

Universitätsklinikum Ulm

Klinik für Innere Medizin III

Ärztlicher Direktor: Prof. Dr. med. Hartmut Döhner

Prospektive Kohortenstudie zur Erfassung und Evaluation
von Febriler Neutropenie, Infektherden und antimikrobieller
Therapie bei Patienten mit Lymphomen

Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin der
Medizinischen Fakultät der Universität Ulm

Malte Hendrik Schütz

Gießen

2018

Amtierender Dekan: Prof. Dr. Thomas Wirth

1. Berichterstatter: Prof. Dr. Richard Schlenk

2. Berichterstatter: Prof. Dr. Heike von Baum

Tag der Promotion: 07.06.2019

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	I
Abkürzungsverzeichnis	III
1 Einleitung	1
1.1 Maligne Lymphome (Definition, Epidemiologie, Ätiologie)	1
1.2 Therapien	2
1.3 Risiken der Therapie	3
1.4 Fragestellung und Ziele	4
2 Material und Methoden	6
2.1 Einschlusskriterien und Studiengrundlagen	6
2.2 Patientenkollektiv	6
2.3 Definition Leukopenie und Febrile Neutropenie	7
2.4 Datenerfassung	7
2.5 Zuordnung eines Infektherdes	9
2.6 Statistische Methoden	14
3 Ergebnisse	15
3.1 Patientencharakterisierung	15
3.2 Daten des gesamten Patientenkollektivs	15
3.3 Primärtherapie/Salvagetherapie	16
3.4 Chemotherapie zur Stammzellmobilisierung	22
3.5 Konditionierung vor autologer Stammzelltransplantation	25
3.6 Konditionierung vor allogener Stammzelltransplantation	31
3.7 Vergleich der Gruppen	36
3.7.1 Infektionsherde	36
3.7.2 Unterteilung der nachgewiesenen Infektionen	38
3.7.3 Einsatz antiinfektiver Substanzen	41

Inhaltsverzeichnis

3.7.4	Gruppenspezifische Unterschiede	42
3.7.5	Unterschiede der bakteriellen Nachweise.....	53
4	Diskussion	55
4.1	Methodendiskussion mit methodischen Limitationen	55
4.2	Vergleich mit anderen Arbeiten	55
4.3	Einsatz von Chinolon-Präparaten als Prophylaktikum.....	61
4.4	Ergebnisse der Gruppenanalysen und Subgruppenanalysen	62
4.4.1	Infektionsnachweise	62
4.4.2	Unterschiede der bakteriellen Nachweise, Vergleich mit an Akuter myeloischer Leukämie (AML) erkrankten Patienten	66
4.5	Fazit	68
5	Zusammenfassung.....	70
6	Literaturverzeichnis	72
7	Danksagung	79
8	Lebenslauf.....	80

Abkürzungsverzeichnis

ABVD	Doxorubicin, Bleomycin, Vinblastin, Dacarbazin
AGIHO	Arbeitsgemeinschaft Infektionen in der Hämatologie und Onkologie
alloPBSCT	Allogene periphere Blutstammzelltransplantation
AML	Akute myeloische Leukämie
autoPBSCT	Autologe periphere Blutstammzelltransplantation
BCL-2	B-cell lymphoma 2 regulatory protein
BEACOPP	Bleomycin, Etoposid, Doxorubicin, Cyclophosphamid, Vincristin, Procarbazine, Prednisolon
CD20	Cluster of differentiation 20-Antigen
CD30	Cluster of differentiation 30-Antigen
COPD	Chronisch-obstruktive Lungenerkrankung
CRP	C-reaktives Protein
CT	Computer-Tomographie
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie
DM	Diabetes mellitus
EBV	Ebstein-Barr-Virus
EORTC	European Organization for Research and Treatment of Cancer
EORTC/MSG	European Organization for Research and Treatment of Cancer/ Invasive Fungal Infections Cooperative Group and National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group
ESBL	Extended spectrum beta-lactamase
FN	Febrile Neutropenie
FUO	Fever of unknown origin
G/l	10 ⁹ pro Liter
G-CSF	Granulozyten-koloniestimulierender Faktor
HBV	Hepatitis B-Virus
HD	Hodgkin-Lymphom
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
HSCT	Hematopoietic stem cell transplantation

Abkürzungsverzeichnis

HTLV	Humanes T-lymphotropes Virus
IFD	Invasive fungal disease
IL-8	Interleukin 8
IMiDs	Immunomodulatory Imide Drugs
KHK	Koronare Herzkrankheit
KNS	Koagulase-negative Staphylokokken
MM	Multiples Myelom
MRT	Magnetresonanz-Tomographie
NHL	Non-Hodgkin-Lymphom
NI	Niereninsuffizienz
PCR	Polymerase-Kettenreaktion
PD1	Programmed cell death protein 1
PMS III	Patientenmanagementsystem III
R-CHOP	Rituximab, Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednison
RKI	Robert-Koch-Institut
spp.	Spezies
ZNS	Zentrales Nervensystem
ZVK	Zentralvenöser Katheter

1 Einleitung

1.1 Maligne Lymphome (Definition, Epidemiologie, Ätiologie)

Maligne Lymphome sind Neoplasien des lymphatischen Systems, sie entstehen nach maligner Transformation einer lymphatischen Zelle und konsekutiv auftretender klonaler Proliferation.

Unterteilt werden maligne Lymphome unter anderem anhand des Ursprungs und des histologischen Erscheinungsbilds in folgende Gruppen:

1. Morbus Hodgkin (Hodgkin-Lymphom)
2. Non-Hodgkin-Lymphome
3. Multiples Myelom

Das Hodgkin-Lymphom ist charakterisiert und von den Non-Hodgkin-Lymphomen (NHL) histologisch unterscheidbar durch das Auftreten von Reed-Sternberg-Zellen im betroffenen Gewebe. [38]

Die Einteilung der Non-Hodgkin-Lymphome erfolgt anhand des maligne entarteten Zelltyps in B-Zell- und T-Zell-Lymphome. Das Multiple Myelom (MM), eine klonale Vermehrung von Plasmazellen, wird aufgrund der Relevanz als häufigster Tumor des Knochenmarks und der Knochen sowie andersartigen Therapien in der Literatur getrennt aufgeführt, zählt histologisch jedoch zu den B-Zell-Lymphomen. [32]

Das Erkrankungsrisiko, die Prognose und die Überlebensrate von Lymphomen sind abhängig von Alter, Geschlecht, Typ und Ausbreitung der Erkrankung. [51]

Laut Robert-Koch-Institut (RKI) sind im Jahr 2012 ca. 2230 Menschen in Deutschland an einem Hodgkin-Lymphom (HD) erkrankt, etwa 16000 Menschen an Non-Hodgkin-Lymphomen und 6340 Menschen an einem Multiplen Myelom. Das mittlere Erkrankungsalter unterscheidet sich deutlich: So lag dieses 2012 beim Hodgkin-Lymphom für Männer bei 46, für Frauen bei 41 Jahren; für die NHL lag es für Männer bei 70, für Frauen bei 72 Jahren. [2] Risikofaktoren für eine Lymphomerkkrankung sind unter anderem vorangegangene hämatologische Erkrankungen, Defekte des Immunsystems, virale Infektionen wie zum Beispiel

Einleitung

EBV, HBV, HIV, HTLV, ionisierende Strahlung und Exposition zu Chemikalien wie Benzol. [17,51]

1.2 Therapien

Die Therapie der malignen Lymphome umfasst systemische Chemotherapie, involved field- oder Ganzkörperbestrahlungen, autologe oder allogene Stammzelltransplantationen. Bei entsprechend vorliegenden Zellmerkmalen werden in den systemischen Therapien weitere Substanzen wie Antikörper verwendet, als Beispiel ist Rituximab zu erwähnen, ein anti-CD20-Antikörper. Dieser wird im Rahmen der Lymphomtherapie bei Expression des CD20-Oberflächenantigens verabreicht. [21] Ein weiterer Angriffspunkt ist die Inhibition des BCL-2-Proteins durch BCL-2-Inhibitoren wie Venetoclax. [36] In der Therapie von CD20-positiven B-Zell-Lymphomen werden auch Kombinationen aus einem Antikörper und einem weiteren Wirkstoff verwendet: Immunkonjugate wie ⁹⁰Yttrium-beladenes Ibritumomab-Tiuxetan [67] oder ¹³¹Jod-beladenes Tositumomab [35] zur Radioimmunotherapie.

Ergänzend kann die Gabe von supportiven Medikamenten wie z. B. Bisphosphonaten erfolgen. Bedeutsame Klassifikationen für die Einteilung des MM sind die Durie-Salmon-Klassifikation und das International Staging System [14,28], für NHL und HD die Ann Arbor-Klassifikation [53].

Die systemischen Chemotherapien beinhalten Wirkstoffe aus verschiedenen Substanzklassen. Eines der klinisch bedeutsamsten Chemotherapie-Schemata ist das (R-)CHOP-Protokoll, dieses wird für die Primärtherapie von niedrig- und hochmalignen Lymphomen verwendet. Es setzt sich aus Cyclophosphamid (aus der Gruppe der Alkylanzien), Doxorubicin (aus der Gruppe der Anthracycline), Vincristin (aus der Gruppe der Vincaalkaloide) und Prednison zusammen. Bei Expression des CD20-Oberflächenantigens wird die Therapie um Rituximab erweitert. [21]

In der Primärtherapie des MM werden in der Regel Kombinationstherapien eingesetzt, unter anderem mit Immunomodulatory imide Drugs (IMiDs) wie Thalidomid oder Lenalidomid [47], Proteasomeninhibitoren wie Bortezomib oder Carfilzomib [50] und Steroiden wie Dexamethason. [49] In der

Einleitung

Konsolidierungstherapie des MM werden häufig Hochdosis-Melphalan oder Hochdosis-Cyclophosphamid zur Konditionierung vor autologer Stammzelltransplantation eingesetzt.

Die Therapie der HD setzt sich je nach Stadium der Erkrankung zusammen aus einer Gabe von Chemotherapie-Schemata wie ABVD (Doxorubicin, Bleomycin, Vinblastin und Dacarbazin) oder BEACOPP (Bleomycin, Etoposid, Doxorubicin, Cyclophosphamid, Vincristin, Procarbazin und Prednisolon) und einer Involved-Field-Radiotherapie. [20] In fortgeschritteneren Stadien oder bei Rezidiven können autologe oder allogene Stammzelltransplantationen erfolgen. [57] Neuere Therapieansätze sind die Nutzung von Brentuximab Vedotin, einem Immunkonjugat bestehend aus einem CD30-spezifischen monoklonalen Antikörper und dem Mikrotubuli-Toxin Monomethyl Auristatin E, bei Patienten mit Rezidiv nach autologer Stammzelltransplantation. [68]. PD1-Inhibitoren wie Nivolumab oder Pembrolizumab sind seit 2017 für Patienten mit zuvor erfolgter Brentuximab Vedotin-Therapie zugelassen. [1,2]

1.3 Risiken der Therapie

Myelosuppression und Myelotoxizität mit einhergehender Neutropenie sind zwei der am häufigsten auftretenden Nebenwirkungen systemisch verabreichter Chemotherapie. [9,64] Mit dem Auftreten einer Chemotherapie-induzierten Neutropenie sind die Gefahr des Auftretens von Infektionen, Verlängerung des Krankenhausaufenthalts sowie eine Dosisreduktion oder Verzögerung der nachfolgenden Chemotherapien assoziiert. [64] Eine Stratifizierung dieser Risiken ist anhand der Dauer der erwarteten Neutropenie möglich. [41]

Die febrile Neutropenie (FN) stellt eine gesundheitlich und wirtschaftlich bedeutsame Chemotherapie-assoziierte Komplikation dar: Kuderer et al. beschrieben in einer Studie die Mortalitätsrate aufgrund einer oder mehrerer FN-Episoden hospitalisierter Lymphom-Patienten mit $8,9 \pm 0,6$ % und eine durch die febrile Neutropenie bedingte Krankenhausaufenthaltsdauer von $10,7 \pm 0,3$ Tagen. Analog dazu liegt die in der genannten Studie veröffentlichte Mortalitätsrate für Patienten mit einem MM und Hospitalisierung aufgrund einer oder mehrerer FN-

Einleitung

Episoden bei $8,2 \pm 1,2$ %, die Aufenthaltsdauer im Krankenhaus bei $12,1 \pm 0,5$ Tagen. [37]

Es besteht ein Risiko für potentiell lebensbedrohliche Infektionen unter Neutropenie, vor allem durch gram-negative Bakterien wie z. B. E. coli, Klebsiella sp. und Pseudomonas aeruginosa, gram-positive Kokken wie z. B. Koagulase-negative Staphylokokken und Pilze. [5,18] Ein Wechsel von gram-negativen Bakterien hin zu gram-positiven Bakterien als häufiger nachgewiesener Gruppe ist in jüngerer Vergangenheit ebenfalls zu beobachten. [18,48] Prognostisch ist eine nachgewiesene Bakteriämie ein ungünstiger Faktor, die Mortalität für Patienten mit gram-negativer Sepsis liegt bei bis zu 18 %. [11] Das Auftreten von Fieber ist bei neutropenen Patienten in der Regel das erste, oft auch das einzige Zeichen einer Infektion. Mikrobiologische Nachweise gelingen nur in ca. 20-33 % der Fälle, wobei mit zunehmender Dauer der Neutropenie die Wahrscheinlichkeit für einen Pilznachweis stark ansteigt. [41,45] Wenn kein klinischer oder mikrobiologischer Nachweis eines Infektfokus gelingt, spricht man von „Fever of unknown origin“ (FUO). Durch prophylaktische Gabe von antiinfektiven Substanzen wie Antibiotika, Virustatika und Antimykotika ist es möglich, die Infektionsrate während einer Chemotherapie-induzierten Neutropeniephase signifikant zu senken. [4,61] Prophylaktisch häufig eingesetzte Antibiotika sind zum Beispiel Ciprofloxacin und Levofloxacin, antiviral wird unter anderem Aciclovir eingesetzt. Als Beispiel für ein prophylaktisch verabreichtes Antimykotikum ist Amphotericin B in Form von Lutschtabletten oder einer Mundspülsuspension zu nennen.

Zwecks optimaler Therapie und Verringerung des Risikos von Infektionen ist eine stetige Dokumentation von Infektionen, mikrobiologischer Analysen und prophylaktischer antiinfektiver Therapien im Rahmen der neutropenen Phasen bei Patienten mit hämatologischen Neoplasien unumgänglich.

1.4 Fragestellung und Ziele

1. Ziele dieser Arbeit waren basierend auf einer systematischen Erfassung von Patientenaufenthalten, in denen es im Rahmen der Verabreichung einer systemischen Chemotherapie zur Behandlung eines NHL, HD oder MM zu

Einleitung

mindestens einer Chemotherapie-induzierten Neutropeniephase gekommen ist,

- a. die Epidemiologie, Dauer, Verlauf und Behandlung von Neutropenie/Febriler Neutropenie zu evaluieren.
- b. Die Erfassung und systematische Auswertung der Infektherde sowie der in diesem Zusammenhang verabreichten antiinfektiven Therapie.

2 Material und Methoden

2.1 Einschlusskriterien und Studiengrundlagen

Im Rahmen der zugrundeliegenden prospektiven Kohortenstudie wurden alle Patienten eingeschlossen, die im Zeitraum vom 01.05.2012 bis 31.12.2013 auf allen Stationen der Klinik für Innere Medizin III des Universitätsklinikums Ulm stationär behandelt wurden und während des Aufenthalts mindestens eine Chemotherapie-induzierte Leukopenie-Phase nach einem Standardtherapieschema hatten. Das für diese Arbeit relevante Kollektiv setzt sich aus dem Teil der oben genannten Patienten zusammen, die aufgrund eines NHL, HD oder MMs stationär behandelt wurden und mindestens eine Leukopenie-Phase hatten. Die Auswertungen der Arbeit beziehen sich jeweils auf die Dauer der Leukopenie in Tagen und nicht auf die Dauer der Neutropenie, da tägliche Blutabnahmen und Bestimmung des kleinen Blutbilds erfolgten mit Bestimmung der Leukozyten-, aber nicht der Neutrophilenwerte.

Die vorliegende Studie konnte im Rahmen der folgenden positiven Ethikvoten erstellt werden: 96/08, 307/08, 04/10, 100/13 sowie 2047 und PVN3047 der Ethikkommission der Ärztekammer Hamburg.

2.2 Patientenkollektiv

Die im Rahmen der Datenerfassung aufgenommene Patientenkohorte umfasst insgesamt 1299 stationäre Aufenthalte von 555 Patienten, unabhängig von Diagnose und Aufnahmegrund.

Das in dieser Arbeit relevante Kollektiv mit den Diagnosen NHL, HD und MM beinhaltet 203 stationäre Aufenthalte von 130 Patienten, in denen es zu mindestens einer Leukopenie-Phase gekommen ist. Der erste Patient des Kollektivs wurde am 29.05.2012 aufgenommen, der Beginn der Leukopenie des Patienten war am 08.06.2012. Der Aufnahmetag des letzten in die Untersuchung eingeschlossenen

Patienten war der 05.12.2013. Die letzte abgeschlossene Leukopenie-Phase des Kollektivs endete am 23.12.2013.

2.3 Definition Leukopenie und Febrile Neutropenie

Die Phase der Leukopenie wurde definiert als Zeitraum, in dem die Leukozytenwerte des Patienten unter $1,0 \times 10^9/\text{Liter}$ (G/l) lagen. Alle Tage mit diesen Werten wurden erfasst. Ebenso erfolgte die Erfassung des letzten Tags mit einem Leukozytenwert $\geq 1,0$ G/l vor Beginn der Leukopeniephase sowie die Erfassung des ersten Tags mit einem Leukozytenwert $\geq 1,0$ G/l nach der Leukopeniephase zur genauen Dokumentation des zeitlichen Verlaufs.

Bei Entlassung des Patienten vor Erreichen des Endes der Leukopenie wurde eine nachträgliche Ermittlung des Endes der Leukopeniephase eingeleitet (z. B. durch Erfragen der Werte bei ambulanten Kontrollen). Konnte das Ende der Leukopenie nicht bestimmt werden, wurde das letzte Kontaktdatum mit dem Vermerk „nicht erreicht“ dokumentiert.

Die Phase einer Febrilen Neutropenie (FN) wurde analog zu den Common Terminology Criteria for Adverse Events Version 4.0 (CTCAE) des National Cancer Institute des US Department of Health definiert. Die CTCAE definieren die FN durch einen Absolute Neutrophile Count (Neutrophile Granulozyten) < 1 G/l und eine Körpertemperatur (Temp.) von einmalig $> 38,3$ °C oder $\geq 38,0$ °C für mehr als eine Stunde. [60] In den in dieser Arbeit angewendeten Definitionen wurde aufgrund der erwähnten fehlenden regelmäßigen Bestimmung der neutrophilen Granulozyten der Leukozytenwert als entsprechender Parameter eingesetzt, somit lautet die verwendete Definition der FN in dieser Arbeit: Leukozyten < 1 G/l und Temp. $> 38,3$ °C bzw. $\geq 38,0$ °C für mehr als eine Stunde.

2.4 Datenerfassung

Die zielgerichtete Datenerfassung konnte durch Verwendung einer exklusiv zu diesem Zweck erstellten Erfassungsoberfläche erfolgen. Die Programmierung

Material und Methoden

erfolgte mittels Microsoft Visual Studio in der Sprache VB.NET, die Datenbank basiert auf dem relationalen Datenbankmanagementsystem Microsoft SQL Server. Die Schnittstelle zwischen Programm und Datenbank wurde mittels Views, Functions und Stored procedures realisiert.

Vor Erstellung des Programms wurden die notwendigen Studieninformationen festgelegt, im Anschluss erfolgte die Programmierung.

Bereits im klinischen Alltag erfasste und für die Studie relevante Informationen konnten durch eine programmierte Schnittstelle zum vorhandenen Patienten-Managementsystem III (PMS III) der Klinik für Innere Medizin III des Universitätsklinikums Ulm eingefügt werden. Dies umfasst unter anderem neben persönlichen Daten der Patienten die mikrobiologischen und radiologischen Befunde, die jeweils verabreichte Antibiotika-, Virustatika- und Antimykotikatherapie sowie die Möglichkeit zum Lesen des mit dem betreffenden Aufenthalt verknüpften Arztbriefs.

Durch automatisierte Abfragen der Leukozytenwerte konnten im festgelegten Zeitraum aus dem Pool der aufgenommenen Patienten alle Patienten mit einem Leukozytenwert $<1,0$ G/l identifiziert werden. Durch manuelle Auswahl des ersten und letzten Tages des Leukopenie-Zeitraums wurde dieser gemäß den Angaben aus Kapitel 2.3 festgelegt.

Nach Erfassung der betroffenen Patienten wurden durch mehrfach in der Woche auf den hämatologischen Stationen stattfindende Rundgänge folgende Daten erhoben:

1. Fieber, Fieberdauer, Fieberhöhe, Anzahl der Fieberepisoden
2. Prophylaktisch verabreichte Antiinfektiva
3. Bei Therapieeskalation verabreichte Antiinfektiva

Diese erhobenen Daten wurden manuell in die Datenbank bzw. in die zur Auswertung erforderlichen Datenblätter eingepflegt. Die Bewertung der verabreichten antiinfektiven Substanzen als „prophylaktisch verabreicht“ erfolgte analog zu den klinikinternen Leitlinien und den Leitlinien der Arbeitsgemeinschaft Infektionen in der Hämatologie und Onkologie (AGIHO) der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO). [46,56] Im Weiteren wurden für jede erfasste Fieberepisode die am ersten Tag der Episode gemessenen CRP- und IL8-

Material und Methoden

Werte eingetragen, sofern diese bestimmt wurden. Bei Entlassung eines Patienten vor Beendigung der Leukopeniephase wurde dieser Sachverhalt über ein Auswahlfeld erfasst. Falls ein im Anschluss z. B. in den Ambulanzen oder bei niedergelassenen Hämatonkologen/Hausärzten diagnostiziertes Ende der Leukopeniephase ermittelt werden konnte, wurde das Enddatum erfasst. Sofern eine Knochenmarks- oder Stammzelltransplantation während des Aufenthalts erfolgte, wurde diese Information in den Patientendaten ergänzt. Zur genaueren Unterteilung und zur besseren Auswertbarkeit wurde unterschieden zwischen autologen und allogenen Stammzelltransplantationen. Bei den allogenen Stammzelltransplantationen wurden die Spenderarten („Familienspender“, also ein verwandter Stammzellspender oder „Fremdspender“, nicht verwandte Stammzellspender) erfasst.

