerer G, Goldschmidt H, Hensel M, Harter C, Schneeweiss A, Ehrhard I, Bastert G, Ho AD (2002): Continuous infusion of ceftazidime for patients with breast cancer and multiple myeloma receiving high-dose chemotherapy and peripheral blood stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 30, 427-431

Eleutherakis-Papaiakovou E, Kostis E, Migkou M, Christoulas D, Terpos E, Gavriatopoulou M, Roussou M, Bournakis E, Kastiris E, Efstathiou E (2010): 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* 85, 863-867

Elias AD, Ayash L, Anderson KC, Hunt M, Wheeler C, Schwartz G, Tepler I, Mazanet R, Lynch C, Pap S (1992): Mobilization of peripheral blood progenitor cells by chemotherapy and granulocyte-macrophage colony-stimulating factor for hematologic support after high-dose intensification for breast cancer. *Blood* 79, 3036-3044

Fahey JL, Scoggins R, Utz JP, Szwed CF (1963): Infection, antibody response and gamma globulin components in multiple myeloma and macroglobulinemia. *Am J Med* 35, 698-707

Fätkenheuer G, Buchheidt D, Cornely OA, Fuhr HG, Karthaus M, Kisro J, Leithäuser M, Salwender H, Südhoff T, Szelényi H (2003): 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* 82, 149-157

Flomenberg N, Devine SM, Dipersio JF, Liesveld JL, McCarty JM, Rowley SD, Vesole DH, Badel K, Calandra G (2005): The use of AMD3100 plus G-CSF for autologous hematopoietic progenitor cell mobilization is superior to G-CSF alone. *Blood* 106, 1867-1874

Forrest DL, Nevill TJ, Naiman SC, Le A, Brockington DA, Barnett MJ, Lavoie JC, Nantel SH, Song KW, Shepherd JD (2003): Second malignancy following high-dose therapy and autologous stem cell transplantation: incidence and risk factor analysis. *Bone Marrow Transplant* 32, 915-923

Frei E, Canellos GP (1980): Dose: a critical factor in cancer chemotherapy. *Am J Med* 69, 585-594

Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, Boeckh MJ, Ito JI, Mullen CA, Raad II, Rolston KV, Young JA, Wingard JR, Infectious Diseases Society of America (2011): Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 update by the infectious diseases society of america. *Clin Infect Dis* 52, 56-93

Gil L, Styczynski J, Komarnicki M (2007): Infectious complication in 314 patients after high-dose therapy and autologous hematopoietic stem cell transplantation: risk factors analysis and outcome. *Infection* 35, 421-427

Goldman JM, Catovsky D, Hows J, Spiers AS, Galton DA (1979): Cryopreserved peripheral blood cells functioning as autografts in patients with chronic granulocytic leukaemia in transformation. *BMJ* 1979,1, 1310-1313

Gratwohl A, Passweg J, Baldomero H, Hermans J (1999): Blood and marrow transplantation activity in Europe 1997. European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). *Bone Marrow Transplant* 24, 231-245

Gratwohl A, Passweg J, Baldomero H, Urbano-Ispizua A (2001): Hematopoietic stem cell transplantation activity in Europe 1999. *Bone Marrow Transplant* 27, 899-916

Gratwohl A, Baldomero H, Horisberger B, Schmid C, Passweg J, Urbano-Ispizua A; Accreditation Committee of the European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) (2002): Current trends in hematopoietic stem cell transplantation in Europe. *Blood* 100, 2374-2386

Gratwohl A, Baldomero H, Frauendorfer K, Urbano-Ispizua A, Niederwieser D; Joint Accreditation Committee of the International Society for Cellular Therapy ISCT; European Group for Blood and Marrow Transplantation EBMT (2007): Results of the EBMT activity survey 2005 on haematopoietic stem cell transplantation: focus on increasing use of unrelated donors. *Bone Marrow Transplant* 39, 71-87

Grazziutti ML, Dong L, Miceli MH, Krishna SG, Kiwan E, Syed N, Fassas A, van Rhee F, Klaus H, Barlogie B (2006): Oral mucositis in myeloma patients undergoing melphalan-based autologous stem cell transplantation: incidence, risk factors and a severity predictive model. *Bone Marrow Transplant* 38, 501-506

Groeger JS, Lucas AB, Thaler HT, Friedlander-Klar H, Brown AE, Kiehn TE, Armstrong D (1993): Infectious morbidity associated with long-term use of venous access devices in patients with cancer. *Ann Intern Med* 119, 1168-1174