Folgende Begleiterkrankungen der Patienten wurden anhand der Arztbriefe und der Patientenkurven zur weiteren Auswertung erfasst: Koronare Herzkrankheit (KHK), Chronische Niereninsuffizienz und Dialysepflichtigkeit, Diabetes mellitus sowie die Chronisch-obstruktive Lungenerkrankung (COPD). Diese Erkrankungen zählen zu den Risikofaktoren für das Auftreten von Infektionserkrankungen im Rahmen einer Neutropenie-Episode. [37,39]

Es erfolgte eine automatisierte Integration der strukturierten mikrobiologischen Befunde. Eine manuelle Selektion der positiven Befunde wurde unter Angabe des getesteten Materials und des jeweils nachgewiesenen Krankheitserregers für jeden Patienten vorgenommen. Während des Aufenthalts zwecks Fokussuche durchgeführte Computertomographien des Thorax wurden mitsamt einer Bewertung des Befunds ebenfalls manuell erfasst.

2.5 Zuordnung eines Infektherdes

Die Zuordnung eines oder mehrerer Infektherde erfolgte unter Berücksichtigung unter anderem der klinischen Symptome, der laborchemischen Parameter, der mikrobiologisch nachgewiesenen Krankheitserreger, radiologisch nachweisbaren Infektursachen und den Angaben im PMS III sowie den Arztbriefen der jeweiligen Patienten. Die Symptomatik oder der Nachweis mussten mit einer Fieberperiode

Material und Methoden

assoziiert sein bzw. in der Fieberperiode erfolgen, um einen Infektherd zu definieren. Die zur Beurteilung der erfolgten Diagnostik notwendigen Kriterien wurden analog zu den jeweiligen Leitlinien der AGIHO der DGHO beziehungsweise zu den entsprechend genannten Leitlinien verwendet.

Pulmonaler Infektherd

Pneumonien sind unter Patienten mit hämatologischen Erkrankungen eine der am häufigsten auftretenden Infektionen. Bei 16-40 % der Patienten mit febriler Neutropenie kommt es zu einer Pneumonie, das höchste Erkrankungsrisiko von bis zu 80 % haben Patienten nach hämatopoietischer Stammzelltransplantation. [16,40]

Ein pulmonaler Infektherd wurde über das Vorliegen folgender Kriterien definiert:

- a) *Klinisch*: Dokumentierte Symptome einer Infektion der unteren Atemwege wie Husten und/oder Atemnot.
- b) *Bildmorphologisch* Vorliegen von Infiltraten, Pleuraergüssen, Halo sign etc. im Röntgen Thorax oder alternativ im CT Thorax/MRT Thorax.
- c) *Mikrobiologisch*: Nachweise (z. B. positive Nachweise aus einer bronchoalveolären Lavage, positiver Legionella Antigen-Nachweis im Urin, positive Mykoplasma-Serologie, positiver Quantiferontest, positive Sputum- oder Rachenspülungs-Kulturen auf relevante Erreger wie Streptococcus pneumoniae, Aspergillus spp., positive Pneumocystis jirovecii-PCR etc.) in gewonnenem Material dienten ebenfalls der Sicherung des pulmonalen Infektherds. [42]

Invasive Pilzinfektionen

Das Vorliegen einer hämatologischen Erkrankung und einer Neutropenie-Phase sind Risikofaktoren für das Auftreten von Pilzinfektionen. Die invasive Aspergillose und die invasive Candidiasis sind die häufigsten invasiven Pilzinfektionen sowie eine

Material und Methoden

der Hauptursachen für infektionsbedingte Todesfälle bei Patienten, die sich einer intensiven Behandlung ihrer hämatologischen Krankheit unterziehen. Die Sterblichkeit für Patienten mit behandelter invasiver Aspergillose nach allogener Stammzelltransplantation liegt bei 60 %. [55,58]

Es erfolgte eine Unterteilung anhand der diagnostischen Kriterien und Definitionen für invasive Pilzinfektionen der European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group (EORTC/MSG) Consensus Group. [12] In diesen wird dreifach unterschieden: „possible invasive fungal disease (IFD)“ – mögliche invasive Pilzinfektion, „probable IFD“ – wahrscheinliche Pilzinfektion und „proven IFD“ – bewiesene Pilzinfektion.

Possible IFD: Wirtsfaktor (Neutropenie $<0,5$ G/l für > 10 Tage; Allogene HSCT; Kortikosteroidtherapie von min. $0,3$ mg/kgKG/d Prednisolonäquivalent für >3 Wochen; Behandlung mit T-Zellimmunsuppressor in den letzten 90 Tagen) und klinisches Kriterium (CT Thorax: Kavität, Halbmondzeichen, dichte umschriebene Läsion ggf. mit Halo-Zeichen; Tracheobronchiale Ulzerationen; Sinusitis; ZNS-Infektionen mit meningealem Enhancement oder fokalen Läsionen in der Schnittbildgebung) vorhanden.

Probable IFD: Wirtsfaktor, klinisches Kriterium und ein mykologisches Kriterium (Zytologie, Mikroskopie oder Kultur mit Nachweis aus respiratorischem Material; Indirekter Nachweis wie z. B. Galactomannan Antigen-Nachweis; β -D-Glucan-Nachweis) vorhanden.

Proven IFD: Wirtsfaktor, klinisches Kriterium und Nachweis aus sterilem Material (histopathologischer, cytopathologischer oder mikroskopischer Nachweis aus Nadelaspiration oder Biopsie; Nachweis aus Blutkulturen).

Abdomineller Infektherd

Unter den abdominalen Infektionen ist die neutropene Enterocolitis am häufigsten, die Sterblichkeit liegt bei etwa 50 %. [26] Vermutlich bedingt die Einwirkung der Chemotherapeutika auf die Zellen der Darmschleimhaut eine reduzierte

Material und Methoden

Immunabwehr und somit eine erhöhte Anfälligkeit für Infektionen mit Bakterien und Pilzen. Die Inzidenz unter Patienten, die wegen hämatologischen Erkrankungen im Krankenhaus behandelt werden, liegt laut Literatur bei 5,3 %. [10,27]

Folgende Kriterien wurden zur Festlegung des abdominalen Infektherdes festgelegt: *Klinisch* abdominale Schmerzen und/oder Diarrhoe (definiert durch ≥ 3 ungeformte Stühle am Tag).

Radiologisch in der Abdomen-Sonographie oder im CT Abdomen Anhalt für Infektion: Darmwandverdickung, V.a. Abszess/neue infektsuspekte Raumforderung, freie Flüssigkeit. Eine sonographisch diagnostizierte Darmwandverdickung kann der Unterscheidung zwischen neutropener Enterokolitis und Chemotherapie-assoziiertes Mukositis dienen, da letztgenannte nicht zu einer Darmwandverdickung führt. [26]

Sofern *mikrobiologisch* ein Nachweis von Infektionserregern wie Clostridium difficile, Salmonella spp., Shigella, Yersinia oder Campylobacter aus Stuhlkulturen gelang, wurde dies als ein abdominaler Infektherd gewertet. [63] Ebenso wurde mit kulturellen Nachweisen aus Aszites und Punktat verfahren.

Urogenitaler Infektherd

Die Festlegung der Auswahlmöglichkeit „Harnwegsinfekt“ erfolgte, da Harnwegsinfektionen zu den häufigsten bakteriellen Infektionen des Menschen gehören. [22] Bei aufgrund von febriler Neutropenie hospitalisierten Patienten treten Harnwegsinfektionen im Vergleich zu den anderen in dieser Arbeit berücksichtigten Infektherden laut Literatur seltener auf. Eine Veröffentlichung gibt eine Inzidenz von 2,8 % bei hospitalisierten Patienten mit febriler Neutropenie an. [8]

Die Kriterien zur Festlegung des Infektherds orientieren sich an den Definitionen für nosokomiale Infektionen des Robert-Koch-Instituts [24] und umfassten folgende Kriterien:

Klinische Symptome: Harndrang, Dysurie, Pollakisurie und/oder suprapubisches Spannungsgefühl.

Material und Methoden

Laborchemisch: Harnteststreifen positiv auf Leukozytenesterase und/oder Nitrit, Pyurie (Nachweis einer relevanten Leukozyturie: $\geq 10/\text{mm}^3$)

Mikrobiologisch: Gram-Färbung mit Nachweis von Mikroorganismen aus Urin, Sekret, Gewebe

Radiologisch: Hinweis auf Infektion in bildgebendem Verfahren wie CT, MRT oder Ultraschall.

Bakteriämie

Eine Arbeit von Feld aus dem Jahr 2008 gibt eine Bakteriämie, also den mikrobiologisch erbrachten kulturellen Nachweis von Bakterien aus zentral oder peripher gewonnenen Blutproben, in etwa 25-30 % aller Fälle als Ursache für eine Fieberepisode bei Patienten mit febriler Neutropenie an. [18] Aus diesem Grund wurden nachgewiesene Bakteriämien im Patientenkollektiv als eigener Punkt erfasst. Im Rahmen der Datenerfassung wurde eine Unterteilung der positiv ausfallenden Blutproben in „Blutkultur peripher“, „Blutkultur zentral“ und „Blutkultur peripher&zentral“ anhand des jeweiligen Abnahme-Orts getroffen.

Katheterinfektionen

Einliegende zentralvenöse Katheter (ZVK) stellen ein eigenständiges Infektionsrisiko dar. Neutropenie und hämatologische Neoplasien erhöhen das Risiko für Katheterinfektionen durch ZVK. [29] Seifert et al. geben eine Häufigkeit von 31 % für Katheter-bedingte Bakteriämien unter allen primären Bakteriämien bei Patienten mit febriler Neutropenie an. [59]

Um diesen Umstand abbilden zu können, wurden Katheterinfektionen als Infektionsfokus ebenfalls erfasst. Die Diagnostik diesbezüglich orientiert sich an der Leitlinie „ZVK-Infektionen“ der AGIHO. [29]

2.6 Statistische Methoden

Die zur Erstellung der Ergebnisse notwendigen statistischen Berechnungen wurden in IBM SPSS Statistics Version 24 durchgeführt.

Analysen kategorialer Variablen auf statistisch signifikante Unterschiede erfolgten mittels des Fishers exakten Tests bei Vorliegen von 2x2-Kontingenztafeln, bei Kontingenztafeln größer als 2x2 erfolgten die Berechnungen unter Anwendung des Fisher-Freeman-Halton exakten Tests. Ein p-Wert von $<0,05$ wurde als statistisch signifikant festgelegt. Im Rahmen der Subgruppen-Analysen erfolgte die Anwendung eines nach Bonferroni korrigierten p-Werts. Die Korrektur wurde mittels der Formel ($\text{p-Wert } 0,05 / \text{Anzahl der Subgruppenanalysen}$) vorgenommen, bei sechs Subgruppenanalysen ergibt sich so ein adjustierter p-Wert von 0,00833.

Stetige Variablen wurden mittels des Kruskal-Wallis-Tests auf statistisch signifikante Unterschiede überprüft. Post-hoc Tests bei statistisch signifikanten Unterschieden wurden als Dunn-Bonferroni Tests durchgeführt.

3 Ergebnisse

3.1 Patientencharakterisierung

In die Auswertung gingen insgesamt 203 stationäre Aufenthalte von 130 Patienten ein, davon 79 männlich und 51 weiblich. Das mittlere Alter der Patienten betrug 58 Jahre (Spannbreite 32-85 Jahre). Im Median betrug die Dauer der stationären Aufenthalte 24 Tage, der längste Aufenthalt dauerte 111 Tage, der kürzeste Aufenthalt 2 Tage.

25 Patienten wiesen eine oder mehrere der erfassten Begleiterkrankungen auf: An der Koronaren Herzkrankheit (KHK) waren 6 Patienten erkrankt (4,6 %), an Diabetes mellitus (DM) 11 Patienten (8,46 %), an einer Niereninsuffizienz (NI) 14 Patienten (10,77 %), 2 Patienten mit Niereninsuffizienz waren dialysepflichtig (1,54 %). Ein Patient war an einer chronisch obstruktiven Lungenerkrankung (COPD) erkrankt (0,77 %). Sechs Patienten wiesen zwei Begleiterkrankungen auf: Ein Patient mit KHK und COPD, ein Patient mit KHK und DM, ein Patient mit KHK und NI, zwei Patienten mit NI und Dialysepflichtigkeit sowie ein Patient mit DM und NI.

Für die nachfolgenden Auswertungen wurde das Patientenkollektiv in folgende Therapiesubgruppen eingruppiert:

1. Primärtherapie/Salvagetherapie
2. Chemotherapie zur Stammzellmobilisierung
3. Konditionierungskemotherapie vor autologer Transplantation
4. Konditionierungskemotherapie vor allogener Transplantation

3.2 Daten des gesamten Patientenkollektivs

Gruppenübergreifend kam es im Rahmen der 203 Aufenthalte der Gesamtheit des erfassten Patientenkollektivs zu 97 Aufenthalten mit Fieber (47,8 % aller Aufenthalte). In 90 der 97 Aufenthalte (92,8 % der Aufenthalte mit Fieber) wurde

Ergebnisse

eine Umstellung von prophylaktischer antiinfektiver Behandlung auf eine therapeutische Gabe von antiinfektiven Substanzen vorgenommen, in 19 Fällen erfolgte eine erneute Umstellung bzw. Anpassung der antiinfektiven Therapie. In 13 Fällen wurde eine antimykotische Therapie eingeleitet.

In 63 der 97 Aufenthalte mit Fieber konnten ein oder mehrere Infektherde identifiziert werden. (65 % der Aufenthalte mit Fieber). In 34 Aufenthalten war keine Identifikation eines Infektherds möglich, somit kam es zu FUO. (35 % der Aufenthalte mit Fieber).

Insgesamt wurden 114 Infektionsherde erfasst. Diese unterteilen sich in 40 Bakteriämien (35,1 % der Infektionsherde), 28 Katheterinfektionen (24,6 %), 17 pulmonale Infektionen (14,9 %), 14 abdominelle Infektionen (12,3 %), 7 urogenitale Infektionen (6,1 %) und 8 Pilzinfektionen (7 %).

Ein mikrobiologischer Erregernachweis gelang in 49 der 97 Aufenthalte mit Fieber. (50,5 % der Aufenthalte mit Fieber). 91 positive mikrobiologische Proben konnten entsprechend erfasst werden. Die Nachweise teilen sich auf in (von häufig nach weniger häufig): Koagulase-negative Staphylokokken (n=38, 41,8 % der Nachweise), *Escherichia coli* (n=13, 14,3 %), *Enterococcus species* (n=11, 12,1 %), *Streptococcus species* (n=8, 8,8 %), *Pseudomonas aeruginosa* (n=5, 5,5 %), Sonstige (n=5, 5,5 %), *Clostridium difficile* (n=3, 3,3 %), *Candida albicans* (n=3, 3,3 %), *Aspergillus species* (n=1, 1,1 %), *Mycobacterium tuberculosis* (n=1, 1,1 %), *Enterobacteriaceae* (n=1, 1,1 %).

Der Übersichtlichkeit halber erfolgte eine genauere Darstellung der Ergebnisse sowie die entsprechende statistische Auswertung im Rahmen der Beschreibung der Subgruppen.

3.3 Primärtherapie/Salvagetherapie

In dieser Therapiesubgruppe waren 33 Patienten mit insgesamt 43 stationären Aufenthalten (36 Primärtherapie, 7 Salvagetherapie). Sechs Patienten wurden aufgrund repetitiv durchgeführter Therapiezyklen zweimal und 2 Patienten dreimalig stationär aufgenommen.

Ergebnisse

Tabelle 1: Gliederung der Patientenaufenthalte und Patientenanzahl der Gruppe „Primärtherapie/Salvagetherapie“. In jedem Aufenthalt kam es zu mindestens einer Chemotherapie-induzierten Leukopeniephase.

(Universitätsklinikum Ulm, 2013)

Klassifikation der während des Aufenthalts verabreichten Chemotherapie	Anzahl Patienten, die aufgenommen wurden	Aufenthalte/Anzahl die stationär
B-Zell-Lymphom Primärtherapie	27 Aufenthalte/21 Patienten	
T-Zell-Lymphom Primärtherapie	6 Aufenthalte/4 Patienten	
Multiples Myelom Primärtherapie	3 Aufenthalte/2 Patienten	
B-Zell-Lymphom Salvagetherapie	5 Aufenthalte/5 Patienten	
T-Zell-Lymphom Salvagetherapie	2Aufenthalte/2 Patienten	

Die Gruppe der 33 Patienten setzt sich aus 19 weiblichen und 14 männlichen Patienten zusammen. Die Dauer der 43 stationären Aufenthalte beträgt im Median 26 Tage (Range 6-111 Tage).

In 43 Aufenthalten konnten insgesamt 51 Leukopeniephasen erfasst und ausgewertet werden: In 39 Aufenthalten (90,7 %) kam es zu einer Leukopeniephase. In zwei Aufenthalten (4,65 %) kam es zu zwei Leukopeniephasen. Jeweils einmal kam es zu Aufenthalten mit drei beziehungsweise fünf Leukopeniephasen (je 2,33 %). Im Median betrug die Dauer der Leukopeniephasen vier Tage (Bereich 1-20 Tage, Modalwert: 3 Tage für 9 Phasen). In 40 Aufenthalten wurde das Ende der Leukopenie vor Entlassung erreicht. Zwei Patienten wurden vor Ende der Leukopeniephase entlassen, ein Patient ist in Leukopenie verstorben.

In 25 der 43 Aufenthalte (58,14 % der Aufenthalte) trat Fieber in Leukopenie auf, es konnten 29 Fieberepisoden erfasst werden, dies umfasst 21 Aufenthalte (84 % der Aufenthalte mit Fieber) mit einer Fieberepisode sowie 4 Aufenthalte (16 %) mit jeweils zwei dokumentierten Fieberepisoden. Die Dauer der Fieberepisoden betrug im Median zwei Tage (Range 1-9 Tage). Die erste dokumentierte Fieberepisode der Aufenthalte trat im Median an Tag 3 der Leukopeniephase auf. Der erste Tag der Leukopeniephase wurde in der aktuell ausgewerteten und allen folgenden Gruppen

Ergebnisse

als Tag 1 bezeichnet. (Bereich Tag -4 bis Tag 10, Modalwert: Tag 1 für 6 Aufenthalte).

Ein oder mehrere Infektherde konnten in 20 der 25 Aufenthalte (80 %) mit Fieber in Leukopenie identifiziert werden, die Anzahl der Infektherde in der Gruppe beträgt 36. Diese teilen sich folgendermaßen auf: In 9 Fällen (36 %) kam es zu einer Infektion, in 7 Fällen (28 %) zu zwei Infektionen, in 3 Fällen (12 %) zu drei Infektionen und in einem Fall (4 %) konnten vier verschiedene Infektherde diagnostiziert werden. Die Zuordnung und Häufigkeit der jeweils aufgetretenen Infektherde ist in **Abbildung 1** aufgeführt. In 5 Aufenthalten (20 %) besteht somit bei fehlendem klinischen und mikrobiologischem Fokus F.U.O.

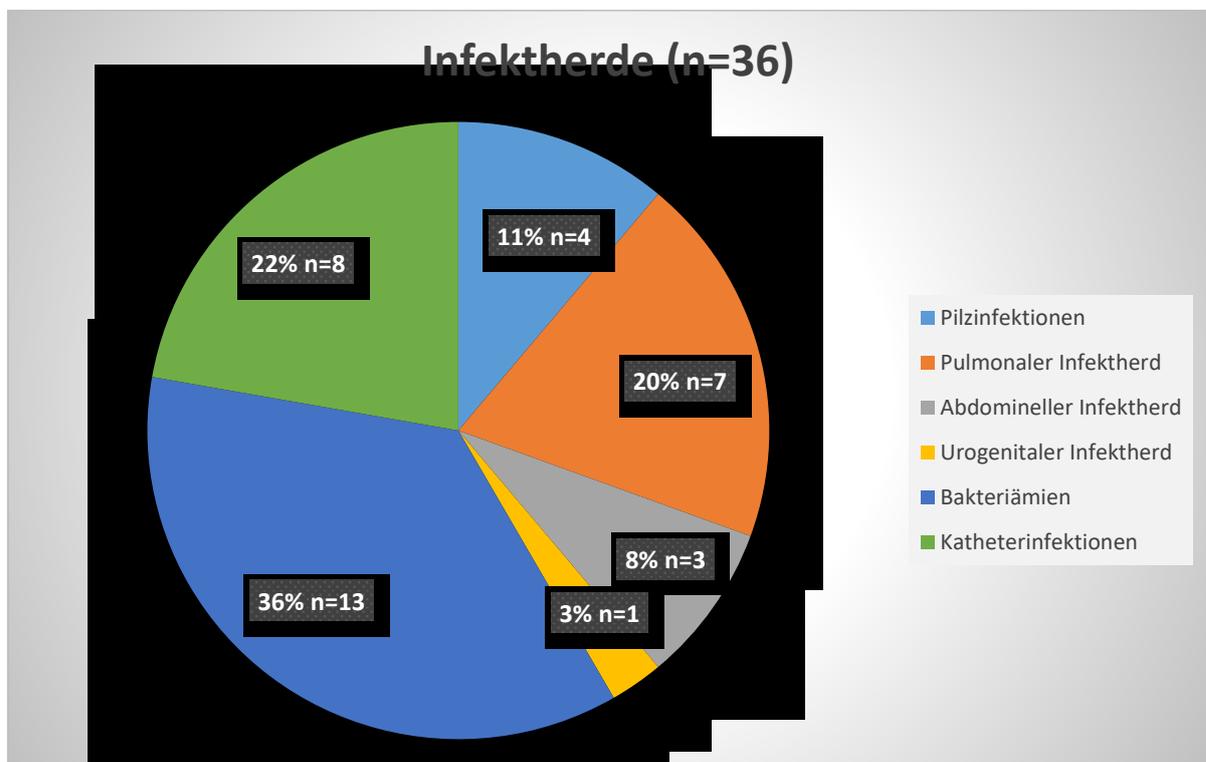


Abbildung 1: Unterteilung der Infektherde, die im Rahmen der Fieberepisoden bei Patienten mit mindestens einer Chemotherapie-induzierten Leukopenie-Phase in der Gruppe „Primärtherapie/Salvagetherapie“ identifiziert wurden

(Universitätsklinikum Ulm, 2013)

Ergebnisse

Innerhalb der in Abbildung 1 angeführten Pilzinfektionen zeigten sich nach EORTC-Klassifikation zwei „probable IFDs“ und eine „proven IFD“.

Ein mikrobiologischer Erregernachweis gelang in 14 der 25 Aufenthalte (56 %) mit Fieber, insgesamt konnten 24 mikrobiologische Proben mit positivem Ergebnis dokumentiert werden: In 8 Aufenthalten (57,1 % der Aufenthalte mit positiven Nachweisen) jeweils eine positive Probe, in 3 Aufenthalten (21,4 %) 2 positive Proben, in 2 Aufenthalten (14,3 %) drei positive Proben und in einem Aufenthalt (7,1 %) vier positive mikrobiologische Proben. Die jeweiligen Häufigkeiten und die Art der positiven Nachweise werden in **Tabelle 2** genauer erläutert.

Tabelle 2: Häufigkeit und Art der mikrobiologischen Nachweise im Rahmen der Fieberepisoden bei Patienten mit mindestens einer Chemotherapie-induzierten Leukopeniephase in der Gruppe „Primärtherapie/Salvagetherapie“

Blutkultur peripher: Blutentnahme zur Gewinnung der Kulturen durch Punktion peripherer Venen. *Blutkultur zentral:* Blutentnahme zur Gewinnung der Kulturen aus zentralen Kathetern (Zentraler Venenkatheter, Port-Katheter etc.) *Blutkultur peripher&zentral:* Positive Befunde sowohl aus peripher gewonnenen Blutkulturen als auch aus zentral gewonnenen Blutkulturen während eines Aufenthalts.

(Universitätsklinikum Ulm, 2013)

Material/Art der Probe	Anzahl der positiven Proben	Prozentuale Häufigkeit
Blutkultur <i>peripher</i>	4	16,7 %
Blutkultur <i>zentral</i>	4	16,7 %
Blutkultur <i>peripher&zentral</i>	7	29,2 %
Blutkultur <i>gesamt</i>	15	62,6 %
Katheterspitze	4	16,7 %
Sputum	1	4,2 %
Stuhl	1	4,2 %
Urin	2	8,3 %
Biopsie	1	4,2 %

Ergebnisse

In den angeführten mikrobiologisch aufgearbeiteten Materialien konnten in 9 Aufenthalten (36 % der Aufenthalte mit febriler Neutropenie) grampositive Bakterien nachgewiesen werden, in 3 Aufenthalten (12 %) gramnegative Bakterien. In einem Aufenthalt (4 %) traten sowohl grampositive als auch gramnegative Bakterien auf, in einem weiteren Aufenthalt (4 %) konnten neben grampositiven und gramnegativen Erregern auch Pilze mikrobiologisch nachgewiesen werden. In **Tabelle 3** erfolgt eine genauere Unterteilung der nachgewiesenen Erreger.

Ergebnisse

Tabelle 3: Nachgewiesene Krankheitserreger und Ort/Material des Nachweises im Rahmen der Fieberepisoden bei Patienten mit mindestens einer Chemotherapie-induzierten Leukopeniephase in der Gruppe „Primärtherapie/Salvagetherapie“

Enterococcus spp./Streptococcus spp.: Enterococcus beziehungsweise Streptococcus Spezies nachgewiesen, keine genauere Spezifizierung im schriftlichen mikrobiologischen Befund erfolgt.

Sonstige: *Stenotrophomonas maltophilia*

(Universitätsklinikum Ulm, 2013)

Nachgewiesener Erreger	Anzahl Nachweise	Prozentuale Häufigkeit
Koagulase-negative Staphylokokken	10	41,7 %
Blutkultur peripher	2	
Blutkultur zentral	1	
Blutkultur peripher&zentral	3	
Katheterspitze	4	
Escherichia coli	5	20,8 %
Blutkultur peripher	1	
Blutkultur zentral	1	
Blutkultur peripher&zentral	2	
Urin	1	
Enterococcus faecium	2	8,3 %
Blutkultur zentral	1	
Urin	1	
Enterococcus spp.	1	4,2 %
Blutkultur peripher&zentral	1	
Clostridium difficile	1	4,2 %
Stuhl	1	
Candida albicans	1	4,2 %
Blutkultur peripher	1	
Pseudomonas aeruginosa	1	4,2 %
Sputum	1	
Mycobacterium tuberculosis	1	4,2 %
Sputum	1	
Streptococcus spp.	1	4,2 %
Blutkultur peripher&zentral	1	
Sonstige	1	4,2 %
Blutkultur zentral	1	

Ergebnisse

Eine Einleitung einer intravenösen Antibiotika-Therapie nach Beginn der 1. dokumentierten Fieberepisode erfolgte in 24 von 25 Fällen (96 % der Aufenthalte mit Fieberepisoden). 17 mal wurde das Acylaminopenicillin/Betalaktamaseinhibitor-Präparat Piperacillin/Tazobactam verabreicht (68 %), weitere 4 mal wurde dieses Präparat mit anderen antiinfektiven Substanzen wie Vancomycin oder Metronidazol kombiniert (16 %). Die initiale Verwendung eines Carbapenem-haltigen Präparats erfolgte in 3 Fällen (12 %), in zwei Fällen erfolgte die Gabe von Imipenem, in einem Fall wurde Meropenem verabreicht.

In 13 Fällen wurde im Verlauf des stationären Aufenthalts eine Umstellung oder Erweiterung der antibiotischen Therapie vorgenommen. Überwiegend wurde um Vancomycin erweitert aufgrund der mikrobiologischen Nachweise, Umstellungen erfolgten zwecks Klassenwechsel der Antibiotika bei persistierendem Fieber unter primär eingeleiteter Therapie (z. B. von Piperacillin/Tazobactam auf Imipenem). In 3 von 25 Aufenthalten wurde eine antimykotische Therapie eingeleitet (12 % der Aufenthalte).

3.4 Chemotherapie zur Stammzellmobilisierung

Die Gruppe der Patienten, die eine Chemotherapie vor geplanter Stammzellapherese erhalten haben, umfasst 45 Patienten. Es konnten für diese Patientengruppe insgesamt 48 stationäre Aufenthalte erfasst werden, drei Patienten wurden jeweils zweimal aufgenommen zur Chemotherapiegabe: Ein Patient erhielt in zwei getrennten Aufenthalten eine Chemotherapie vor Stammzellapherese zur Therapie eines Multiplen Myeloms, zwei Patienten erhielten in zwei getrennten Aufenthalten eine Chemotherapie im Rahmen der Behandlung eines B-Zell-Lymphoms.

An einem T-Zell-Lymphom erkrankte Patienten sind in diesem Kollektiv nicht enthalten, da eine Stammzellmobilisierung bei diesen zum Zeitpunkt der Datenerhebung an der Universitätsklinik Ulm nicht durchgeführt wurde.

Ergebnisse

Tabelle 4: Gliederung der Patientenaufenthalte und Patientenanzahl der Gruppe „Chemotherapie zur Stammzellmobilisierung“. In jedem Aufenthalt kam es zu mindestens einer Chemotherapie-induzierten Leukopeniephase.

(Universitätsklinikum Ulm, 2013)

Klassifikation der während des Aufenthalts Chemotherapie verabreichten	Anzahl Patienten, die aufgenommen wurden	Aufenthalte/Anzahl die stationär
B-Zell-Lymphom Stammzellmobilisierung	16 Aufenthalte/14 Patienten	
Multiples Myelom Stammzellmobilisierung	32 Aufenthalte/31 Patienten	

Das aus 45 Patienten bestehende Kollektiv dieser Gruppe besteht aus 18 weiblichen und 27 männlichen Patienten. Die 48 Aufenthalte dieser Gruppe dauerten im Median 16 Tage (Bereich 2-26 Tage, Modalwert: 15 Tage für 10 Aufenthalte).

In 48 Aufenthalten kam es zu 48 Leukopeniephasen, es kam zu keinem wiederholten Auftreten einer Leukopenie. Die Dauer der Leukopeniephasen betrug im Median 3,5 Tage (Bereich 1-12 Tage, Modalwert 1 Tag für 13 Leukopeniephasen). Alle Patienten erreichten vor Entlassung eine Leukozytenanzahl $\geq 1,0$ G/l, somit wurde keiner in Leukopenie entlassen. Im beobachteten Zeitraum kam es zu keinem Todesfall während der stationären Aufenthalte.

Fieber in Leukopenie trat im aktuellen Kollektiv in 11 von 48 Aufenthalten (22,92 % der Aufenthalte) auf. Insgesamt kam es zu 12 Fieberepisoden, für einen Patienten konnten zwei Fieberepisoden innerhalb eines Aufenthalts dokumentiert werden. Die Dauer der Fieberepisoden liegt im Median bei 1 Tag (Bereich 1-5 Tage, Modalwert 1 für 8 Fieberepisoden). Der Beginn der ersten Fieberepisode liegt im Median an Tag 3 der Leukopeniephase (Bereich Tag -1 bis Tag 9, Modalwert: Mehrere Modi: Tag 1 und Tag 3 für jeweils 3 Aufenthalte). Analog zum Vorgehen bei der Auswertung der Gruppe „Primärtherapie/Salvagetherapie“ wurde der erste Tag der Leukopeniephase als Tag 1 bezeichnet.

Ergebnisse

Die Identifizierung von Infektherden war in 3 der 11 Aufenthalte mit Fieber möglich (27,3 %). In 2 Fällen konnte eine Infektion festgestellt werden, in 1 Fall zeigten sich zwei Infektherde. Die Unterteilung der Infektherde ist in **Abbildung 2** erläutert.

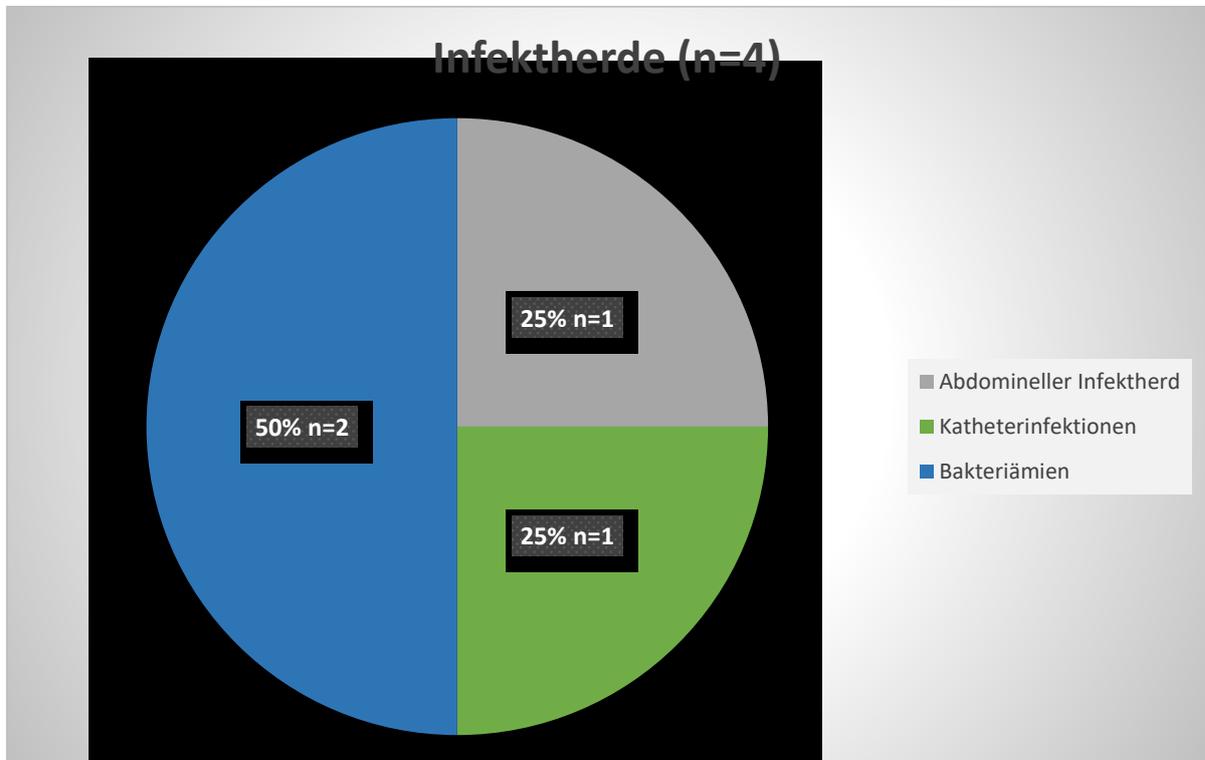


Abbildung 2: Unterteilung der Infektherde, die im Rahmen der Fieberepisoden bei Patienten mit mindestens einer Chemotherapie-induzierten Leukopeniephase in der Gruppe „Chemotherapie zur Stammzellmobilisierung“ identifiziert wurden

(Universitätsklinikum Ulm, 2013)

Ein mikrobiologischer Erregernachweis gelang in 2 der 11 Aufenthalte mit Fiebernachweis (18,2 %). Es konnten zwei positive Kulturen dokumentiert werden, eine peripher abgenommene Blutkultur sowie eine zentral abgenommene Blutkultur. Insgesamt konnten so in zwei Aufenthalten zweimal grampositive Bakterien nachgewiesen werden (**Tabelle 5**).

Ergebnisse

Tabelle 5: Nachgewiesene Krankheitserreger und Ort/Material des Nachweises im Rahmen der Fieberepisoden bei Patienten mit mindestens einer Chemotherapie-induzierten Leukopeniephase in der Gruppe „Chemotherapie zur Stammzellmobilisierung“

Streptococcus spp.: Streptococcus Spezies nachgewiesen, keine genauere Spezifizierung im schriftlichen mikrobiologischen Befund erfolgt.

(Universitätsklinikum Ulm, 2013)

Nachgewiesener Erreger	Anzahl Nachweise	Prozentuale Häufigkeit
Staphylococcus aureus	1	50 %
Blutkultur <i>peripher</i>	1	
Streptococcus spp.	1	50 %
Blutkultur <i>zentral</i>	1	

Die Einleitung einer antiinfektiven Therapie im Rahmen der ersten Fieberepisode erfolgte in 8 von 11 Fällen (72,7 % der Aufenthalte mit Fieberepisoden). Piperacillin/Tazobactam als Monotherapie wurde hierbei siebenmal verwendet (87,5 %), einmalig wurde eine kombinierte Therapie bestehend aus Piperacillin/Tazobactam und Linezolid verwendet (12,5 %).

In zwei Fällen erfolgte im weiteren Verlauf die Umstellung der genannten Therapien. Antimykotische Therapien wurden nicht eingeleitet.

3.5 Konditionierung vor autologer Stammzelltransplantation

Die Anzahl der Patienten, die eine Konditionierungsschemotherapie vor geplanter autologer Stammzelltransplantation erhalten haben, liegt bei 73, davon 23 weibliche Patienten und 50 männliche Patienten. Auf die 73 Patienten kommen insgesamt 89 stationäre Aufenthalte, 16 Patienten wurden jeweils zweimal aufgenommen zur Verabreichung der Konditionierungsschemotherapie. Diese können weiter unterteilt werden: 15 der 16 Patienten erhielten ihre Therapie zweimalig im Rahmen der Behandlung eines Multiplen Myeloms, 1 Patient kam zweimal zur Konditionierungsschemotherapie zur Behandlung eines B-Zell-Lymphoms.

Ergebnisse

Analog zur Gruppe „Chemotherapie zur Stammzellmobilisierung“ enthält die aktuell betrachtete Gruppe ebenfalls keine an einem T-Zell-Lymphom erkrankte Patienten.

Tabelle 6: Gliederung der Patientenaufenthalte und Patientenanzahl der Gruppe „Konditionierung vor autologer Stammzelltransplantation“. In jedem Aufenthalt kam es zu mindestens einer Chemotherapie-induzierten Leukopeniephase.

autoPBSCT: Autologe periphere Blutstammzelltransplantation

(Universitätsklinikum Ulm, 2013)

Klassifikation der während des Aufenthalts Chemotherapie	während des verabreichten	Anzahl Patienten, aufgenommen wurden	Aufenthalte/Anzahl die stationär
B-Zell-Lymphom	Konditionierung vor autoPBSCT	27 Aufenthalte/26 Patienten	
Multiples Myelom	Konditionierung vor autoPBSCT	62 Aufenthalte/47 Patienten	

Die Dauer der stationären Aufenthalte beträgt für diese Gruppe im Median 21 Tage. (Bereich 14-55 Tage, Modalwert 18 Tage für 15 Aufenthalte).

Die Anzahl der Leukopeniephasen ist mit der Anzahl der stationären Aufenthalte identisch, da es in jedem Aufenthalt nur zu einer Leukopeniephase gekommen ist, somit beträgt diese 89. Im Median liegt die Dauer der Leukopeniephasen bei 9 Tagen (Bereich 2-20 Tage, Modalwert 8 Tage für 22 Aufenthalte). Eine Leukozytenzahl >1 G/l vor Entlassung wurde in 87 von 89 Aufenthalten erreicht. Zwei der erfassten Patienten sind im Rahmen der in dieser Gruppe enthaltenen Aufenthalte verstorben. Die Todesursache beider Patienten ist als infektassoziiert zu bewerten. Bei einem Patienten konnte *Pseudomonas aeruginosa* in der BAL nachgewiesen werden, bis zum Zeitpunkt des Todes bestanden sowohl eine Neutropenie als auch Fieber. Bei dem anderen Patienten konnte *Candida albicans* in den zentral abgenommenen Blutkulturen nachgewiesen werden, der Todesfall ist somit als infektassoziiert bei nachgewiesener *Candida albicans*-Septikämie zu werten.

Ergebnisse

Fieber in Leukopenie trat in 52 der 89 Patientenaufenthalte (58,43 %) auf. Insgesamt kam es zu 58 Fieberepisoden, diese teilen sich in 47 Aufenthalte (90,4 %) mit jeweils einer Fieberepisode, 4 (7,7 %) Aufenthalte mit zwei Fieberepisoden und einen Aufenthalt (1,9 %) mit drei dokumentierten Fieberepisoden auf. Die Dauer der Fieberepisoden liegt im Median bei 2 Tagen (Bereich 1-10, Modalwert 1 für 25 Fieberepisoden). Der Beginn der ersten dokumentierten Fieberepisode liegt im Median bei 4,5 Tagen nach Beginn der jeweiligen Leukopeniephase. (Bereich -1 bis 9, Modalwert Tag 5 für 11 Aufenthalte).

Es konnten in 32 von 52 Aufenthalten mit Fieberepisoden (61,5 %) insgesamt 55 Infektherde bestimmt werden. Diese unterteilen sich in 14 Aufenthalte (26,9 %) mit einem identifizierten Infektherd, 15 Aufenthalte (28,8 %) mit zwei Infektherden, 1 Aufenthalt (1,9 %) mit drei Infektherden und zwei Aufenthalte (3,8 %) mit jeweils 4 Infektherden. Eine weitere Unterteilung der Infektherde ist in **Abbildung 3** zu sehen. In 20 der 52 Aufenthalte (38,5 %) kam es zu FOU, trotz Auftreten von Fieber konnte kein klinischer oder mikrobiologischer Infektfokus ausgemacht werden.

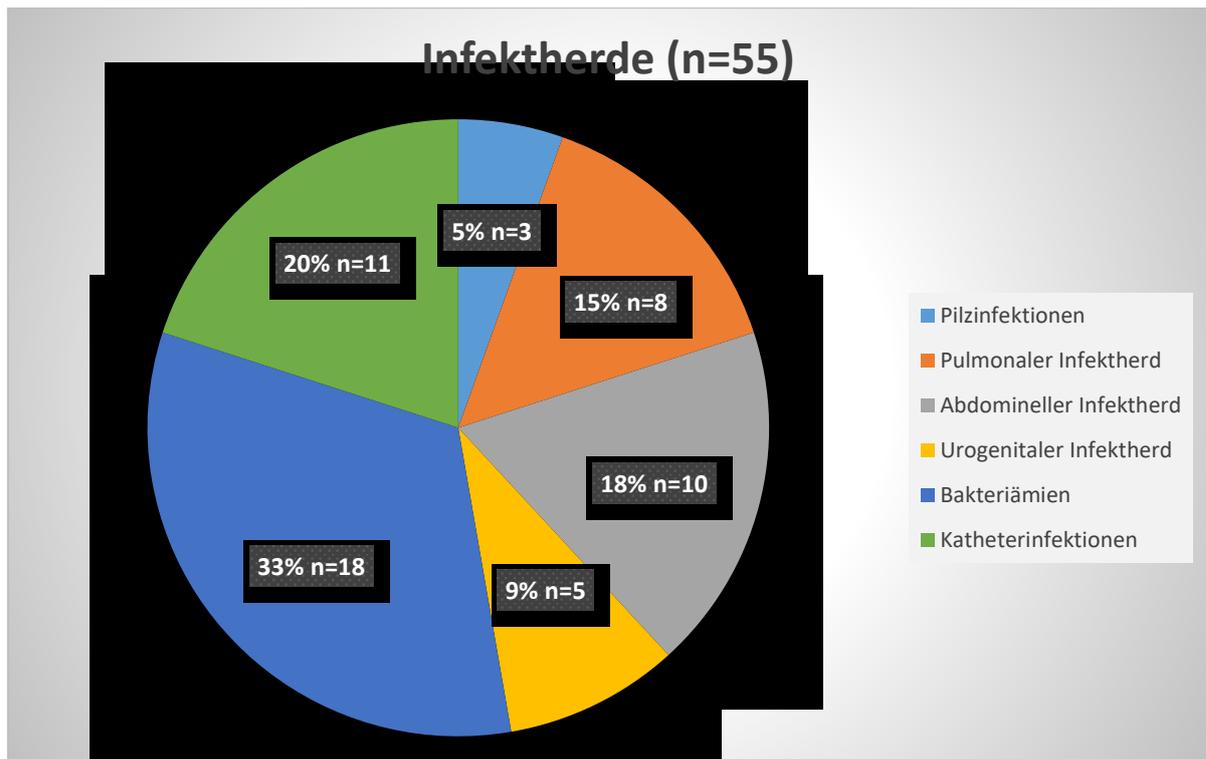


Abbildung 3: Unterteilung der Infektherde, die im Rahmen der Fieberepisoden bei Patienten mit mindestens einer Chemotherapie-induzierten Leukopeniephase in der Gruppe „Konditionierung vor autologer Stammzelltransplantation“ identifiziert wurden

(Universitätsklinikum Ulm, 2013)

Die Pilzinfektionen in Abbildung 3 lassen sich anhand der EORTC-Kriterien weiter in zwei „probable IFDs“ und eine „proven IFD“ unterteilen.

In 26 der 52 Aufenthalte (50 %) mit Fieberepisoden konnte ein mikrobiologischer Erregernachweis erfolgen, die insgesamt 48 positiven mikrobiologischen Proben teilen sich folgenderweise auf: Eine positive Probe in 12 Aufenthalten, 2 positive Proben in 8 Aufenthalten, 3 positive Proben in 5 Aufenthalten und in einem Aufenthalt konnten insgesamt 5 positive Proben diagnostiziert werden. Eine detaillierte Aufstellung und Unterteilung der positiven Nachweise wird in **Tabelle 7** vorgenommen.