Hargreaves RM, Lea JR, Griffiths H, Faux JA, Holt JM, Reid C, Bunch C, Lee M, Chapel HM (1995): Immunological factors and risk of infection in plateau phase myeloma. *J Clin Pathol* 48, 260-266

Hind D, Calvert N, McWilliams R, Davidson A, Paisley S, Beverley C, Thomas S (2003): Ultrasonic locating devices for central venous cannulation: meta-analysis. *BMJ* 327, 361

Hoffmann M, Henrich D, Hackenberg U, Mewes D, Hellstern P, Uppenkamp M (2001): Complications after high dose therapy and autologous stem cell transplantation. Retrospective study of an unselected patient sample. *Med Klin (Munich)* 96, 196-201

Hughes WT, Armstrong D, Bodey GP, Bow EJ, Brown AE, Calandra T, Feld R, Pizzo PA, Rolston KV, Shenep JL (2002): 2002 guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer. *Clin Infect Dis* 34, 730-751

Jantunen E, Mahlamäki E, Nousiainen T (2000): Feasibility and toxicity of high-dose chemotherapy supported by peripheral blood stem cell transplantation in elderly patients (>=60 years) with non-Hodgkin's lymphoma: comparison with patients <60 years treated within the same protocol. *Bone Marrow Transplant* 26, 737-741

Ketterer N, Espinouse D, Chomarat M, Dumontet C, Moullet I, Rieux C, Neidhardt-Berard EM, Bouafia F, Coiffier B, Salles G (1999): Infections following peripheral blood progenitor cell transplantation for lymphoproliferative malignancies: etiology and potential risk factors. *Am J Med* 106, 191-197

Khalafallah A, Maiwald M, Cox A, Burns D, Bates G, Hannan T, Seaton D, Fernandopulle B, Meagher D, Brain T (2010): Effect of immunoglobulin therapy on the rate of infections in multiple myeloma patients undergoing autologous stem cell transplantation or treated with immunomodulatory agents. *Mediterr J Hematol Infect Dis* 2, e2010005

Kiss JE, Rybka WB, Winkelstein A, deMagalhaes-Silverman M, Lister J, D'Andrea P, Ball ED (1997): Relationship of CD34+ cell dose to early and late hematopoiesis following autologous peripheral blood stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 19, 303-310

Kolbe K, Domkin D, Derigs HG, Bhakdi S, Huber C, Aulitzky WE (1997): Infectious complications during neutropenia subsequent to peripheral blood stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 19, 143-147

Körbling M, Dörken B, Ho AD, Pezzutto A, Hunstein W, Fliedner TM (1986): Autologous transplantation of blood-derived hemopoietic stem cells after myeloablative therapy in a patient with Burkitt's lymphoma. *Blood* 67, 529-532

Krüger W, Rüssmann B, Kröger N, Salomon C, Ekopf N, Elsner HA, Kaulfers PM, Mack D, Fuchs N, Dürken M (1999): Early infections in patients undergoing bone marrow or blood stem cell transplantation-a 7 year single centre investigation of 409 cases. *Bone Marrow Transplant* 23, 589-597

Lamy T, Drenou B, Grulois I, Leberre C, Dauriac C, Amiot L, Godard M, Fauchet R, LePrise PY (1994): Improvement of hematologic recovery after high-dose intensification using peripheral blood progenitor cells (PBPC) mobilized by chemotherapy and GM-CSF. *Ann Hematol* 69, 297-302

Lavoie JC, Connors JM, Phillips GL, Reece DE, Barnett MJ, Forrest DL, Gascoyne RD, Hogge DE, Nantel SH, Shepherd JD (2005): High-dose chemotherapy and autologous stem cell transplantation for primary refractory or relapsed Hodgkin lymphoma: long-term outcome in the first 100 patients treated in Vancouver. *Blood* 106, 1473-1478

Leger CS, Nevill TJ (2004): Hematopoietic stem cell transplantation: a primer for the primary care physician. *CMAJ* 170, 1569-1577

Leger CS, Bredeson C, Kearns B, Bence-Bruckler I, Atkins H, Huebsch L (2000): Autologous blood and marrow transplantation in patients 60 years and older. *Biol Blood Marrow Transplant* 6, 204-10

Liberti G, Pearce R, Taghipour G, Majolino I, Goldstone AH (1994): Comparison of peripheral blood stem-cell and autologous bone marrow transplantation for lymphoma patients: a case-controlled analysis of the EBMT Registry data. Lymphoma Working Party of the EBMT. *Ann Oncol* 5, 151-153