Ergebnisse

Tabelle 7: Häufigkeit und Art der mikrobiologischen Nachweise im Rahmen der Fieberepisoden bei Patienten mit mindestens einer Chemotherapie-induzierten Leukopeniephase in der Gruppe „Konditionierung vor autologer Stammzelltransplantation“

Blutkultur peripher: Blutentnahme zur Gewinnung der Kulturen durch Punktion peripherer Venen. Blutkultur zentral: Blutentnahme zur Gewinnung der Kulturen aus zentralen Kathetern (Zentraler Venenkatheter, Port-Katheter etc.) Blutkultur peripher&zentral: Positive Befunde sowohl aus peripher gewonnenen Blutkulturen als auch aus zentral gewonnen Blutkulturen während eines Aufenthalts.

(Universitätsklinikum Ulm, 2013)

Material/Art der Probe	Anzahl der positiven Proben	Prozentuale Häufigkeit
Blutkultur <i>peripher</i>	11	22,9 %
Blutkultur <i>zentral</i>	11	22,9 %
Blutkultur <i>peripher&zentral</i>	2	4,2 %
Blutkultur <i>gesamt</i>	24	50 %
Bronchoalveoläre Lavage	2	4,2 %
Katheterspitze	6	12,5 %
Rektalabstrich	1	2,1 %
Stuhl	8	16,7 %
Urin	5	10,4 %
Wundabstrich	2	4,2 %

Aus den in Tabelle 7 aufgeführten Proben ließen sich in 17 von 52 Aufenthalten mit Fieber (32,7 %) grampositive Bakterien nachweisen, in 6 Aufenthalten (11,5 %) gramnegative Bakterien. In zwei Aufenthalten (3,8 %) konnten sowohl grampositive als auch gramnegative Bakterien nachgewiesen werden, in einem Aufenthalt (1,9 %) kam es zu einem Nachweis von grampositiven Bakterien sowie Pilzen in entsprechenden Kulturen. Die nachgewiesenen Bakterien/Pilze sind in Tabelle 8 genauer aufgeführt.

Ergebnisse

Tabelle 8: Nachgewiesene Krankheitserreger und Ort/Material des Nachweises im Rahmen der Fieberepisoden bei Patienten mit mindestens einer Chemotherapie-induzierten Leukopeniephase in der Gruppe „Konditionierung vor autologer Stammzelltransplantation“

ESBL: Extended spectrum beta-lactamase bildende Bakterien, dargestellt durch die in Klammern stehenden Zahlen. Streptococcus spp.: Streptococcus Spezies nachgewiesen, keine Spezifizierung im schriftlichen mikrobiologischen Befund erfolgt. Sonstige: Bacillus sp., Citrobacter freundii, Gemella haemolytica

(Universitätsklinikum Ulm, 2013)

Nachgewiesener Erreger	Anzahl Nachweise	Prozentuale Häufigkeit
Koagulase-negative Staphylokokken	17	35,4 %
Blutkultur <i>peripher</i>	4	
Blutkultur <i>zentral</i>	8	
Katheterspitze	3	
Wundabstrich	2	
Escherichia coli (davon ESBL)	8 (4)	16,6 % (8,3 %)
Blutkultur <i>peripher</i>	1 (1)	
Katheterspitze	1	
Urin	2	
Rektalabstrich	1 (1)	
Stuhl	3 (2)	
Enterococcus faecium	5	10,4 %
Blutkultur <i>peripher</i>	2	
Katheterspitze	1	
Urin	2	
Pseudomonas aeruginosa	4	8,3 %
Bronchoalveoläre Lavage	2	
Stuhl	1	
Urin	1	
Staphylococcus aureus	1	2,1 %
Blutkultur <i>peripher&zentral</i>	1	
Streptococcus mitis	3	6,3 %
Blutkultur <i>peripher</i>	2	
Blutkultur <i>peripher&zentral</i>	1	
Streptococcus spp.	2	4,2 %
Blutkultur <i>peripher</i>	1	
Blutkultur <i>zentral</i>	1	
Candida albicans	2	4,2 %
Blutkultur <i>zentral</i>	1	
Stuhl	1	
Clostridium difficile	2	4,2 %
Stuhl	2	
Enterobacteriaceae	1	2,1 %
Stuhl	1	
Sonstige	3	6,3 %
Blutkultur <i>peripher</i>	1	
Blutkultur <i>zentral</i>	1	
Katheterspitze	1	

Ergebnisse

In 49 von 52 Aufenthalten mit Fieber (94,2 %) wurde die prophylaktische Antibiotikagabe auf ein therapeutisches Schema umgestellt oder eine therapeutische Gabe begonnen. In einem Fall wurde mit Imipenem und Vancomycin begonnen. In allen anderen Fällen erfolgte eine Therapieeinleitung mit Piperacillin/Tazobactam, fünfmal wurde Vancomycin additiv verabreicht, dreimal Amikacin, jeweils einmal kamen Clindamycin und Metronidazol zum Einsatz. In 22 Aufenthalten wurde die eingeleitete antiinfektive Therapie angepasst oder ergänzt. 12 mal kamen dabei Carbapenem-haltige Präparate zum Einsatz, zweimal wurde Linezolid ergänzend gegeben. Vancomycin wurde siebenmal zur primären Therapie mit Piperacillin/Tazobactam hinzugefügt. In einem Fall erfolgte die Umstellung auf Metronidazol bei abdominellem Fokus.

Die Einleitung einer antimykotischen Therapie erfolgte in 9 der 52 Aufenthalte. (17,3 % der Aufenthalte)

3.6 Konditionierung vor allogener Stammzelltransplantation

23 Patienten konnten im Rahmen der Verabreichung einer Konditionierungstherapie vor allogener Stammzelltransplantation erfasst werden. Diese unterteilen sich in 18 männliche und 5 weibliche Patienten. Die Anzahl der erfassten Aufenthalte liegt ebenfalls bei 23, da sich jeder erfasste Patient dieser Behandlung im beobachteten Zeitraum nur einmal unterzog.

Ergebnisse

Tabelle 9: Gliederung der Patientenaufenthalte und Patientenanzahl für die Gruppe „Konditionierung vor allogener Stammzelltransplantation“. In jedem Aufenthalt kam es zu mindestens einer Chemotherapie-induzierten Leukopeniephase.

alloPBSCT: Allogene Stammzelltransplantation

(Universitätsklinikum Ulm, 2013)

Klassifikation der während des Aufenthalts verabreichten Chemotherapie	Anzahl Patienten, die aufgenommen wurden	Aufenthalte/Anzahl die stationär
B-Zell Lymphom Konditionierung vor alloPBSCT	10 Aufenthalte/10 Patienten	
T-Zell Lymphom Konditionierung vor alloPBSCT	8 Aufenthalte/8 Patienten	
Multiples Myelom Konditionierung vor alloPBSCT	5 Aufenthalte/5 Patienten	

Im Median liegt die stationäre Aufenthaltsdauer bei 31 Tagen. (Bereich 24-77 Tage, Modalwert 30 Tage für 3 Aufenthalte).

In den 23 dokumentierten Aufenthalten kam es zu 25 Leukopenie-Phasen, da zwei Patienten während eines Aufenthalts zweimal leukopen wurden. Die Dauer der Leukopeniephasen beträgt im Median 10 Tage (Bereich 5-36 Tage, Modalwert 10 Tage für 5 Phasen). In 22 von 23 Aufenthalten wurde vor Entlassung eine Leukozytenzahl $>1\text{G/l}$ erreicht, ein Patient ist während des Aufenthalts in Leukopenie verstorben. Der Todesfall ist als infektassoziiert zu bewerten, im Rahmen der mikrobiologischen Untersuchungen konnten Koagulase-negative Staphylokokken in Blutkulturen und an der Katheterspitze sowie *Aspergillus species* in der BAL nachgewiesen werden.

Eine oder mehrere Fieberepisoden traten in 9 der 23 Aufenthalte (39,1 %) auf. Insgesamt 10 dokumentierte Fieberepisoden teilen sich auf 8 Aufenthalte mit einer Fieberepisode und einen Aufenthalt mit 2 Fieberepisoden. Die Länge der Fieberepisoden beträgt im Median 1 Tag. (Bereich 1-8 Tage, Modalwert 1 Tag für 6 Episoden). Die erste Fieberepisode trat im Median 7 Tage nach Beginn der Leukopenie auf (Bereich 4-14 Tage, Modalwert 7. Tag für 3 Fieberepisoden).

Ergebnisse

In 8 der 9 Aufenthalte mit Fieberepisoden (88,9 %) konnten klinische/mikrobiologische Infektherde ausgemacht werden. 19 Infektherde teilen sich auf 1 Aufenthalt mit einem Infektherd (11,1 %), 4 Aufenthalte mit jeweils zwei Infektherden (44,4 %), 2 Aufenthalte mit drei Infektherden (22,2 %) und einen Aufenthalt mit vier nachgewiesenen Infektherden (11,1 %) auf. In einem Aufenthalt konnte weder ein klinischer noch ein mikrobiologischer Infektherd nachgewiesen werden. In **Abbildung 4** wird die genaue Unterteilung der Infektherde dargestellt.

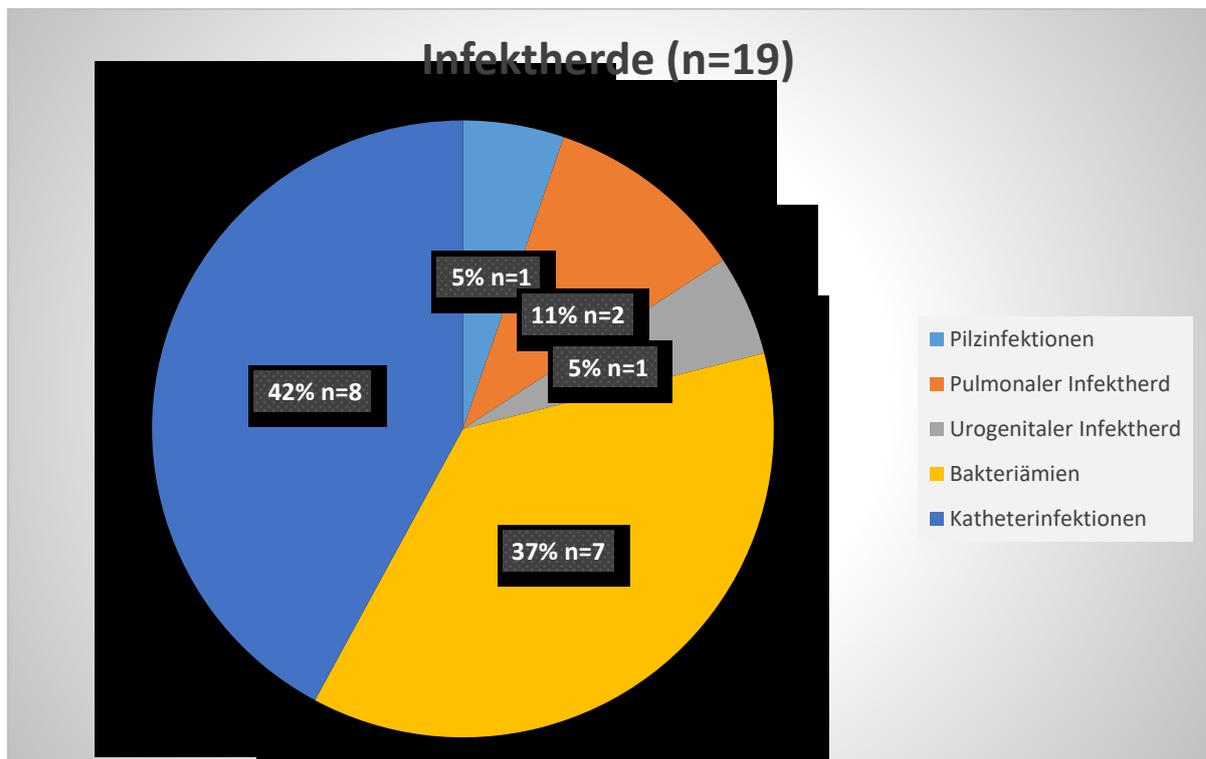


Abbildung 4: Unterteilung der Infektherde, die im Rahmen der Fieberepisoden bei Patienten mit mindestens einer Chemotherapie-induzierten Leukopeniephase in der Gruppe „Konditionierung vor allogener Stammzelltransplantation“ identifizierten Infektherde wurden

(Universitätsklinikum Ulm, 2013)

Die nachweisbare Pilzinfektion wird nach EORTC-Klassifikation als „probable IFD“ klassifiziert.

Ergebnisse

Es finden sich insgesamt 17 positive mikrobiologische Proben in 7 der 9 mit Fieber einhergehenden Aufenthalte (77,8 %): In einem Aufenthalt eine positive Probe, in 3 Aufenthalten jeweils zwei positive Proben, in 2 Aufenthalten drei positive Proben und in einem Aufenthalt vier positive Proben. Eine Unterteilung der hier genannten positiven Nachweise wird in **Tabelle 10** vorgenommen.

Tabelle 10: Häufigkeit und Art der mikrobiologischen Nachweise im Rahmen der Fieberepisoden bei Patienten mit mindestens einer Chemotherapie-induzierten Leukopeniephase in der Gruppe „Konditionierung vor allogener Stammzelltransplantation“

Blutkultur zentral: Blutentnahme zur Gewinnung der Kulturen aus zentralen Kathetern (Zentraler Venenkatheter, Port-Katheter etc.) Blutkultur peripher&zentral: Positive Befunde sowohl aus peripher gewonnenen Blutkulturen als auch aus zentral gewonnenen Blutkulturen während eines Aufenthalts.

(Universitätsklinikum Ulm, 2013)

Material/Art der Probe	Anzahl der positiven Proben	Prozentuale Häufigkeit
Blutkultur <i>zentral</i>	1	5,9 %
Blutkultur <i>peripher&zentral</i>	10	58,8 %
Blutkultur <i>gesamt</i>	11	64,7 %
Katheterspitze	4	23,5 %
Urin	1	5,9 %
Bronchoalveoläre Lavage	1	5,9 %

In sechs der neun betrachteten Aufenthalte mit Fieberepisoden (66,7 %) konnten grampositive Bakterien diagnostiziert werden, in einem Fall (11,1 %) kam es zu dem Nachweis von grampositiven Bakterien und Pilzen. Eine detaillierte Unterteilung erfolgt in **Tabelle 11**.

Ergebnisse

Tabelle 11: Nachgewiesene Krankheitserreger und Ort/Material des Nachweises im Rahmen der Fieberepisoden bei Patienten mit mindestens einer Chemotherapie-induzierten Leukopeniephase in der Gruppe „Konditionierung vor allogener Stammzelltransplantation“

Streptococcus spp.: Streptococcus Spezies nachgewiesen, keine genauere Spezifizierung im schriftlichen mikrobiologischen Befund erfolgt.

Sonstige: Corynebacterium jeikeium

(Universitätsklinikum Ulm, 2013)

Nachgewiesener Erreger	Anzahl Nachweise	Prozentuale Häufigkeit
Koagulase-negative Staphylokokken	11	64,7 %
Blutkultur peripher&zentral	8	
Katheterspitze	3	
Enterococcus faecalis	3	17,6 %
Blutkultur peripher&zentral	1	
Katheterspitze	1	
Urin	1	
Streptococcus spp.	1	5,9 %
Blutkultur peripher&zentral	1	
Aspergillus spp.	1	5,9 %
Bronchoalveoläre Lavage	1	
Sonstige	1	5,9 %
Blutkultur zentral	1	

In allen 9 Aufenthalten wurde eine intravenöse Antibiotika-Therapie im Rahmen der ersten Fieberepisode begonnen, stets wurde Meropenem als Antibiotikum gewählt. In drei Fällen wurde Meropenem mit Linezolid kombiniert, in zwei Fällen mit Vancomycin und in einem Fall mit Amikacin.

In 4 der 9 Fälle (44,4 %) erfolgte die Umstellung oder Erweiterung der initialen antibiotischen Therapie. In drei Fällen wurde die Therapie aufgrund der mikrobiologischen Nachweise erweitert, zweimal um Linezolid und einmal um Vancomycin. In einem Fall erfolgte ein Wechsel der antiinfektiven Substanzklassen

Ergebnisse

bei persistierendem Fieber, es wurde von Meropenem und Linezolid auf Ceftazidim und Ciprofloxacin gewechselt. Eine antimykotische Therapie mit Voriconazol wurde aufgrund des oben angeführten Nachweises von *Aspergillus* spp. in der BAL in einem Aufenthalt eingeleitet.

3.7 Vergleich der Gruppen

Zur Überprüfung der erhobenen Daten auf signifikante Unterschiede zwischen den für die jeweiligen Gruppen erhaltenen Ergebnisse wurden weitere Berechnungen (analog zur Beschreibung aus Kapitel 2.6) durchgeführt.

3.7.1 Infektionsherde

Aufenthalte ohne und mit Nachweis einer Infektion

Alle dokumentierten Infektionsherde wurden den vier oben beschriebenen Gruppen zugeteilt, die zur Auswertung notwendigen Daten wurden zur besseren Auswertbarkeit für jede Gruppe in zwei Kategorien unterteilt: Die Aufenthalte ohne einen Nachweis eines oder mehrerer Infektionsherde sowie die Aufenthalte, in denen mindestens ein Infektionsherd nachgewiesen werden konnte. Die Aufstellung ist **Abbildung 5** zu entnehmen.

In den folgend durchgeführten Berechnungen zeigte sich ein Signifikanzwert von $p=0,008$, sodass ein signifikanter Unterschied in der Häufigkeit der Nachweise zwischen den Gruppen besteht.

Ergebnisse

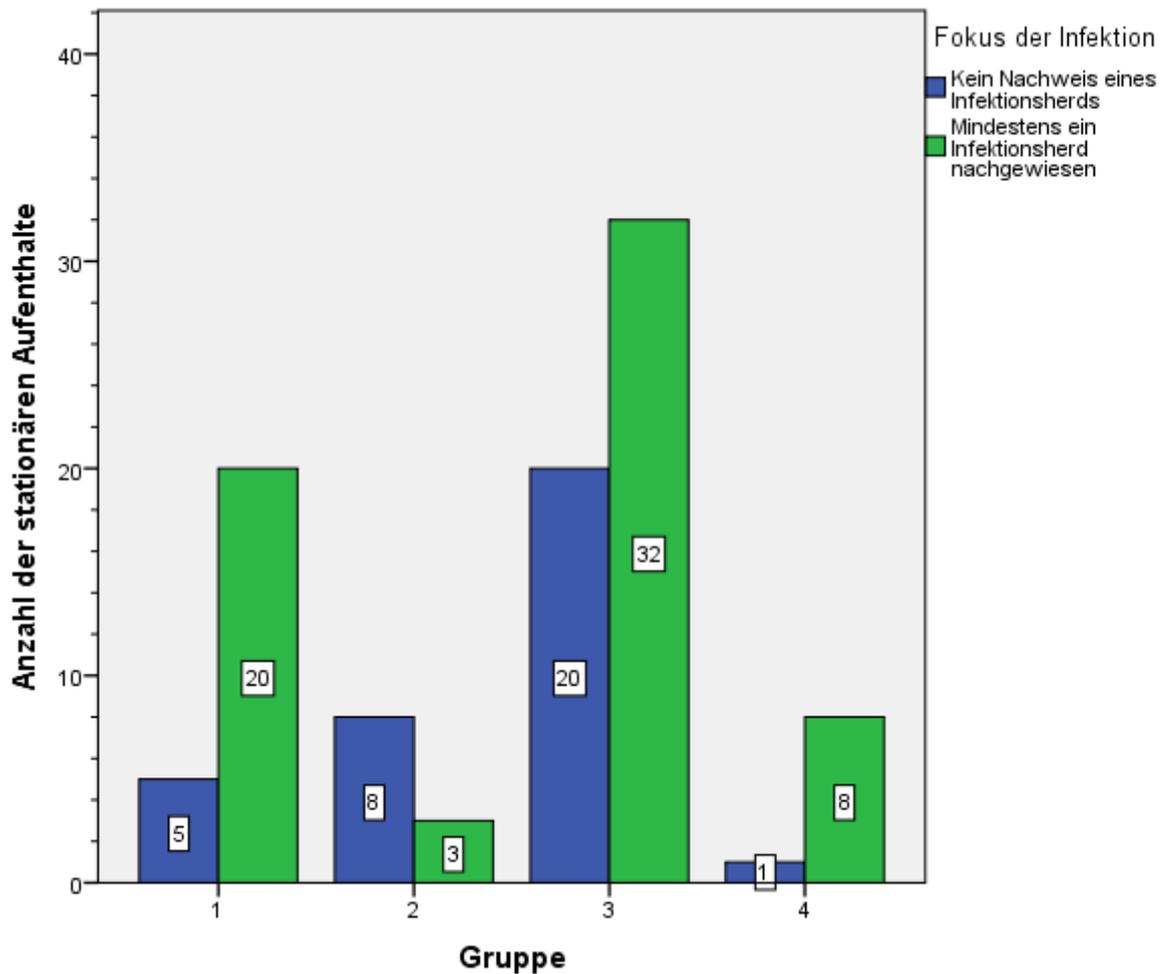


Abbildung 5: Darstellung der stationären Aufenthalte mit Fieberepisoden bei Patienten mit mindestens einer Chemotherapie-induzierten Leukopeniephase (n=97), Unterteilung nach Gruppen und Kategorisierung in Aufenthalte ohne Nachweis eines Infektionsherds und Aufenthalte mit Nachweis mindestens eines Infektionsherds

Gruppe 1: Primärtherapie/Salvagetherapie, Gruppe 2: Chemotherapie zur Stammzellmobilisation, Gruppe 3: Konditionierung vor autologer Stammzelltransplantation, Gruppe 4: Konditionierung vor allogener Stammzelltransplantation

(Universitätsklinikum Ulm, 2013)

Ergebnisse

Tabelle 12: Subgruppenanalysen zur Darstellung signifikanter Unterschiede in der Häufigkeit der Nachweise von Infektionsherden im Rahmen von Fieberepisoden bei Patienten mit mindestens einer Chemotherapie-induzierten Leukopeniephase

Gruppe 1: Primärtherapie/Salvagetherapie, Gruppe 2: Chemotherapie zur Stammzellmobilisation, Gruppe 3: Konditionierung vor autologer Stammzelltransplantation, Gruppe 4: Konditionierung vor allogener Stammzelltransplantation

Kursiv gedruckte p-Werte sind unter Berücksichtigung des für Subgruppenanalysen dieser Arbeit adjustierten p-Werts von 0,00833 als signifikant gewertet.

(Universitätsklinikum Ulm, 2013)

Vergleiche in Subgruppenanalysen	p-Werte
Gruppe 1 – Gruppe 2	<i>0,006</i>
Gruppe 1 – Gruppe 3	0,126
Gruppe 1 – Gruppe 4	1,000
Gruppe 2 – Gruppe 3	0,050
Gruppe 2 – Gruppe 4	0,010
Gruppe 3 – Gruppe 4	0,146

In den durchgeführten Subgruppenanalysen konnte gezeigt werden, dass sich lediglich die Häufigkeiten der Nachweise von Infektionsherden in der Gruppe mit Patienten zur Primär- und Salvagetherapie von der Gruppe der Patienten zur Chemotherapie zur Stammzellmobilisierung signifikant voneinander unterscheiden. In der erstgenannten Gruppe konnten signifikant mehr Infektionsherde identifiziert werden. Die weiteren Subgruppenanalysen ergaben keine signifikanten Unterschiede.

3.7.2 Unterteilung der nachgewiesenen Infektionen

Die Häufigkeit der einzelnen zuvor definierten Infektionsherde innerhalb der Gruppen wurde auf signifikante Unterschiede überprüft. Für die Pilzinfektionen konnte gezeigt werden, dass kein signifikanter Unterschied besteht ($p=0,271$),

Ergebnisse

ebenso bei den pulmonalen Infektionen ($p=0,188$), abdominellen Infektionen ($p=0,559$) und Infektionen des Urogenitaltrakts ($p=0,606$).

Da für die anderen erfassten Infektionsherde statistisch signifikante Unterschiede aufgezeigt werden konnten, sind diese folgend aufgeführt.

Berechnungen mit Subgruppenanalysen

Katheterinfektionen

Signifikante Unterschiede konnten für das Auftreten von Katheterinfektionen nachgewiesen werden mit einem p-Wert von $<0,001$. In der genaueren Betrachtung der Subgruppenanalysen zeigte sich, dass sich die Gruppe der Patienten mit allogener Stammzelltransplantation von allen anderen Gruppen in der Häufigkeit von Katheterinfektionen unterscheidet, eine detaillierte Darstellung ist in **Tabelle 13** dargestellt.

Ergebnisse

Tabelle 13: Subgruppenanalysen für signifikante Unterschiede in der Häufigkeit von Katheterinfektionen im Rahmen von Fieberepisoden bei Patienten mit mindestens einer Chemotherapie-induzierten Leukopeniephase

Gruppe 1: Primärtherapie/Salvagetherapie, Gruppe 2: Chemotherapie zur Stammzellmobilisation, Gruppe 3: Konditionierung vor autologer Stammzelltransplantation, Gruppe 4: Konditionierung vor allogener Stammzelltransplantation

Kursiv gedruckte p-Werte sind unter Berücksichtigung des für Subgruppenanalysen dieser Arbeit adjustierten p-Werts von 0,00833 als signifikant gewertet.

(Universitätsklinikum Ulm, 2013)

Vergleiche in Subgruppenanalysen	p-Werte
Gruppe 1 – Gruppe 2	0,223
Gruppe 1 – Gruppe 3	0,398
Gruppe 1 – Gruppe 4	<i>0,006</i>
Gruppe 2 – Gruppe 3	0,674
Gruppe 2 – Gruppe 4	<i>0,001</i>
Gruppe 3 – Gruppe 4	<i><0,001</i>

Die Subgruppenanalysen zeigen, dass in der Gruppe der Patienten mit Konditionierungstherapie vor allogener Stammzelltransplantation signifikant mehr Katheterassoziierte Infektionen als in den drei anderen Gruppen auftreten, die weiteren Analysen ergaben zwischen den anderen Gruppen keine statistisch relevanten Unterschiede.

Bakteriämien

Die Betrachtung der Anzahl der Bakteriämien in den vier Gruppen zeigt im Fishers exakten Test mit einem p-Wert von 0,026 initial auch eine Signifikanz auf, in den folgend durchgeführten Subgruppenanalysen konnte jedoch kein signifikanter Unterschied im Auftreten von Bakteriämien nachgewiesen werden.

Ergebnisse

Tabelle 14: Subgruppenanalysen für signifikante Unterschiede in der Häufigkeit von Bakteriämien im Rahmen von Fieberepisoden bei Patienten mit mindestens einer Chemotherapie-induzierten Leukopeniephase

Gruppe 1: Primärtherapie/Salvagetherapie, Gruppe 2: Chemotherapie zur Stammzellmobilisation, Gruppe 3: Konditionierung vor autologer Stammzelltransplantation, Gruppe 4: Konditionierung vor allogener Stammzelltransplantation

Kursiv gedruckte p-Werte sind unter Berücksichtigung des für Subgruppenanalysen adjustierten p-Werts als signifikant gewertet.

(Universitätsklinikum Ulm, 2013)

Vergleiche in Subgruppenanalysen	p-Werte
Gruppe 1 – Gruppe 2	0,077
Gruppe 1 – Gruppe 3	0,214
Gruppe 1 – Gruppe 4	0,250
Gruppe 2 – Gruppe 3	0,478
Gruppe 2 – Gruppe 4	0,022
Gruppe 3 – Gruppe 4	0,025

3.7.3 Einsatz antiinfektiver Substanzen

Die Umstellung/Änderung der antiinfektiven Medikation von prophylaktisch eingesetzten Substanzen auf ein oder mehrere therapeutisch eingesetzte Präparate wurde auf statistisch signifikante Unterschiede überprüft.

Die Häufigkeit einer Umstellung der prophylaktischen Verabreichung auf eine therapeutisch eingesetzte Medikation unterscheidet sich zwischen den vier Gruppen nicht signifikant ($p=0,088$).

Die statistische Überprüfung der Häufigkeit des Einsatzes antimykotisch wirksamer Substanzen weist ebenfalls keinen signifikanten Unterschied im Vergleich der Gruppen auf ($p=0,575$).

3.7.4 Gruppenspezifische Unterschiede

Weitere statistische Analysen wurden bezüglich möglicher gruppenspezifischer Unterschiede zwischen den vier Patientengruppen durchgeführt. Ausgewertet und verglichen wurden die Leukopeniedauer in den Aufenthalten, die Dauer der stationären Aufenthalte sowie der Tag des Fieberbeginns in der jeweiligen Leukopeniephase.

Leukopeniedauer

Die Leukopeniedauer der jeweiligen stationären Aufenthalte unterscheidet sich nach Gruppen sortiert signifikant voneinander ($p < 0,001$). Zur detaillierten Darstellung der signifikanten Unterschiede erfolgten ebenfalls Subgruppenanalysen, die in **Tabelle 15** dargestellt sind.

Ergebnisse

Tabelle 15: Subgruppenanalysen für signifikante Unterschiede der Leukopeniedauer bei Patienten mit mindestens einer Chemotherapie-induzierten Leukopenie-Phase

Gruppe 1: Primärtherapie/Salvagetherapie, Gruppe 2: Chemotherapie zur Stammzellmobilisation, Gruppe 3: Konditionierung vor autologer Stammzelltransplantation, Gruppe 4: Konditionierung vor allogener Stammzelltransplantation

Kursiv gedruckte p-Werte sind unter Berücksichtigung des für Subgruppenanalysen adjustierten p-Werts 0,00833 als signifikant gewertet.

(Universitätsklinikum Ulm, 2013)

Vergleiche in Subgruppenanalysen	p-Werte
Gruppe 1 – Gruppe 2	0,356
Gruppe 1 – Gruppe 3	<i>0,005</i>
Gruppe 1 – Gruppe 4	<i><0,001</i>
Gruppe 2 – Gruppe 3	<i>0,002</i>
Gruppe 2 – Gruppe 4	<i><0,001</i>
Gruppe 3 – Gruppe 4	0,062

Ergebnisse

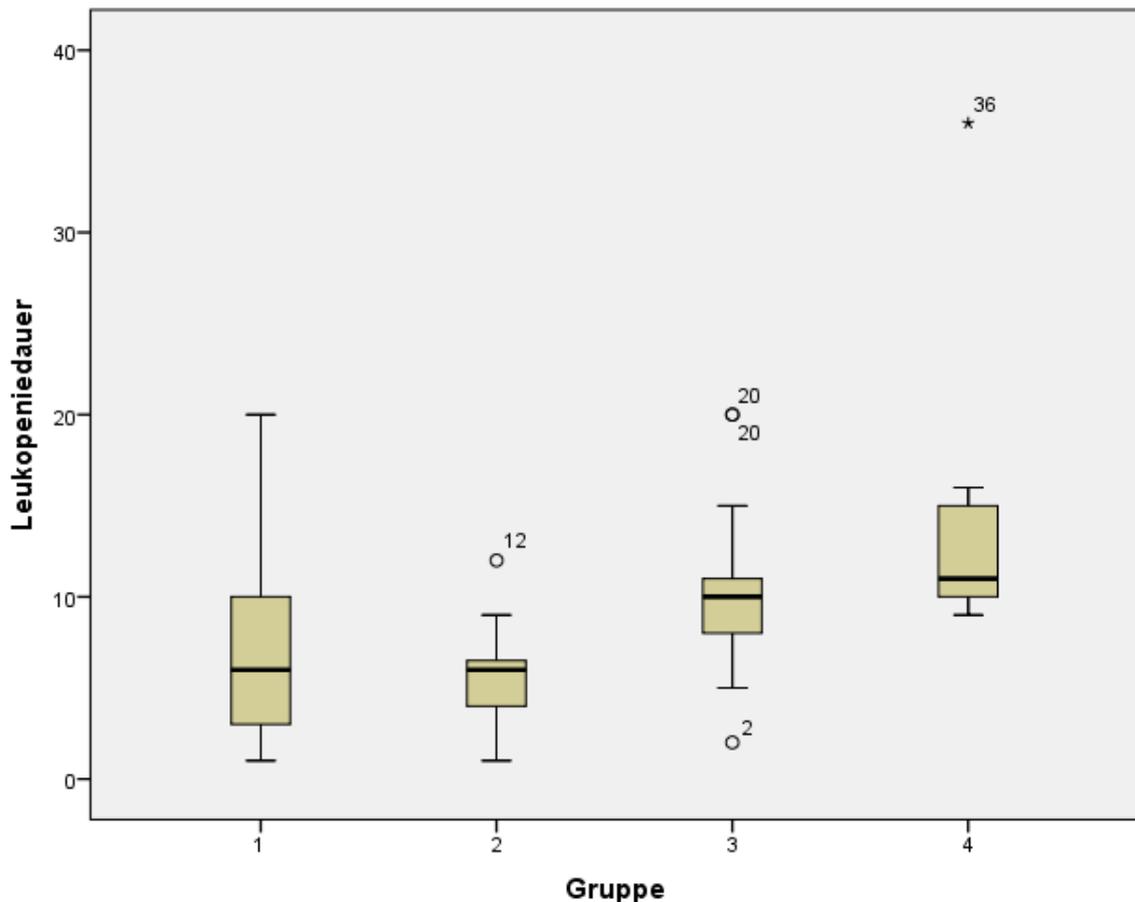


Abbildung 6: Darstellung der gruppenspezifischen Leukopeniedauer bei Patienten mit mindestens einer Chemotherapie-induzierten Leukopeniephase

Gruppe 1: Primärtherapie/Salvagetherapie, Gruppe 2: Chemotherapie zur Stammzellmobilisation, Gruppe 3: Konditionierung vor autologer Stammzelltransplantation, Gruppe 4: Konditionierung vor allogener Stammzelltransplantation. ○: Ausreißer mit Leukopeniedauer in Tagen; *: Extremwert mit Leukopeniedauer in Tagen. Leukopeniedauer in Tagen angegeben.

(Universitätsklinikum Ulm, 2013)

Unter Berücksichtigung der Daten aus Tabelle 15 und Abbildung 6 zeigt sich somit, dass die Leukopeniedauer in den Gruppen mit einer Konditionierungstherapie vor einer Stammzelltransplantation, unabhängig der Art der Stammzellen, signifikant länger ist als in den Gruppen der Patienten mit Primär-/Salvagetherapie oder mit Chemotherapie zur Stammzellmobilisierung. Zwischen den Gruppen der Patienten mit Konditionierungstherapie zeigt sich kein signifikanter Unterschied in der Leukopeniedauer, ebenso zwischen den Gruppen der Patienten mit Primär-

Ergebnisse

/Salvagetherapie und den Patienten mit Chemotherapie zur Stammzellmobilisierung.

Gruppenspezifische Häufigkeit des Auftretens von Fieber

In dem für diese Arbeit relevanten Zeitraum wurden 203 stationäre Aufenthalte von Patienten erfasst, in diesen kam es in 97 Fällen zu Fieber. Zur Darstellung möglicher Zusammenhänge des Auftretens von Fieber in Abhängigkeit der verabreichten Chemotherapie erfolgte ein Vergleich mittels Fishers exaktem Test mit dem Ergebnis $p < 0,001$.

Ergebnisse

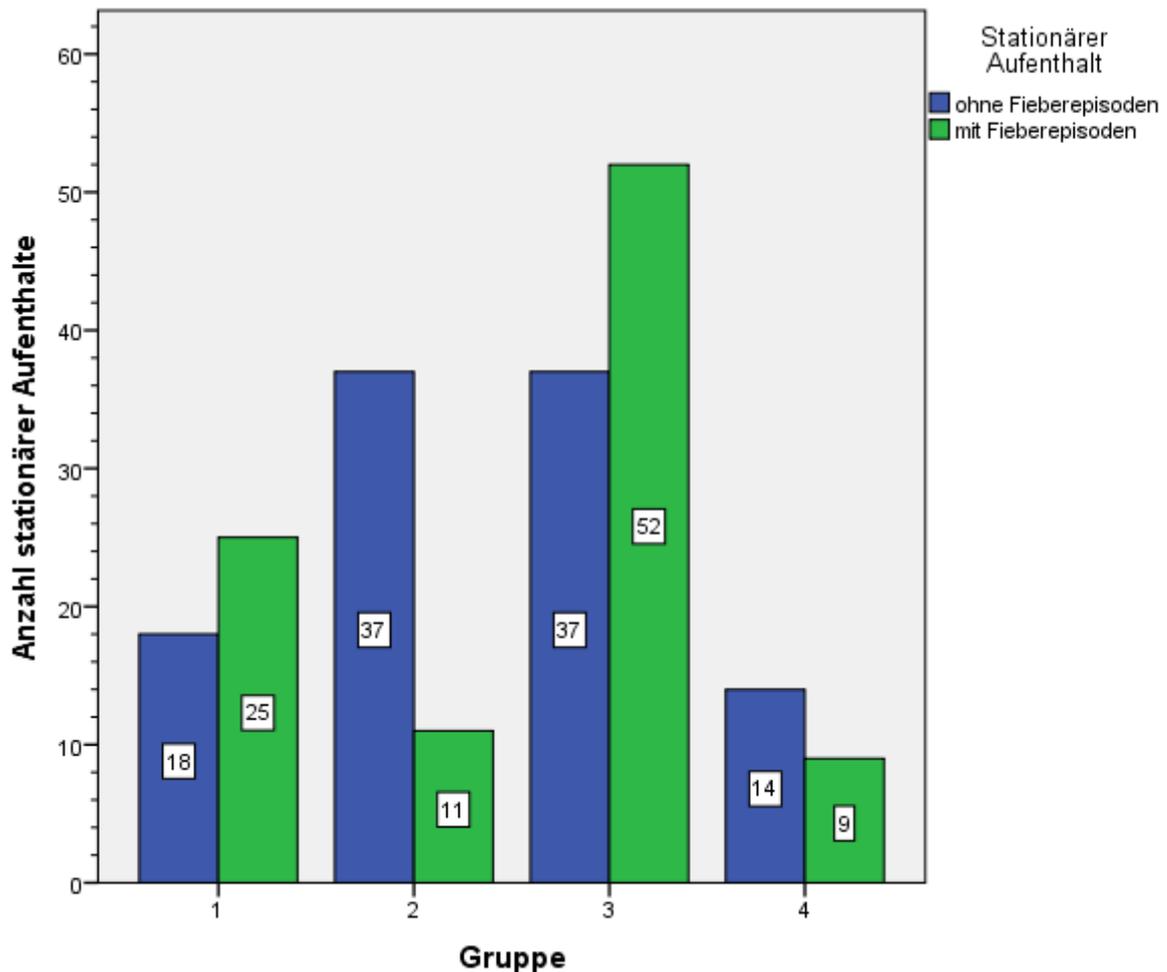


Abbildung 7: Stationäre Aufenthalte (n=203), nach Gruppen kategorisiert. Unterteilung der Gruppen in Aufenthalte mit und ohne Fieberepisoden bei Patienten mit mindestens einer Chemotherapie-induzierten Leukopeniephase

Gruppe 1: Primärtherapie/Salvagetherapie, Gruppe 2: Chemotherapie zur Stammzellmobilisation, Gruppe 3: Konditionierung vor autologer Stammzelltransplantation, Gruppe 4: Konditionierung vor allogener Stammzelltransplantation.

(Universitätsklinikum Ulm, 2013)

Aufgrund des nachgewiesenen signifikanten Unterschieds im Auftreten von Fieber erfolgten Subgruppenanalysen zur weiteren Unterteilung.

Ergebnisse

Tabelle 16: Subgruppenanalysen zur Häufigkeit von Fieberepisoden im Rahmen der stationären Aufenthalte bei Patienten mit mindestens einer Chemotherapie-induzierten Leukopeniephase

Gruppe 1: Primärtherapie/Salvagetherapie, Gruppe 2: Chemotherapie zur Stammzellmobilisation, Gruppe 3: Konditionierung vor autologer Stammzelltransplantation, Gruppe 4: Konditionierung vor allogener Stammzelltransplantation.

Kursiv gedruckte p-Werte sind unter Berücksichtigung des für Subgruppenanalysen adjustierten p-Werts 0,00833 als signifikant gewertet.

(Universitätsklinikum Ulm, 2013)

Vergleiche in Subgruppenanalysen	p-Werte
Gruppe 1 – Gruppe 2	<i>0,001</i>
Gruppe 1 – Gruppe 3	1,000
Gruppe 1 – Gruppe 4	0,197
Gruppe 2 – Gruppe 3	<i><0,001</i>
Gruppe 2 – Gruppe 4	0,171
Gruppe 3 – Gruppe 4	0,107

Die Berechnungen der Subgruppenanalysen aus Tabelle 16 zeigen, dass es in zwei Fällen zu signifikanten Unterschieden kommt: In der Gruppe der Patienten zur Primär- bzw. Salvagetherapie kommt es signifikant häufiger zu Fieberepisoden als in der Gruppe der Patienten, die eine Chemotherapie zur Stammzellmobilisierung erhalten haben. In der Gruppe der Patienten, die eine Konditionierungschemotherapie vor autologer peripherer Blutstammzelltransplantation erhalten, kam es signifikant häufiger zu Fieberepisoden als in der Gruppe der Patienten mit Chemotherapie zur Stammzellmobilisierung.

Ergebnisse

Dauer der erfassten Fieberepisoden

Die Dauer der für die jeweiligen Gruppen erfassten Fieberepisoden wurden auf statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen überprüft. Im Kruskal-Wallis-Test konnte mit einem Signifikanzwert von $p=0,478$ kein signifikanter Unterschied in der Dauer der Fieberepisoden zwischen den vier Gruppen festgestellt werden.

Tag des Beginns der Fieberepisode in der zugehörigen Leukopeniephase

Im Rahmen der statistischen Auswertungen dieser Arbeit wurde auch überprüft, ob sich der Tag der Leukopeniephase, an dem die erste erfasste Fieberepisode begonnen hat, zwischen den vier Gruppen unterscheidet. Im durchgeführten Kruskal-Wallis-Test zeigte sich eine entsprechende Signifikanz von $p<0,001$, sodass das Ergebnis mit Subgruppenanalysen weiter spezifiziert wurde.

Tabelle 17: Subgruppenanalysen auf signifikante Unterschiede des Fieberbeginns innerhalb der Leukopeniephasen bei Patienten mit mindestens einer Chemotherapie-induzierten Leukopeniephase

Gruppe 1: Primärtherapie/Salvagertherapie, Gruppe 2: Chemotherapie zur Stammzellmobilisation, Gruppe 3: Konditionierung vor autologer Stammzelltransplantation, Gruppe 4: Konditionierung vor allogener Stammzelltransplantation

Kursiv gedruckte p-Werte sind unter Berücksichtigung des für Subgruppenanalysen adjustierten p-Werts 0,00833 als signifikant gewertet.