Link H, Maschmeyer G, Meyer P, Hiddemann W, Stille W, Helmerking M, Adam D (1994): Interventional antimicrobial therapy in febrile neutropenic patients. Study Group of the Paul Ehrlich Society for Chemotherapy. *Ann Hematol* 69, 231-243

Link H, Kolb HJ, Ebell W, Hossfeld DK, Zander A, Niethammer D, Wandt H, Grosse-Wilde H, Schaefer UW (1997): Die Transplantation hämatopoetischer Stammzellen Teil I: Definitionen, prinzipielle Anwendungsmöglichkeiten, Komplikationen. *Med Klin (Munich)* 92, 480-491

Link H, Böhme A, Cornely OA, Höffken K, Kellner O, Kern WV, Mahlberg R, Maschmeyer G, Nowrousian MR, Ostermann H (2003): Antimicrobial therapy of unexplained fever in neutropenic patients. *Ann Hematol* 82, 105-117

Link H, Buchheidt D, Maschmeyer G, Böhme A, Mahlberg R, Mousset S, Ostermann H, Penack O, Silling G (2006): Infektionen bei Neutropenie - Diagnostik und Therapie 2006 - Empfehlungen für die Praxis: Definition Infektionen. http://dgho-infektionen.de/e2735/e15599/e15600/e15616/index_print_ger.html, zuletzt verfügbar: 17.08.2011

Ljungman P, Urbano-Ispizua A, Cavazzana-Calvo M, Demirer T, Dini G, Einsele H, Gratwohl A, Madrigal A, Niederwieser D, Passweg J (2006): Allogeneic and autologous transplantation for haematological diseases, solid tumours and immune disorders: definitions and current practice in Europe. *Bone Marrow Transplant* 37, 439-449

Maschmeyer G, Link H, Hiddemann W, Meyer P, Helmerking M, Eisenmann E, Schmitt J, Adam D (1994): Pulmonary infiltrations in febrile patients with neutropenia. Risk factors and outcome under empirical antimicrobial therapy in a randomized multicenter study. *Cancer* 73, 2296-2304

McCann S, Schwenkglenks M, Bacon P, Einsele H, D'Addio A, Maertens J, Niederwieser D, Rabitsch W, Roosaar A, Ruutu T (2009): The Prospective Oral Mucositis Audit: relationship of severe oral mucositis with clinical and medical resource use outcomes in patients receiving high-dose melphalan or BEAM-conditioning chemotherapy and autologous SCT. *Bone Marrow Transplant* 43, 141-147

Mossad SB, Longworth DL, Goormastic M, Serkey JM, Keys TF, Bolwell BJ (1996): Early infectious complications in autologous bone marrow transplantation: a review of 219 patients. *Bone Marrow Transplant* 18, 265-271

Nademanee A, Sniecinski I, Schmidt GM, Dagens AC, O'Donnell MR, Snyder DS, Parker PM, Stein AS, Smith EP, Molina A (1994): High-dose therapy followed by autologous peripheral-blood stem-cell transplantation for patients with Hodgkin's disease and non-Hodgkin's lymphoma using unprimed and granulocyte colony-stimulating factor-mobilized peripheral-blood stem cells. *J Clin Oncol* 12, 2176-2186

O'Brien SN, Blijlevens NM, Mahfouz TH, Anaissie EJ (2003): Infections in patients with hematological cancer: recent developments. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2003, 438-472

Offidani M, Corvatta L, Olivieri A, Rupoli S, Frayfer J, Mele A, Manso E, Montanari M, Centurioni R, Leoni P (1999): Infectious complications after autologous peripheral blood progenitor cell transplantation followed by G-CSF. *Bone Marrow Transplant* 24, 1079-1087

Park SH, Choi SM, Lee DG, Choi JH, Yoo JH, Lee JW, Min WS, Shin WS, Kim CC (2006): Current trends of infectious complications following hematopoietic stem cell transplantation in a single center. *J Korean Med Sci* 21, 199-207

Peters WP, Rosner G, Ross M, Vredenburg J, Meisenberg B, Gilbert C, Kurtzberg J (1993): Comparative effects of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF) and granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) on priming peripheral blood progenitor cells for use with autologous bone marrow after high-dose chemotherapy. *Blood* 81, 1709-1719

Pettengell R, Woll PJ, Thatcher N, Dexter TM, Testa NG (1995): Multicyclic, dose-intensive chemotherapy supported by sequential reinfusion of hematopoietic progenitors in whole blood. *J Clin Oncol* 13, 148-156