(Universitätsklinikum Ulm, 2013)

Vergleiche in Subgruppenanalysen	p-Werte
Gruppe 1 – Gruppe 2	0,806
Gruppe 1 – Gruppe 3	<i>0,007</i>
Gruppe 1 – Gruppe 4	<i><0,001</i>
Gruppe 2 – Gruppe 3	0,024
Gruppe 2 – Gruppe 4	<i><0,001</i>
Gruppe 3 – Gruppe 4	0,013

Ergebnisse

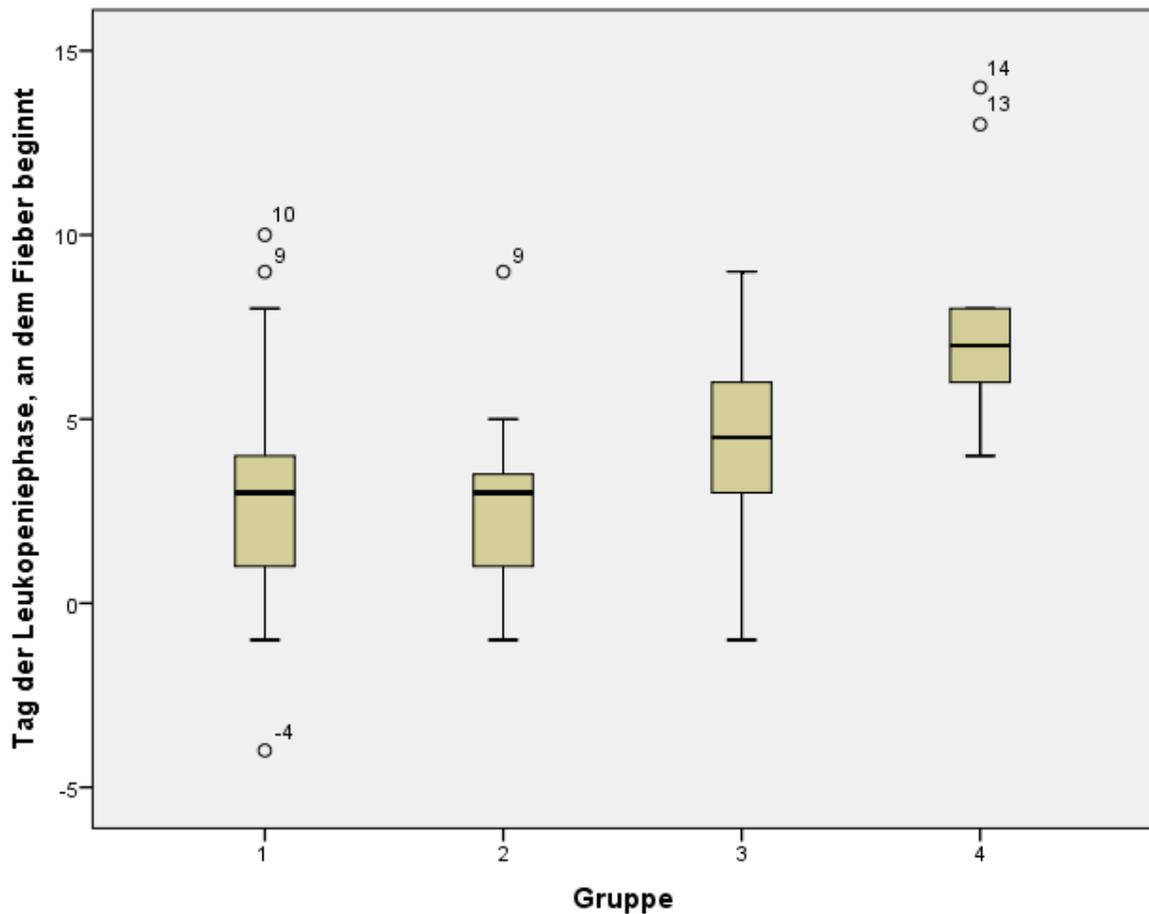


Abbildung 8: Darstellung des Tages der Leukopeniephase, an dem die erste Fieberepisode bei Patienten mit mindestens einer Chemotherapie-induzierten Leukopeniephase begonnen hat

Gruppe 1: Primärtherapie/Salvagetherapie, Gruppe 2: Chemotherapie zur Stammzellmobilisation, Gruppe 3: Konditionierung vor autologer Stammzelltransplantation, Gruppe 4: Konditionierung vor allogener Stammzelltransplantation. ○: Ausreißer mit Leukopeniedauer in Tagen.

(Universitätsklinikum Ulm, 2013)

Anhand der in Tabelle 17 dargestellten p-Werte kann gezeigt werden, dass der Fieberbeginn in den durch Konditionierungstherapien induzierten Leukopeniephasen signifikant später beginnt gegenüber den durch Primär- oder Salvagetherapien ausgelösten Leukopeniephasen. Hierbei ist es unerheblich, ob das Konditionierungsregime vor einer geplanten allogenen peripheren Blutstammzelltransplantation oder einer autologen Stammzelltransplantation angewendet wird. Der Fieberbeginn in Leukopeniephasen, die durch eine

Ergebnisse

Chemotherapie vor einer Stammzellmobilisierung induziert wurde, unterscheidet sich nur signifikant von dem Fieberbeginn in der Gruppe der durch eine Konditionierungstherapie vor allogener Stammzelltransplantation ausgelösten Leukopeniephasen. Der dokumentierte Fieberbeginn ist hier früher in der Leukopeniephase.

Dauer des stationären Aufenthalts

Zur Vergleichbarkeit und um mögliche Rückschlüsse zwischen der Dauer der stationären Aufenthalte und anderer erfasster Parameter ziehen zu können, wurden diese statistisch ausgewertet und verglichen. Da sich im durchgeführten Kruskal-Wallis-Test ein Signifikanzwert von $p < 0,001$ zeigte, erfolgten zur genaueren Darstellung weitere Subgruppenanalysen, die Ergebnisse sind in **Tabelle 18** und **Abbildung 9** dargestellt.

Ergebnisse

Tabelle 18: Subgruppenanalysen auf signifikante Unterschiede der Dauer der stationären Aufenthalte zwischen den Gruppen der Patienten mit mindestens einer Chemotherapie-induzierten Leukopeniephase

Gruppe 1: Primärtherapie/Salvagetherapie, Gruppe 2: Chemotherapie zur Stammzellmobilisation, Gruppe 3: Konditionierung vor autologer Stammzelltransplantation, Gruppe 4: Konditionierung vor allogener Stammzelltransplantation

Kursiv gedruckte p-Werte sind unter Berücksichtigung des für Subgruppenanalysen adjustierten p-Werts 0,00833 als signifikant gewertet.

(Universitätsklinikum Ulm, 2013)

Vergleiche in Subgruppenanalysen	p-Werte
Gruppe 1 – Gruppe 2	<i><0,001</i>
Gruppe 1 – Gruppe 3	0,042
Gruppe 1 – Gruppe 4	0,053
Gruppe 2 – Gruppe 3	0,010
Gruppe 2 – Gruppe 4	<i><0,001</i>
Gruppe 3 – Gruppe 4	<i>0,001</i>

Ergebnisse

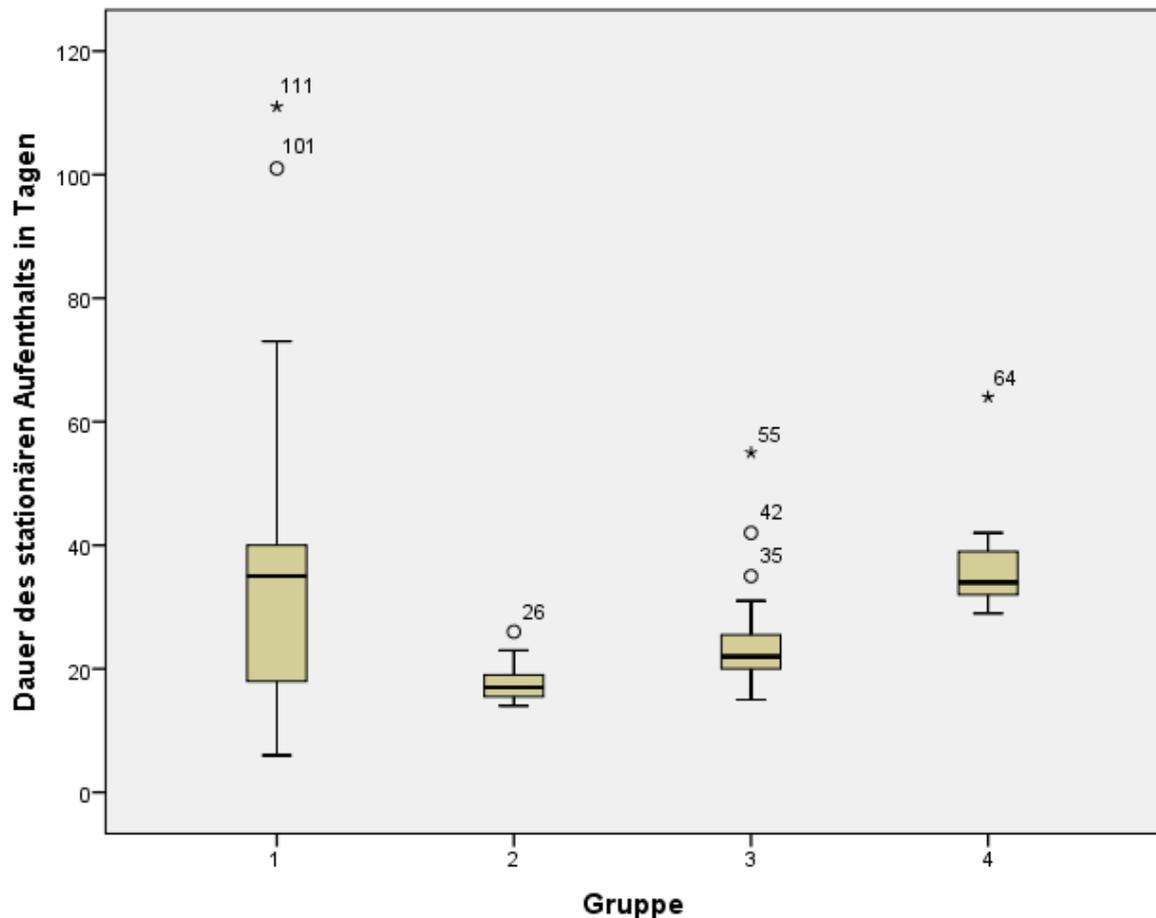


Abbildung 9: Darstellung der nach Gruppen sortierten Dauer des stationären Aufenthalts bei Patienten mit mindestens einer Chemotherapie-induzierten Leukopeniephase

Gruppe 1: Primärtherapie/Salvagetherapie, Gruppe 2: Chemotherapie zur Stammzellmobilisation, Gruppe 3: Konditionierung vor autologer Stammzelltransplantation, Gruppe 4: Konditionierung vor allogener Stammzelltransplantation. ○: Ausreißer, stationäre Aufenthaltsdauer in Tagen. *: Extremwerte, stationäre Aufenthaltsdauer in Tagen

(Universitätsklinikum Ulm, 2013)

Den voranstehend angeführten Daten ist zu entnehmen, dass sich die Dauer der jeweiligen stationären Aufenthalte zwischen mehreren Gruppen signifikant unterscheiden. Die Aufenthalte in der Gruppe der Patienten mit Primär-/Salvagetherapie ist signifikant länger als die Aufenthalte der Gruppe mit Patienten zur Chemotherapie zur Stammzellmobilisierung. Die Aufenthalte der Gruppe mit

Ergebnisse

Patienten zur Konditionierungstherapie vor allogener peripherer Blutstammzelltransplantation sind ebenfalls signifikant länger als die Aufenthalte sowohl in der Gruppe der Patienten zur Chemotherapie zur Stammzellmobilisierung als auch in der Gruppe der Patienten mit Konditionierungstherapie vor autologer peripherer Blutstammzelltransplantation. Die restlichen Subgruppenanalysen ergaben keine weiteren signifikanten Unterschiede in der Aufenthaltsdauer.

3.7.5 Unterschiede der bakteriellen Nachweise

Um mögliche Unterschiede in der Häufigkeit der Nachweise grampositiver oder gramnegativer Bakterien im Rahmen der Fieberepisoden nachweisen zu können, wurden die bakteriellen Nachweise in grampositiv und gramnegativ eingeteilt und für die vier auszuwertenden Gruppen erfasst. Die absoluten Häufigkeiten sind in **Abbildung 10** dargestellt.

Ergebnisse

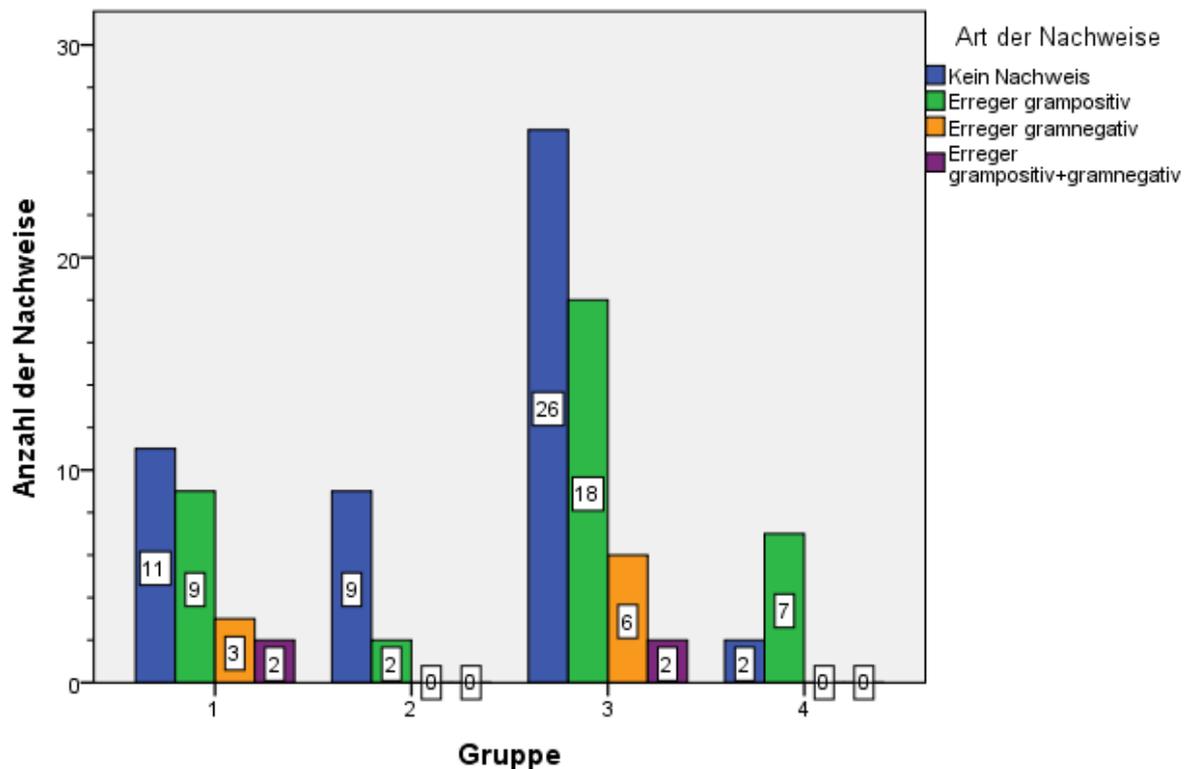


Abbildung 10: Art und Anzahl der bakteriellen Nachweise für die in der vorliegenden Arbeit erfassten Patientenaufenthalte mit mindestens einer Chemotherapie-induzierten Leukopeniephase und mindestens einer Fieberepisode (n=97)

Gruppe 1: Primärtherapie/Salvagetherapie, Gruppe 2: Chemotherapie zur Stammzellmobilisation, Gruppe 3: Konditionierung vor autologer Stammzelltransplantation, Gruppe 4: Konditionierung vor allogener Stammzelltransplantation

(Universitätsklinikum Ulm, 2013)

Die Überprüfung auf statistische Signifikanz ergibt einen p-Wert von 0,237, somit unterscheiden sich die Häufigkeiten der Nachweise grampositiver und gramnegativer Bakterien zwischen den Gruppen nicht signifikant voneinander.

4 Diskussion

4.1 Methodendiskussion mit methodischen Limitationen

Gegenstand dieser Arbeit war die Durchführung einer prospektiven Kohortenstudie mit dem Ziel, die Epidemiologie, Dauer, Verlauf und Behandlung von Leukopenie und Febriler Neutropenie zu evaluieren. In diesem Rahmen erfolgte die Erfassung und Auswertung der Infektherde sowie der mikrobiologisch nachgewiesenen Erreger. Die Datenerfassung erfolgte unter Zuhilfenahme eines speziell für diesen Zweck erstellten Computerprogramms. Alle in der Datenbank erfassten Angaben wurden aus bestehenden Akten, Kurven und Befunden der jeweiligen Patientenaufenthalte zusammengetragen. Eine Durchführung von zusätzlichen Untersuchungen mit dem alleinigen Zweck der Erweiterung des Datenbestands dieser Studie erfolgte nicht.

Positiv hervorzuheben ist die Möglichkeit der effizienten Datenerhebung und Pflege der Datenbank aufgrund der zuvor erfolgten Generierung des computergestützten und exklusiv für diese Studie bereitstehenden Programms.

Mögliche Limitationen entstehen durch die Art der Datenerhebung. Aufgrund der aus dem klinischen Alltag heraus entnommenen und nicht z. B. anhand eines festgelegten Studienprotokolls erzeugten Daten kommt es zwangsläufig zu teilweise inhomogenen Datensätzen für die Patientenaufenthalte. Als Beispiel sind die nicht in jedem Aufenthalt bestimmten Interleukin 8-Werte zu nennen, was eine durchgehende Auswertung und Interpretation möglicher Ergebnisse verhindert. Bei zu starker Inhomogenität oder Unvollständigkeit war ein Studienausschluss der betroffenen Patientenaufenthalte zur Sicherung der Ergebnisqualität notwendig.

4.2 Vergleich mit anderen Arbeiten

Die Ergebnisse dieser Arbeit zeigen, dass im Rahmen der 97 erfassten Episoden febriler Neutropenie in 49 Fällen (50,5 % der Episoden) ein mikrobiologischer

Diskussion

Nachweis gelingen konnte. Ein oder mehrere Infektherde konnte in 63 der 97 Fälle (65 %) identifiziert werden. Neshet et al. beschreiben in einer Arbeit von 2014 folgende prozentuale Verteilungen in der Typisierung von Episoden febriler Neutropenie: 20-25 % klinisch identifizierbare Infektherde, 20-25 % mikrobiologisch identifizierbare Infektherde mit Nachweis des verursachenden Pathogens, 45-50 % Fieber unklarer Ursache und weniger als 5 % Fieber nicht-infektiöser Genese. [45]

Die erreichten Werte der vorliegenden Arbeit liegen über den genannten Prozentwerten. Einer der Gründe hierfür kann möglicherweise die Anwendung unterschiedlicher Definitionen der mikrobiologischen bzw. klinischen Infektionsnachweise sein. Im Vergleich der nachgewiesenen Infektionen in der Ulmer Kohorte mit Patientenkollektiven anderer Veröffentlichungen spiegelt sich dies wieder.

Neshet et al. beschreiben in ihrer Metaanalyse Häufigkeiten des Auftretens der verschiedenen Infektionsherde, diese eignen sich zum Vergleich mit den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit. [45]

Die Nachweishäufigkeit von Atemwegsinfektionen liegt mit 14,9% im Ulmer Patientenkollektiv deutlich unter den zum Vergleich herangezogenen 35-40 % von Neshet et al. [45] Dies ist auf unterschiedliche Definitionen des Begriffs im Rahmen der Datenerfassung zurückzuführen. Die „Atemwegsinfektionen“ umfassen bei Neshet et al. nicht nur Pneumonien bzw. Infekte der unteren Atemwege, wie in der Definition des pulmonalen Infektherds der vorliegenden Arbeit festgelegt. Die deutlich höheren Prozentwerte beinhalten Infektionen der oberen Atemwege und Sinusitiden, die in der Ulmer Kohorte so nicht oder nur anteilig über eine klinische Diagnosestellung zugeteilt wurden.

Die prozentualen Anteile der Infektionen der Blutbahn bzw. Bakteriämien sind nahezu identisch zwischen dem Vergleichswert von 15-35% und diagnostizierten Infektionen in der analysierten Ulmer Kohorte, hier liegt der Wert bei 35,1%. Hervorzuheben ist hier ebenfalls ein Unterschied in der Definition: Die von Neshet et al. angegebenen Werte beinhalten sowohl primäre Bakteriämien als auch Katheter-assoziierte Bakteriämien [45], in der vorliegenden Arbeit wurden Katheterinfektionen gesondert erfasst und beschrieben. In der vorliegenden Arbeit

Diskussion

wurden 24,6% der identifizierten Infektionsherde explizit als Katheterinfektionen gewertet.

Die Häufigkeit der von Neshet et al. beschriebenen Infektionen der Harnwege, 5-15% [45], deckt sich mit den in dieser Arbeit beschriebenen Werten von 6,1%.

Haut- und Weichteilinfektionen, bei Neshet et al. mit einer Häufigkeit von 5-10 % beschrieben [45], wurden in der vorliegenden Arbeit nicht gesondert aufgeführt.

Gastrointestinale Infektionen liegen mit einer Nachweishäufigkeit von 12,3 % im Ulmer Kollektiv etwas über den von Neshet et al. vermerkten 5-10 %. Neshet et al. inkludieren in die Gruppe der Infektionen des Gastrointestinaltrakts zusätzlich zur neutropenen Enterokolitis unter anderem Infektionen der Mundhöhle, Ösophagitis, Cholangitis und perirektale Infektionen. [45] Eine Erklärung für die höhere Nachweishäufigkeit einer gastrointestinalen Infektion kann die prophylaktische Verwendung von Ciprofloxacin sein, laut Rozenberg-Arska et al. ist dieses zur Darmdekontamination geeignet [54], neuere Arbeiten zeigen jedoch einen nur begrenzten Einfluss auf die Häufigkeit gastrointestinaler Infektionen, z. B. Gomez et al. [25]. Weiterführend wird der Einsatz von Fluorchinolonen als prophylaktisches Antibiotikum in Kapitel 4.2 dieser Arbeit betrachtet.

Pilzinfektionen konnten in Ulm mit einer Häufigkeit von 7 % nachgewiesen werden, Neshet et al. beschreiben 2-28 %, somit liegt die Nachweishäufigkeit im Bereich der in der aktuellen Literatur vermerkten Region. Anzumerken ist, dass sich die genannten 2-28% auf Blutbahninfektionen durch Pilze beziehen. Neshet et al. geben im Weiteren für die Häufigkeit von Blutbahninfektionen durch Hefen 8-24% an, für Schimmelpilze 2-28%. Die große Spannweite kommt laut Neshet et al. durch eine regional unterschiedliche Häufigkeit der Erreger sowie unterschiedliche Häufigkeit und Nutzung unterschiedlicher Präparate in der antimykotischen Prophylaxe zustande. [45]

Infektionsspektrum, Nachweise der Erreger

Mehrere Veröffentlichungen legen nahe, dass eine prophylaktische Gabe von Fluorchinolonen wie z. B. Ciprofloxacin zwar die Infektionsrate mit gramnegativen

Diskussion

Bakterien reduziert, die durch grampositive Erreger ausgelösten Infektionen aber nicht wesentlich verringert werden. Bereits die 1997 veröffentlichten Leitlinien über die Nutzung antiinfektiver Substanzen bei unklarem Fieber der Society of Infectious Diseases of America erwähnen diesen Sachverhalt. [15,31]

Eine Arbeit von Ramphal aus 2004 beschreibt den Einfluss des prophylaktischen Einsatzes von Antibiotika auf die Häufigkeit der Nachweise von grampositiven und gramnegativen Bakterien. Zusammenfassend zeigt sich eine Abhängigkeit der Nachweise grampositiver Bakterien von dem Einsatz prophylaktisch verabreichter antiinfektiver Substanzen, die Nachweishäufigkeit steigt mit der Häufigkeit des prophylaktischen Einsatzes. [48]

Die Anzahl der mikrobiologischen Nachweise der vorliegenden Arbeit wurden in **Tabelle 20** mit weiteren wissenschaftlichen Arbeiten verglichen.

Diskussion

Tabelle 20: Vergleich der Erregernachweise mit weiteren wissenschaftlichen Arbeiten

Del Favero et al.: [13], Cordonnier et al.: [6], Winston et al.: [65], Feld et al.: [19]

Zur besseren Vergleichbarkeit wurden die Nachweise von Pilzen nicht aufgeführt, daher sind die Angaben in Prozent nicht völlig übereinstimmend mit den bisher genannten Werten dieser Arbeit. FN: Febrile Neutropenie.

(Universitätsklinikum Ulm, 2013)

	Schütz	Del Favero et al.	Cordonnier et al.	Winston et al.	Feld et al.
Anzahl Patienten/Episoden FN	97	733	513	541	409
Grampositive Erreger (%)	62 (75,6)	166 (66,1)	112 (67,1)	127 (44,4)	41 (44,1)
Koagulase-negative Staphylokokken	38 (46,3)	110 (43,8)	52 (31,1)	44 (15,4)	11 (11,8)
Staphylococcus aureus	2 (2,4)	14 (5,6)	14 (8,4)	14 (4,9)	2 (2,2)
Streptococcus spp.	8 (9,8)	31 (12,4)	34 (20,4)	41 (14,3)	26 (28,0)
Enterococcus spp.	11 (13,4)	5 (2,0)	6 (3,6)	14 (4,9)	1 (1,1)
Sonstige	3 (3,7)	6 (2,4)	6 (3,6)	14 (4,9)	1 (1,1)
Gramnegative Erreger (%)	20 (24,4)	85 (33,9)	55 (32,9)	159 (55,6)	52 (55,9)
Escherichia coli	13 (15,9)	41 (16,3)	30 (18,0)	63 (22,0)	20 (21,5)
Pseudomonas aeruginosa	5 (6,1)	24 (9,6)	13 (7,8)	5 (1,7)	6 (6,5)
Klebsiella spp.	-	4 (1,6)	-	39 (13,6)	13 (14,0)
Sonstige	2 (2,4)	16 (6,4)	12 (7,2)	52 (18,2)	13 (14,0)
<i>Summe Erregernachweise</i>	<i>91</i>	<i>251</i>	<i>167</i>	<i>286</i>	<i>93</i>

Diskussion

In der vorliegenden Arbeit sind 75,6 % der nachgewiesenen Erreger grampositive Keime. Bisherige Veröffentlichungen beschreiben ähnliche Häufigkeiten im Nachweis dieser Erreger bei Patienten in Neutropenie, so z. B. Zinner mit ~70 % [69] bzw. 61 % laut Wisplinghoff et al. [66]. Hier ist zu beachten, dass die Zahlen der anderen Arbeiten durch Nachweis der Erreger in Blutkulturen entstanden sind, wohingegen die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit eine Zusammenfassung aus allen ausgewerteten mikrobiologischen Proben sind.

Die in Tabelle 20 verglichenen wissenschaftlichen Arbeiten weisen unterschiedliche Häufigkeiten im Nachweis von grampositiven und gramnegativen Erregern auf. Zusammenfassend kann beurteilt werden, dass die Häufigkeit des Einsatzes prophylaktisch verabreichter antiinfektiver Substanzen zwischen den Patientenkohorten unterschiedlich ist. So zeigt sich, dass bei Feld et al. mit 44,1 % prozentual deutlich weniger grampositive Erreger nachgewiesen werden als in der vorliegenden Arbeit. Bei Feld et al. werden in der Gruppe der grampositiven Erreger Streptokokken am häufigsten nachgewiesen, gefolgt von Koagulase-negativen Staphylokokken. Bei den gramnegativen Erregern ist E. coli am häufigsten vertreten. Der geringere Anteil an grampositiven Erregern lässt sich durch den geringeren Einsatz an prophylaktisch verabreichten Antibiotika erklären, der bei Feld et al. bei nur knapp 36 % der Episoden febriler Neutropenie liegt. Er beschreibt ebenfalls eine Selektionierung hin zu grampositiven Erregern. [19]

In der Studie von Winston et al. war die prophylaktische Gabe von Fluorchinolonen bzw. die therapeutische Gabe innerhalb der letzten 7 Tage vor Randomisation ein Ausschlusskriterium. In dieser Arbeit konnten ebenfalls mehr gramnegative als grampositive Erreger nachgewiesen werden, das Verhältnis liegt bei 56 % zu 44 %.

Cordonnier et al. wiesen in 67,1 % der Fälle grampositive Erreger nach. Die Studie wurde in Frankreich durchgeführt, eine Prophylaxe mit Chinolonen wird dort laut Autoren selten verabreicht. Etwa die Hälfte des erfassten Kollektivs erhielt nicht resorbierbare Antibiotika zur selektiven Darmdekontamination, hauptsächlich Colistin. Laut Autoren ist diese Art der antiinfektiven Prophylaxe ebenfalls ein Risikofaktor für die Infektion mit Staphylokokken und Streptokokken und führt somit zu einem vermehrten Nachweis von grampositiven Erregern. [6]

Diskussion

Bei Del Favero et al. wurden in 89 % der dokumentierten Fälle eine antibakterielle Prophylaxe durchgeführt, diese hauptsächlich mit Chinolonen (92 % der Fälle mit antibakterieller Prophylaxe). Die Charakteristik dieser Studie ist somit ähnlich zur vorliegenden Arbeit, auch bei Del Favero et al. überwiegen die Nachweise grampositiver Erreger. [13]

Die voranstehend genannten und zum Vergleich herangezogenen Arbeiten zeigen die unterschiedlichen Verteilungsmuster und Nachweishäufigkeiten der bakteriellen Erreger in Abhängigkeit des prophylaktischen Einsatzes von Antibiotika. Als einer der Gründe des Nachweisverhältnisses grampositiver zu gramnegativer Erreger von 3:1 in dieser Arbeit ist der routinemäßige Einsatz von Chinolonen als Prophylaktikum anzusehen.

4.3 Einsatz von Chinolon-Präparaten als Prophylaktikum

In dem vorliegenden Studienkollektiv wurde analog zu den hausinternen Kliniksleitlinien des Universitätsklinikums Ulm Levofloxacin bzw. überwiegend Ciprofloxacin als prophylaktisch verabreichtes Antibiotikum eingesetzt. Einige Studien legen eine Gleichwertigkeit von Ciprofloxacin zu Acylaminopenicillinen in der empirischen Therapie der febrilen Neutropenie nahe, so z. B. Johnson et al. [34]. Eine weitere Arbeit von Rolston et al. beschreibt Ciprofloxacin als sichere und effektive Therapie bei Patienten mit malignen Erkrankungen, gibt aber eine geringere Rate des Therapieansprechens bei grampositiven Infektionen (75 %) als bei gramnegativen Infektionen (94 %) an. [52] Eine Studie der EORTC von Meunier et al. zur Evaluation von Ciprofloxacin vs. Piperacillin plus Amikacin in der empirischen antibiotischen Therapie zeigt hingegen eine unzureichende Wirkung vor allem bei grampositiver Bakteriämie mit einem Therapieversagen von 75 %, aufgrund dieses Ergebnisses wurde die Studie vorzeitig beendet. [43]

Die voranstehenden Arbeiten zeigen, dass Ciprofloxacin als alleinige antibiotische Therapie bei febriler Neutropenie aufgrund des geringeren Wirkspektrums im grampositiven Bereich nicht ausreichend ist.

Unter Berücksichtigung der Häufigkeit grampositiver Isolate in der vorliegenden Arbeit kann angenommen werden, dass Ciprofloxacin als Prophylaktikum das

Diskussion

Auftreten grampositiver Infektionen in geringerem Umfang reduziert, als dies für gramnegative Infektionen der Fall ist. Die deutschen Leitlinien zur Antibiotika-Prophylaxe der DGHO sowie die amerikanischen Leitlinien der Infectious Diseases Society of America sprechen jedoch keine Empfehlung einer zusätzlichen grampositiv wirksamen Substanz bei Gabe von Chinolonen aus. [23,46] Eine Alternative zur Gabe von Ciprofloxacin könnte die Nutzung von Moxifloxacin sein, wie Vehreschild et al. für ein Kollektiv von 68 Patienten mit Neutropenie im Rahmen einer autologen peripheren Blutstammzelltransplantation beschreiben. [62]

4.4 Ergebnisse der Gruppenanalysen und Subgruppenanalysen

Die in Kapitel 3.7 erfolgten Vergleiche zwischen den untersuchten Gruppen sowie konsekutiv durchgeführte Subgruppenanalysen werden in diesem Kapitel betrachtet und entsprechend interpretiert. Besonderes Augenmerk gilt den in den entsprechenden Analysen nachgewiesenen statistisch signifikanten Unterschieden.

4.4.1 Infektionsnachweise

Aufenthalte ohne und mit Nachweis einer Infektion

Für die Gruppe mit Aufhalten von Patienten zur Primär-/Salvagetherapie (Gruppe 1) konnte gezeigt werden, dass signifikant mehr Infektherde in Episoden febriler Neutropenie nachgewiesen werden konnten als in der Gruppe der Patienten, die eine Chemotherapie zur Stammzellmobilisation erhielten (Gruppe 2). Insgesamt konnten in 80 % der Fieberepisoden in Gruppe 1 Infektherde nachgewiesen werden. Diese Zahl liegt über den in der Literatur angegebenen Werten wie zum Beispiel den oben genannten ca. 50 % bei Neshet et al. [45]

Hierfür können mehrere Faktoren ursächlich sein. Ein wichtiger Aspekt in der Betrachtung der Gruppe der Patienten mit Primär- und Salvagetherapie ist der Grund des stationären Aufenthalts. Die Primärtherapie maligner Lymphome kann in

Diskussion

der Regel ambulant durchgeführt werden, sofern es Alter und Allgemeinzustand des Patienten zulassen, die zwingende Notwendigkeit einer stationären Durchführung besteht somit nicht. Gründe für die stationäre Chemotherapiegabe in dem erfassten Patientenkollektiv waren häufig eine Infektanierung mit direkt anschließender Chemotherapie, eine umgehende Therapieeinleitung nach Erstdiagnose oder die stationäre Durchführung aufgrund der Vorerkrankungen und eines reduzierten Allgemeinzustands. Wissenschaftliche Arbeiten beschreiben ebenfalls die erhöhte Gefahr für ältere und vorerkrankte Patienten, an febriler Neutropenie zu erkranken. [44] Somit muss eine Selektionierung des erfassten Patientenkollektivs in Gruppe 1 angenommen werden, was Alter, Vorerkrankungen und Krankheitsstadium betrifft. Die diversen angeführten Gründe für die stationäre Durchführung der Chemotherapie erzeugen eine Heterogenität, die sich so auch in der Spannweite der Dauer der stationären Aufenthalte in Gruppe 1 widerspiegelt, im Vergleich zu den anderen Gruppen ist diese deutlich weiter gefächert.

Weitere Faktoren für die höhere Anzahl an Nachweisen von Infektionsherden zeigen sich bei der Betrachtung weiterer Analysen: In Gruppe 1 kam es zu signifikant häufigerem Auftreten von Fieberepisoden als in Gruppe 2, ebenso waren die stationären Aufenthalte in Gruppe 1 signifikant länger als in Gruppe 2. Begründen lassen sich diese Unterschiede durch die voranstehend geschilderten Gründe und der damit einhergehenden Selektionierung. Unterschiede in der Dauer der Fieberepisoden ließen sich zwischen Gruppe 1 und Gruppe 2 nicht darstellen.

Es ist anzunehmen, dass bei den Patienten in Gruppe 1 aufgrund der genannten Aspekte möglicherweise während des Aufenthaltes eine erhöhte Achtsamkeit für Infektionen zugrunde gelegt wurde, einhergehend mit vermehrter mikrobiologischer, klinischer und laborchemischer Diagnostik.

Zuletzt zeigt sich bei den mikrobiologisch nachgewiesenen Infektionsherden ein prozentualer Anteil von 41,7 % an Koagulase-negativen Staphylokokken (KNS) sowie 36 % Bakteriämien. Hier muss die Wertung von KNS als Infektherd bei bereits einmaligem Nachweis in dieser Arbeit berücksichtigt werden. In der wissenschaftlichen Literatur gibt es bezüglich der Wertung von KNS und des diagnostischen Vorgehens diverse Ansätze, da diese Keime sehr häufig nachzuweisen sind. Manche Autoren werten KNS erst bei Nachweis in zwei

Diskussion

Blutkulturen als positiv, um mögliche Kontaminationen besser ausschließen zu können. [30] Dieses Prinzip wurde in der vorliegenden Arbeit nicht angewendet.

Katheterinfektionen

Die Auswertung der Katheterinfektionen zeigen, dass in der Gruppe der Patienten, die eine Konditionierungstherapie vor allogener Stammzelltransplantation (Gruppe 4) erhalten haben, signifikant mehr Katheterinfektionen als in den anderen Gruppen nachgewiesen werden konnten. Ursächlich hierfür sind mehrere Gründe:

Die Gabe der Chemotherapie zur Konditionierung vor der geplanten allogenen Stammzelltransplantation erfolgt stets über einen zentralen Venenkatheter, um eine sichere Verabreichung ohne die Gefahren z. B. eines Paravasats zu riskieren. Die im untersuchten Patientenkollektiv verwendeten Chemotherapie-Schemata sind myeloablativ, sodass eine längere Leukopeniedauer im Vergleich zu Chemotherapien, die zu einem anderen Zeitpunkt im Therapieablauf verabreicht werden, zu erwarten ist. Dies konnte in der Auswertung der gruppenspezifischen Leukopeniedauer nachgewiesen werden, hier zeigte sich eine signifikant längere Leukopeniedauer in Gruppe 4 als in Gruppe 1 oder Gruppe 2. Dieser Fakt ist insofern von Relevanz, als mit zunehmender Liegedauer des zentralen Venenkatheters die Infektionsgefahr ansteigt. [3] Die Korrelation zwischen dem Nachweis der Katheterinfektionen und der zunehmenden Liegedauer der zentralen Venenkatheter spiegelt sich in den Ergebnissen der Untersuchung zum Tag des Beginns der Fieberepisode in der entsprechenden Leukopeniephase wieder. In der genannten Untersuchung konnte festgestellt werden, dass der Beginn des Fiebers in der Leukopeniephase in Gruppe 4 signifikant später als in Gruppe 1 oder 2 liegt.

Leukopeniedauer

In den Auswertungen zur gruppenspezifischen Leukopeniedauer konnte festgestellt werden, dass diese in den Gruppen der Patienten, die eine Chemotherapie zur Konditionierung vor Stammzelltransplantation erhalten haben (Gruppe 3 und 4)

Diskussion

signifikant länger dauert als in Gruppe 1 und 2. Somit wurde gezeigt, dass eine Konditionierungstherapie, unabhängig ob vor einer autologen (Gruppe 3) oder einer allogenen Stammzelltransplantation, mit einer längeren Leukopeniephase einhergeht. Insbesondere die Signifikanz-Werte in den Vergleichen der Gruppen mit einer Konditionierungschemotherapie und der Gruppe der Patienten zur Stammzellmobilisierung zeigen diesen Sachverhalt auf.

Zurückgeführt werden kann dies ebenfalls auf die verwendeten Chemotherapie-Schemata. Myeloablative Konditionierungschemotherapien gehen wie bereits erwähnt mit einer längerfristigen Leukopeniedauer einher. Die Besonderheit der Chemotherapieschemata zur Stammzellmobilisation und darauffolgender Stammzellapherese ist die obligate Gabe von Granulozyten-koloniestimulierenden Faktoren (G-CSF) beziehungsweise pegyliertem G-CSF. [7] Dadurch kommt es zu einer signifikanten Abnahme der Leukopenie-Dauer, was sich folgend in einer kürzeren Dauer des stationären Aufenthalts in Gruppe 2 gegenüber Gruppe 4 zeigt.

Gruppenspezifische Häufigkeit des Auftretens von Fieber, Tag des Beginns der Fieberepisode in der zugehörigen Leukopeniephase

In der Beurteilung der Ergebnisse im Rahmen der Auswertung der gruppenspezifischen Fieberhäufigkeit muss auf den voranstehenden Absatz bezuggenommen werden. Für Gruppe 2 konnte nachgewiesen werden, dass signifikant weniger Fieberepisoden im Rahmen der stationären Aufenthalte auftrat als in Gruppe 1 oder Gruppe 3. Dies kann auf die Stimulation mit G-CSF im Rahmen der Stammzellmobilisation, die damit einhergehende Reduktion der Leukopeniedauer sowie die konsekutiv niedrigere Infektionswahrscheinlichkeit zurückgeführt werden.

Zwischen Gruppe 2 und Gruppe 4 gibt es wiederum keinen signifikanten Unterschied in der Häufigkeit des Auftretens von Fieber, obwohl die bereits beschriebenen Unterschiede in Leukopeniedauer und Nachweis von Katheterinfektionen bestehen. Dass es in Gruppe 4 nicht zu mehr Fällen von Fieberepisoden gekommen ist, liegt an dem Vorgehen bei vermuteten oder gesicherten Nachweisen von Infektionsherden. Die Umstellung der antiinfektiven

Diskussion

Therapie erfolgte bei dem ausgewerteten Kollektiv stets auf ein Carbapenem-haltiges Präparat (Meropenem), mehrfach auch in Kombination mit den Reserveantibiotika Linezolid oder Amikacin. Teilweise erfolgte die Einleitung einer antiinfektiven Therapie mit Antibiotika bereits zu einem Zeitpunkt, in dem nach den für diese Arbeit gültigen Definitionen noch kein Fieber vorlag. Es kann postuliert werden, dass aufgrund der intensiven Therapie der Patienten vor oder während einer allogenen Stammzelltransplantation eine besondere Um- und Vorsicht bezüglich Infektionen herrscht und somit mögliche beginnende Infektionen oder drohende Fieberepisoden noch früher erkannt werden oder nicht zur Manifestation gelangen.

In diesem Zusammenhang müssen auch die Auswertungen zum Beginn der Fieberepisode in der jeweiligen Leukopeniephase betrachtet werden. Die Fieberepisoden beginnen in Gruppe 4 signifikant später als in Gruppe 1 oder 2. Es ist entsprechend davon auszugehen, dass die Fieber auslösenden Infektionen unter anderem Durchbruchinfektionen darstellen, die trotz eingeleiteter antiinfektiver Therapie auftreten.

4.4.2 Unterschiede der bakteriellen Nachweise, Vergleich mit an Akuter myeloischer Leukämie (AML) erkrankten Patienten

Zur Beurteilung der bakteriellen Nachweise wurden die zuvor in grampositiv und gramnegativ eingeteilten Nachweise gruppenspezifisch für Gruppe 1-4 ausgewertet. Zwischen den Gruppen ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Häufigkeiten der Nachweise grampositiver und gramnegativer Bakterien.

Im Rahmen der wie in Kapitel 2.4 beschriebenen Datenerfassung wurden auch Patienten erfasst, die an AML erkrankt und im Rahmen der Therapie in Leukopenie waren. Dieses Patientenkollektiv wurde im Rahmen einer systematischen longitudinalen Evaluation ausgewertet, ein Schwerpunkt wurde auf Infektionsherde, auslösende Erreger und Nachweise möglicher Resistenzen gegenüber antiinfektiver Substanzen gelegt, eine entsprechende Arbeit wurde von Jaramillo et al. 2017 veröffentlicht. [33]

Diskussion

In der Arbeit von Jaramillo et al. wurden ebenfalls Gruppierungen der Patientenaufenthalte entsprechend des jeweiligen Therapiestatus vorgenommen, unterteilt wurde in die Gruppen Induktionstherapie, Konsolidierungstherapie und Konditionierung vor allogener Stammzelltransplantation. In den Analysen von Jaramillo et al. zeigte sich, dass in den Gruppen Induktionstherapie und allogene Stammzelltransplantation deutlich mehr grampositive Bakterien als gramnegative Bakterien nachgewiesen werden konnten. Prozentual betrachtet liegen die Werte für die Gruppen wie folgt: Induktionstherapie: 75 % grampositiv, 25 % gramnegativ. Allogene Stammzelltransplantation: 79 % grampositiv, 21 % gramnegativ. In der Auswertung der Gruppe der Patienten, die eine Konsolidierungstherapie erhielten, zeigte sich eine deutliche Verschiebung der Nachweise hin zu einer Mehrheit an Nachweisen gramnegativer Bakterien. Nur 35 % der nachgewiesenen Erreger waren in diesem Fall grampositiv, die restlichen 65 % waren gramnegative Erreger. In der Bewertung dieser Verschiebung wurde als Ursache eine kürzere Neutropeniedauer in der Gruppe der Patienten, die eine Konsolidierungstherapie erhielten, ausgemacht.

Für die an Malignen Lymphomen erkrankten Patienten konnten in den gruppenspezifischen Auswertungen keine analogen Ergebnisse beobachtet werden. In allen ausgewerteten Gruppen war die Mehrzahl der nachgewiesenen Bakterien grampositiv, unabhängig der beschriebenen Leukopeniedauer.

4.5 Fazit

Die Erstellung der vorliegenden prospektiven Kohortenstudie ermöglicht eine systematische Beurteilung der Effizienz der durchgeführten Therapien und Prophylaxen. Die erhaltenen Ergebnisse verhelfen zu einer Vergleichbarkeit des Patientenkollektivs sowie der aufgetretenen Infektionskomplikationen mit bereits in der wissenschaftlichen Literatur veröffentlichten Studien.

Aufgrund der durchgeführten Auswertungen konnte für das Ulmer Patientenkollektiv gezeigt werden, dass trotz der üblichen Verwendung von prophylaktisch eingesetzten antiinfektiven Substanzen wie z. B. Ciprofloxacin infektiöse Komplikationen nicht selten auftreten. Weiterführende Untersuchungen zu dem Einsatz prophylaktisch und therapeutisch verabreichter Antibiotika sollten daher weiterhin erfolgen.

Die Unterteilung der Patienten anhand ihrer zugrundeliegenden Erkrankung in zukünftig durchgeführten Studien ist nicht zu unterschätzen, wie sich im Vergleich der an malignen Lymphomen erkrankten Patienten und Patienten mit einer akuten myeloischen Leukämie zeigt. Die Unterschiede in den Nachweisen der bakteriellen Erreger trotz primärer Erfassung der Aufenthalte in einer einheitlichen Datenbank signalisieren die Relevanz von Studien zu Fieber in Neutropenie unter Berücksichtigung vorangegangener Therapien und der Grunderkrankung. Aufgrund dieser Erkenntnis ist die Unterteilung des ursprünglich erfassten Patientenkollektivs in maligne Lymphome und AML als richtiger Schritt zu werten. Zukünftige Studien, die sich mit der Thematik von Fieber und Infekten in Neutropenie befassen, sollten entsprechendes Augenmerk darauflegen.