Philip T, Guglielmi C, Hagenbeek A, Somers R, Van der Lelie H, Bron D, Sonneveld P, Gisselbrecht C, Cahn JY, Harousseau JL (1995): Autologous bone marrow transplantation as compared with salvage chemotherapy in relapses of chemotherapy-sensitive non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 333, 1540-1545

Raanani P, Gafter-Gvili A, Paul M, Ben-Bassat I, Leibovici L, Shpilberg O (2009): Immunoglobulin prophylaxis in chronic lymphocytic leukemia and multiple myeloma: systematic review and meta-analysis. *Leuk Lymphoma* 50, 764-772

Rapoport AP, Miller Watelet LF, Linder T, Eberly S, Raubertas RF, Lipp J, Duerst R, Abboud CN, Constine L, Andrews J (1999): Analysis of factors that correlate with mucositis in recipients of autologous and allogeneic stem-cell transplants. *J Clin Oncol* 17, 2446-2453

Reich G, Mapara MY, Reichardt P, Dörken B, Maschmeyer G (2001): 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* 27, 525-529

Ruescher TJ, Sodeifi A, Scrivani SJ, Kaban LB, Sonis ST (1998): The impact of mucositis on alpha-hemolytic streptococcal infection in patients undergoing autologous bone marrow transplantation for hematologic malignancies. *Cancer* 82, 2275-2281

Salazar R, Solá C, Maroto P, Taberner JM, Brunet J, Verger G, Valentí V, Cancelas JA, Ojeda B, Mendoza L (1999): Infectious complications in 126 patients treated with high-dose chemotherapy and autologous peripheral blood stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 23, 27-33

Scheid C, Draube A, Reiser M, Schulz A, Chemnitz J, Nelles S, Fuchs M, Winter S, Wickramanayake PD, Diehl V (1999): Using at least 5×10^6 /kg CD34+ cells for autologous stem cell transplantation significantly reduces febrile complications and use of antibiotics after transplantation. *Bone Marrow Transplant* 23, 1177-1181

Schmitz N, Linch DC, Dreger P, Goldstone AH, Boogaerts MA, Ferrant A, Demuynck HM, Link H, Zander A, Barge A (1996): Randomised trial of filgrastim-mobilised peripheral blood progenitor cell transplantation versus autologous bone-marrow transplantation in lymphoma patients. *Lancet* 347, 353-357

Seifert H, Cornely O, Seggewiss K, Decker M, Stefanik D, Wisplinghoff H, Fätkenheuer G (2003): Bloodstream infection in neutropenic cancer patients related to short-term nontunnelled catheters determined by quantitative blood cultures, differential time to positivity, and molecular epidemiological typing with pulsed-field gel electrophoresis. *J Clin Microbiol* 41, 118-123

Seropian S, Nadkarni R, Jillella AP, Salloum E, Burtness B, Hu GL, Zelterman D, Cooper DL (1999): 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* 23, 599-605

Sezer O, Eucker J, Bauhuis C, Schweigert M, Lüftner D, Kalus U, Späth-Schwalbe E, Arnold R, Possinger K (2000): Patients with malignant lymphomas experience a higher rate of documented infections than patients with breast cancer after high-dose chemotherapy with autologous peripheral stem cell transplantation. *Ann Hematol* 79, 627-630

Sheridan WP, Begley CG, Juttner CA, Szer J, To LB, Maher D, McGrath KM, Morstyn G, Fox RM (1992): Effect of peripheral-blood progenitor cells mobilised by filgrastim (G-CSF) on platelet recovery after high-dose chemotherapy. *Lancet* 339, 640-644

Siena S, Bregni M, Di Nicola M, Ravagani F, Peccatori F, Gandola L, Lombardi F, Tarella C, Bonadonna G, Gianni AM (1994): Durability of hematopoiesis following autografting with peripheral blood hematopoietic progenitors. *Ann Oncol* 5, 935-941

Stroncek DF, Fautsch SK, Lasky LC, Hurd DD, Ramsay NK, McCullough J (1991): Adverse reactions in patients transfused with cryopreserved marrow. *Transfusion* 31, 521-526

Sutherland HJ, Eaves CJ, Lansdorp PM, Phillips GL, Hogge DE (1994): Kinetics of committed and primitive blood progenitor mobilization after chemotherapy and growth factor treatment and their use in autotransplants. *Blood* 83, 3808-3814

Thomas ED, Lochte HL Jr, Cannon JH, Sahler OD, Ferrebee JW (1959): Supralethal whole body irradiation and isologous marrow transplantation in man. *J Clin Invest* 38, 1709-1716

Till JE, McCulloch EA (1961): A direct measurement of the radiation sensitivity of normal mouse bone marrow cells. *Radiat Res* 14, 213-222

Tomblyn M, Gordon L, Singhal S, Tallman M, Williams S, Winter J, Mehta J (2002): Rarity of toxigenic *Clostridium difficile* infections after hematopoietic stem cell transplantation: implications for symptomatic management of diarrhea. *Bone Marrow Transplant* 30, 517-519

Toor AA, van Burik JA, Weisdorf DJ (2001): Infections during mobilizing chemotherapy and following autologous stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 28, 1129-1134

Urbano-Ispizua A, Schmitz N, de Witte T, Frassoni F, Rosti G, Schrezenmeier H, Gluckman E, Friedrich W, Cordonnier C, Socie G (2002): Allogeneic and autologous transplantation for haematological diseases, solid tumours and immune disorders: definitions and current practice in Europe. *Bone Marrow Transplant* 29, 639-646

Vehreschild JJ, Moritz G, Vehreschild MJ, Arenz D, Mahne M, Bredenfeld H, Chemnitz J, Klein F, Cremer B, Böll B (2012): Efficacy and safety of moxifloxacin as antibacterial prophylaxis for patients receiving autologous haematopoietic stem cell transplantation: a randomised trial. *Int J Antimicrob Agents* 39, 130-134

Vera-Llonch M, Oster G, Ford CM, Lu J, Sonis S (2007): Oral mucositis and outcomes of autologous hematopoietic stem-cell transplantation following high-dose melphalan conditioning for multiple myeloma. *J Support Oncol* 5, 231-235

Viscoli C, Varnier O, Machetti M (2005): Infections in patients with febrile neutropenia: epidemiology, microbiology, and risk stratification. *Clin Infect Dis* 40, 240-245

Wardley AM, Jayson GC, Swindell R, Morgenstern GR, Chang J, Bloor R, Fraser CJ, Scarffe JH (2000): Prospective evaluation of oral mucositis in patients receiving myeloablative conditioning regimens and haemopoietic progenitor rescue. *Br J Haematol* 110, 292-299

Weaver CH, Potz J, Redmond J, Tauer K, Schwartzberg LS, Kaywin P, Drapkin R, Grant B, Unger P, Allen C (1997a): Engraftment and outcomes of patients receiving myeloablative therapy followed by autologous peripheral blood stem cells with a low CD34+ cell content. *Bone Marrow Transplant* 19, 1103-1110

Weaver CH, Schwartzberg LS, Hainsworth J, Greco FA, Li W, Buckner CD, West WH (1997b): Treatment-related mortality in 1000 consecutive patients receiving high-dose chemotherapy and peripheral blood progenitor cell transplantation in community cancer centers. *Bone Marrow Transplant* 19, 671-678

Weigelt C, Haas R, Kobbe G (2011): Pharmacokinetic evaluation of palifermin for mucosal protection from chemotherapy and radiation. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 7, 505-515

Weißinger F: Dosis-Wirkungsbeziehung als Grundlage der Hochdosistherapie; in: Grundlagen der autologen peripheren Stammzelltransplantation, hrsg. von Weißinger F unter Mitarbeit namenhafter Autoren; UNI-MED Verlag AG, Bremen 1999, 12-14

Wolff SN, Fay JW, Herzig RH, Greer JP, Dummer S, Brown RA, Collins RH, Stevens DA, Herzig GP (1993): High-dose weekly intravenous immunoglobulin to prevent infections in patients undergoing autologous bone marrow transplantation or severe myelosuppressive therapy. A study of the American Bone Marrow Transplant Group. *Ann Intern Med* 118, 937-942

Wörmann B (1998): Hochdosistherapie mit Stammzelltransplantation. *Internist (Berl)* 39, 1115-1122

Zinner SH (1999): Changing epidemiology of infections in patients with neutropenia and cancer: emphasis on gram-positive and resistant bacteria. *Clin Infect Dis* 29, 490-494

DANKSAGUNG

Mein besonderer Dank gilt:

Herrn Prof. Dr. med. L. Trümper für die Möglichkeit, meine Doktorarbeit in der Abteilung für Hämatologie und Onkologie zu schreiben, für die Überlassung des Themas und seine konstruktive Kritik;

Frau Dr. med. S. Neumann als meiner Betreuerin für die Hilfe bei der Umsetzung der Arbeit, für die Einführung in die Thematik, die anregenden Diskussionen und das Korrekturlesen sowie die Gewissheit jederzeit zur Besprechung auftauchender Fragen und Probleme bereit zu sein;

den Mitarbeitern der Abteilung Medizinische Statistik für die Beratung und Hilfe in statistischen Fragen.