Um eine im Idealfall vollständige Beurteilbarkeit und Auswertbarkeit von Patientenaufenthalten im Rahmen von ähnlichen Studien zu gewährleisten, wäre die Möglichkeit von der Erstellung von Standard Operating Procedures (SOPs) zu nennen, sofern keine Leit- oder Richtlinien im entsprechenden Fall bestehen. Ein solches Vorgehen optimiert die Homogenität der erfassten Datensätze und minimiert die mit Inhomogenität einhergehende Notwendigkeit des Ausschlusses unvollständiger Datensätze. Ein weiterer Aspekt ist die Notwendigkeit der Vereinheitlichung in der Definition der Infektherde. Der Vergleich der Daten dieser

Diskussion

Arbeit mit ähnlichen Veröffentlichungen zeigt, dass Unterschiede in der Definition der Infektherde oder unterschiedliche Gruppierungen der Infektionen zu Ergebnissen führen, die nur mit entsprechender Vorsicht komparabel sind.

Die Ergebnisse der Subgruppenanalysen bezüglich der identifizierten Infektherde zeigen auch, dass eine Einheitlichkeit im Vorgehen der Durchführung klinischer, laborchemischer und mikrobiologischer Untersuchung zur Abklärung von Fieber in Neutropenie notwendig ist bzw. die bereits bestehenden Vorgaben beachtet werden, um mögliche Infektherde rechtzeitig erkennen und entsprechend behandeln zu können.

5 Zusammenfassung

Maligne Lymphome sind Neoplasien des lymphatischen Systems und lassen sich nach Ursprung und Histologie in Morbus Hodgkin (HD), Non-Hodgkin-Lymphome (NHL) und das Multiple Myelom (MM) unterscheiden. Der gesundheitliche und gesellschaftliche Stellenwert von Untersuchungen zu diesen Erkrankungen ist als hoch anzusehen, da im Jahr 2012 in Deutschland insgesamt etwa 24570 Menschen an diesen erkrankt sind. Therapien für maligne Lymphome sind multimodal, abhängig von Krankheitsausprägung und Stadium und umfassen unter anderem Chemotherapien, Stammzelltransplantation und Immuntherapien. Diese Therapien gehen mit häufig auftretenden Nebenwirkungen einher, unter anderem Myelosuppression und Myelotoxizität, konsekutiv kann es zu febriler Neutropenie (FN) mit potentiell lebensbedrohlichen Infektionen kommen.

Ziel dieser Arbeit war unter anderem die systematische Erfassung von Aufenthalten an HD, NHL und MM erkrankten Patienten, in denen es zu mindestens einer chemotherapie-induzierten Leukopeniephase gekommen ist. Als weiteres Ziel erfolgte in diesem Rahmen eine Auswertung der Episoden febriler Neutropenie mit Beurteilung der Infektherde, auslösenden Erreger und Therapien.

Im Zeitraum von 01.05.2012 bis 31.12.2013 konnten 203 stationäre Aufenthalte von 130 Patienten erfasst werden, die für die vorliegende Arbeit relevant sind. In 97 der 203 Aufenthalte kam es zu febriler Neutropenie (47,8 % aller Aufenthalte). In 63 Aufenthalten konnten ein oder mehrere Infektherde diagnostiziert werden, das sind 65 % der Aufenthalte mit Fieber. In 35 % der Fälle kam es zu „Fever of unknown origin“. Mikrobiologische Nachweise gelangen in 49 der 97 Aufenthalte mit Fieber, das entspricht 50,5 %. Zur weiteren Auswertung erfolgte die Unterteilung der erfassten Aufenthalte nach jeweils verabreichter Chemotherapie in vier Gruppen: Primär-/Salvagetherapie (Gruppe 1), Chemotherapie zur Stammzellmobilisation (Gruppe 2), Konditionierung vor autologer Stammzelltransplantation (Gruppe 3) und Konditionierung vor allogener Stammzelltransplantation (Gruppe 4). In den Subgruppenanalysen konnte gezeigt werden, dass in Gruppe 1 anteilig mehr Infektionsherde ausgemacht werden konnten als in den anderen Gruppen. Ebenso konnten signifikant mehr Katheterinfektionen in Gruppe 4 nachgewiesen werden als

Zusammenfassung

in den anderen Gruppen. Die Leukopeniephasen in Gruppe 3 und 4 dauerten signifikant länger als in Gruppe 1 und 2. Die Patienten in Gruppe 2 hatten signifikant weniger Fieber als Gruppe 1 und Gruppe 3. Die Fieberepisoden setzten in Gruppe 4 signifikant später ein als in Gruppe 1 und Gruppe 2, in Gruppe 3 später als in Gruppe 1. Die stationären Aufenthalte in Gruppe 1 sind länger als in Gruppe 2, in Gruppe 4 länger als in Gruppe 2 und 3. Gruppenspezifische Unterschiede in den Nachweisen grampositiver und gramnegativer Bakterien konnten nicht nachgewiesen werden.

Infektherde konnten in 63 von 97 Fällen mit Fieber nachgewiesen werden (65 %), mikrobiologische Nachweise gelangen in 49 von 97 Fällen (50,5 %). Diese Werte liegen höher als in vergleichbaren wissenschaftlichen Veröffentlichungen, möglicherweise bedingt durch unterschiedliche Definitionen der mikrobiologischen und klinischen Infektionsnachweise. Im untersuchten Patientenkollektiv konnten mehr grampositive als gramnegative Erreger nachgewiesen werden, unabhängig der Gruppenzugehörigkeit. Eine mögliche Ursache für das Überwiegen der grampositiven Erreger kann der Einsatz von Ciprofloxacin als prophylaktisches Antibiotikum mit konsekutiver Selektionierung sein.

In Gruppe 1 konnten in 80 % der Episoden einer FN Infektionsherde bestimmt werden, möglicherweise durch Selektionierung hin zu kränkeren Patienten mit entsprechend höherer Vorsicht und großzügiger Diagnostik. Die häufig nachweisbaren Katheterinfektionen in Gruppe 4 sind ebenfalls aufgrund früh einsetzender Diagnostik und Therapie zu werten. Das in Gruppe 2 weniger Infektionen und eine kürzere Leukopeniedauer gezeigt werden konnten, wird im Rahmen einer G-CSF-Nutzung gewertet.

In einer vergleichbaren Kohorte von Patienten mit akuter myeloischer Leukämie konnte eine Verschiebung von nachweisbaren grampositiven zu gramnegativen Bakterien bei kürzerer Leukopeniedauer gezeigt werden. Die Untersuchungen der vorliegenden Arbeiten zeigten das nicht.

Studien wie diese sind geeignet, vergleichbare Ergebnisse zu generieren. Weitere Untersuchungen zu prophylaktisch eingesetzten Antiinfektiva sollten erfolgen, zwecks besserer Vergleichbarkeit sollten möglichst standardisierte Definitionen Anwendung finden, die auch im klinischen Alltag umsetzbar sind.

6 Literaturverzeichnis

Literaturverzeichnis

1. Ansell S M, Lesokhin A M, Borrello I, Halwani A, Scott E C, Gutierrez M, Schuster S J, Millenson M M, Cattray D, Freeman G J: PD-1 blockade with nivolumab in relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma. *New England Journal of Medicine*, 372: 311-319 (2015)
2. Armand P, Shipp M A, Ribrag V, Michot J, Zinzani P L, Kuruvilla J, Snyder E S, Ricart A D, Balakumaran A, Rose S: Programmed death-1 blockade with pembrolizumab in patients with classical Hodgkin lymphoma after brentuximab vedotin failure. *Journal of Clinical Oncology*, 34: 3733-3739 (2016)
3. Brun-Buisson C, Abrouk F, Legrand P, Huet Y, Larabi S, Rapin M: Diagnosis of central venous catheter-related sepsis: critical level of quantitative tip cultures. *Archives of Internal Medicine*, 147: 873-877 (1987)
4. Bucaneve G, Micozzi A, Menichetti F, Martino P, Dionisi M S, Martinelli G, Allione B, D'Antonio D, Buelli M, Nosari A M: Levofloxacin to prevent bacterial infection in patients with cancer and neutropenia. *New England Journal of Medicine*, 353: 977-987 (2005)
5. Caggiano V, Weiss R V, Rickert T S, Linde-Zwirble W T: Incidence, cost, and mortality of neutropenia hospitalization associated with chemotherapy. *Cancer*, 103: 1916-1924 (2005)
6. Cordonnier C, Buzyn A, Leverger G, Herbrecht R, Hunault M, Leclercq R, Bastuji-Garin S, Club de Réflexion sur les Infections en Onco-Hématologie: Epidemiology and risk factors for gram-positive coccal infections in neutropenia: toward a more targeted antibiotic strategy. *Clinical infectious diseases*, 36: 149-158 (2003)
7. Cottler-Fox M H, Lapidot T, Petit I, Kollet O, DiPersio J F, Link D, Devine S: Stem cell mobilization. *Hematology. American Society of Hematology. Education Program*, 419-437 (2003)
8. Cunha B A, Lee P, Sahn R, Cai B: Does febrile neutropenia in adult oncology patients predispose to urinary tract infections or urosepsis? *Infectious diseases (London, England)*, 47: 195-196 (2015)
9. Daniel D, Crawford J: *Seminars in oncology*. Myelotoxicity from chemotherapy, Elsevier S. 74-85, (2006)
10. Davila M L: Neutropenic enterocolitis. *Current treatment options in gastroenterology*, 9: 249-255 (2006)
11. de Naurois J, Novitzky-Basso I, Gill M J, Marti F M, Cullen M H, Roila F, ESMO Guidelines Working Group: Management of febrile neutropenia: ESMO Clinical

Practice Guidelines. *Annals of oncology* : official journal of the European Society for Medical Oncology, 21 Suppl 5: v252-6 (2010)

12. De Pauw B, Walsh T J, Donnelly J P, Stevens D A, Edwards J E, Calandra T, Pappas P G, Maertens J, Lortholary O, Kauffman C A, Denning D W, Patterson T F, Maschmeyer G, Bille J, Dismukes W E, Herbrecht R, Hope W W, Kibbler C C, Kullberg B J, Marr K A, Munoz P, Odds F C, Perfect J R, Restrepo A, Ruhnke M, Segal B H, Sobel J D, Sorrell T C, Viscoli C, Wingard J R, Zaoutis T, Bennett J E, European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group, National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group (EORTC/MSG) Consensus Group: Revised definitions of invasive fungal disease from the European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group (EORTC/MSG) Consensus Group. *Clinical infectious diseases* : an official publication of the Infectious Diseases Society of America, 46: 1813-1821 (2008)

13. Del Favero A, Menichetti F, Martino P, Bucaneve G, Micozzi A, Gentile G, Furno P, Russo D, D'Antonio D, Ricci P: A multicenter, double-blind, placebo-controlled trial comparing piperacillin-tazobactam with and without amikacin as empiric therapy for febrile neutropenia. *Clinical infectious diseases*, 33: 1295-1301 (2001)

14. Durie B, Salmon S E: A clinical staging system for multiple myeloma correlation of measured myeloma cell mass with presenting. *Cancer*, 36: 842-854 (1975)

15. Engels E A, Lau J, Barza M: Efficacy of quinolone prophylaxis in neutropenic cancer patients: a meta-analysis. *Journal of clinical oncology* : official journal of the American Society of Clinical Oncology, 16: 1179-1187 (1998)

16. Evans S E, Ost D E: Pneumonia in the neutropenic cancer patient. *Current opinion in pulmonary medicine*, 21: 260-271 (2015)

17. Fabbro-Peray P, Daures J, Rossi J: Environmental risk factors for non-Hodgkin's lymphoma: a population-based case-control study in Languedoc-Roussillon, France. *Cancer Causes & Control*, 12: 201-212 (2001)

18. Feld R: Bloodstream infections in cancer patients with febrile neutropenia. *International journal of antimicrobial agents*, 32: S30-S33 (2008)

19. Feld R, DePauw B, Berman S, Keating A, Ho W: Meropenem versus ceftazidime in the treatment of cancer patients with febrile neutropenia: a randomized, double-blind trial. *Journal of Clinical Oncology*, 18: 3690-3698 (2000)

20. Fermé C, Eghbali H, Meerwaldt J H, Rieux C, Bosq J, Berger F, Girinsky T, Brice P, van't Veer M B, Walewski J A: Chemotherapy plus involved-field radiation in early-stage Hodgkin's disease. *New England Journal of Medicine*, 357: 1916-1927 (2007)

21. Feugier P, Van Hoof A, Sebban C, Solal-Celigny P, Bouabdallah R, Ferme C, Christian B, Lepage E, Tilly H, Morschhauser F: Long-term results of the R-CHOP study in the treatment of elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma: a study

by the Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte. *Journal of Clinical Oncology*, 23: 4117-4126 (2005)

22. Foxman B: Epidemiology of urinary tract infections: incidence, morbidity, and economic costs. *The American Journal of Medicine*, 113: 5-13 (2002)

23. Freifeld A G, Bow E J, Sepkowitz K A, Boeckh M J, Ito J I, Mullen C A, Raad I I, Rolston K V, Young J H, Wingard J R: Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clinical infectious diseases*, 52: e56-e93 (2011)

24. Gastmeier P et al.: Definitionen nosokomialer Infektionen (CDC-Definitionen). 7te Auflage, Robert-Koch-Institut, Berlin, (2011)

25. Gomez L, Garau J, Estrada C, Marquez M, Dalmau D, Xercavins M, Martí J M, Estany C: Ciprofloxacin prophylaxis in patients with acute leukemia and granulocytopenia in an area with a high prevalence of ciprofloxacin-resistant *Escherichia coli*. *Cancer*, 97: 419-424 (2003)

26. Gorschlüter M, Marklein G, Höfling K, Clarenbach R, Baumgartner S, Hahn C, Ziske C, Mey U, Heller R, Eis-Hübinger A M: Abdominal infections in patients with acute leukaemia: a prospective study applying ultrasonography and microbiology. *British journal of haematology*, 117: 351-358 (2002)

27. Gorschlüter M, Mey U, Strehl J, Schmitz V, Rabe C, Pauls K, Ziske C, Schmidt-Wolf I G, Glasmacher A: Invasive fungal infections in neutropenic enterocolitis: a systematic analysis of pathogens, incidence, treatment and mortality in adult patients. *BMC infectious diseases*, 6: 35 (2006)

28. Greipp P R, San Miguel J, Durie B G, Crowley J J, Barlogie B, Blade J, Boccadoro M, Child J A, Avet-Loiseau H, Kyle R A, Lahuerta J J, Ludwig H, Morgan G, Powles R, Shimizu K, Shustik C, Sonneveld P, Tosi P, Turesson I, Westin J: International staging system for multiple myeloma. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 23: 3412-3420 (2005)

29. Hentrich M, Schalk E, Schmidt-Hieber M, Chaberny I, Mousset S, Buchheidt D, Ruhnke M, Penack O, Salwender H, Wolf H H, Christopheit M, Neumann S, Maschmeyer G, Karthaus M, Infectious Diseases Working Party of the German Society of Hematology and Medical Oncology: Central venous catheter-related infections in hematology and oncology: 2012 updated guidelines on diagnosis, management and prevention by the Infectious Diseases Working Party of the German Society of Hematology and Medical Oncology. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*, 25: 936-947 (2014)

30. Herwaldt L A, Geiss M, Kao C, Pfaller M A: The positive predictive value of isolating coagulase-negative staphylococci from blood cultures. *Clinical infectious diseases*, 22: 14-20 (1996)

31. Hughes W T, Armstrong D, Bodey G P, Brown A E, Edwards J E, Feld R, Pizzo P, Rolston K V, Shenep J L, Young L S: 1997 guidelines for the use of antimicrobial

agents in neutropenic patients with unexplained fever. *Clinical Infectious Diseases*, 25: 551-573 (1997)

32. Jaffe E S: Pathology and genetics of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. *larc*, (2001)

33. Jaramillo S, Schuetz M, Klein K, Haerter G, Gruener B, Schmelzle B, Mund H, Doehner H, Schlenk R: *ONCOLOGY RESEARCH AND TREATMENT*. Systematic longitudinal evaluation of fever in neutropenia and infections in AML patients receiving intensive induction and consolidation therapy, KARGER ALLSCHWILERSTRASSE 10, CH-4009 BASEL, SWITZERLAND S. 47-47, (2017)

34. Johnson P, Yin J L, Tooth J: A randomized trial of high-dose ciprofloxacin versus azlocillin and netilmicin in the empirical therapy of febrile neutropenic patients. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 30: 203-214 (1992)

35. Kaminski M S, Tuck M, Estes J, Kolstad A, Ross C W, Zasadny K, Regan D, Kison P, Fisher S, Kroll S: 131I-tositumomab therapy as initial treatment for follicular lymphoma. *New England Journal of Medicine*, 352: 441-449 (2005)

36. Kang M H, Reynolds C P: Bcl-2 inhibitors: targeting mitochondrial apoptotic pathways in cancer therapy. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research*, 15: 1126-1132 (2009)

37. Kuderer N M, Dale D C, Crawford J, Cosler L E, Lyman G H: Mortality, morbidity, and cost associated with febrile neutropenia in adult cancer patients. *Cancer*, 106: 2258-2266 (2006)

38. Küppers R, Rajewsky K: The origin of Hodgkin and Reed/Sternberg cells in Hodgkin's disease. *Annual Review of Immunology*, 16: 471-493 (1998)

39. Lal A, Bhurgri Y, Rizvi N, Virwani M, Memon R U, Saeed W, Sardar M, Kumar P, Shaikh A J, Adil S: Factors influencing in-hospital length of stay and mortality in cancer patients suffering from febrile neutropenia. *Asian Pac J Cancer Prev*, 9: 303-308 (2008)

40. Lanoix J P, Schmit J L, Douadi Y: Bacterial lung sepsis in patients with febrile neutropenia. *Current opinion in pulmonary medicine*, 18: 175-180 (2012)

41. Link H, Böhme A, Cornely O, Höffken K, Kellner O, Kern W, Mahlberg R, Maschmeyer G, Nowrousian M, Ostermann H: Antimicrobial therapy of unexplained fever in neutropenic patients. *Annals of Hematology*, 82: S105-S117 (2003)

42. Maschmeyer G, Carratala J, Buchheidt D, Hamprecht A, Heussel C P, Kahl C, Lorenz J, Neumann S, Rieger C, Ruhnke M, Salwender H, Schmidt-Hieber M, Azoulay E, Infectious Diseases Working Party of the German Society of Hematology and Medical Oncology: Diagnosis and antimicrobial therapy of lung infiltrates in febrile neutropenic patients (allogeneic SCT excluded): updated guidelines of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Medical Oncology (DGHO). *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*, 26: 21-33 (2015)

43. Meunier F, Zinner S H, Gaya H, Calandra T, Viscoli C, Klastersky J, Glauser M: Prospective randomized evaluation of ciprofloxacin versus piperacillin plus amikacin for empiric antibiotic therapy of febrile granulocytopenic cancer patients with lymphomas and solid tumors. The European Organization for Research on Treatment of Cancer International Antimicrobial Therapy Cooperative Group. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 35: 873-878 (1991)
44. Morrison V A, Picozzi V, Scott S, Pohlman B, Dickman E, Lee M, Lawless G, Kerr R, Caggiano V, Delgado D: The impact of age on delivered dose intensity and hospitalizations for febrile neutropenia in patients with intermediate-grade non-Hodgkin's lymphoma receiving initial CHOP chemotherapy: a risk factor analysis. *Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia*, 2: 47-56 (2001)
45. Neshar L, Rolston K V: The current spectrum of infection in cancer patients with chemotherapy related neutropenia. *Infection*, 42: 5-13 (2014)
46. Neumann S, Krause S, Maschmeyer G, Schiel X, von Lilienfeld-Toal M: Primary prophylaxis of bacterial infections and *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in patients with hematological malignancies and solid tumors. *Annals of Hematology*, 92: 433-442 (2013)
47. Quach H, Ritchie D, Stewart A K, Neeson P, Harrison S, Smyth M, Prince H: Mechanism of action of immunomodulatory drugs (IMiDS) in multiple myeloma. *Leukemia*, 24: 22-32 (2010)
48. Ramphal R: Changes in the etiology of bacteremia in febrile neutropenic patients and the susceptibilities of the currently isolated pathogens. *Clinical infectious diseases*, 39: S25-S31 (2004)
49. Reeder C B, Reece D E, Kukreti V, Chen C, Trudel S, Hentz J, Noble B, Pirooz N A, Spong J E, Piza J G: Cyclophosphamide, bortezomib and dexamethasone induction for newly diagnosed multiple myeloma: high response rates in a phase II clinical trial. *Leukemia*, 23: 1337-1341 (2009)
50. Richardson P G, Barlogie B, Berenson J, Singhal S, Jagannath S, Irwin D, Rajkumar S V, Srkalovic G, Alsina M, Alexanian R: A phase 2 study of bortezomib in relapsed, refractory myeloma. *New England Journal of Medicine*, 348: 2609-2617 (2003)
51. Robert-Koch-Institut (Hrsg) und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (Hrsg) (Hrsg) *Krebs in Deutschland 2011/2012*. 10. Ausgabe, Berlin, (2015)
52. Rolston K V, Haron E, Cunningham C, Bodey G P: Intravenous ciprofloxacin for infections in cancer patients. *The American Journal of Medicine*, 87: S261-S265 (1989)
53. Rosenberg S A, Boiron M, DeVita V T, Jr, Johnson R E, Lee B J, Ultmann J E, Viamonte M, Jr: Report of the Committee on Hodgkin's Disease Staging Procedures. *Cancer research*, 31: 1862-1863 (1971)

54. Rozenberg-Arska M, Dekker A, Verhoef J: Ciprofloxacin for selective decontamination of the alimentary tract in patients with acute leukemia during remission induction treatment: the effect on fecal flora. *Journal of Infectious Diseases*, 152: 104-107 (1985)
55. Rüping M J, Vehreschild J J, Cornely O A: Patients at high risk of invasive fungal infections. *Drugs*, 68: 1941-1962 (2008)
56. Sandherr M, Hentrich M, von Lilienfeld-Toal M, Massenkeil G, Neumann S, Penack O, Biehl L, Cornely O A: Antiviral prophylaxis in patients with solid tumours and haematological malignancies—update of the Guidelines of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society for Hematology and Medical Oncology (DGHO). *Annals of Hematology*, 94: 1441-1450 (2015)
57. Schmitz N, Pfistner B, Sextro M, Sieber M, Carella A M, Haenel M, Boissevain F, Zschaber R, Müller P, Kirchner H: Aggressive conventional chemotherapy compared with high-dose chemotherapy with autologous haemopoietic stem-cell transplantation for relapsed chemosensitive Hodgkin's disease: a randomised trial. *The Lancet*, 359: 2065-2071 (2002)
58. Segal B H, Almyroudis N G, Battiwalla M, Herbrecht R, Perfect J R, Walsh T J, Wingard J R: Prevention and early treatment of invasive fungal infection in patients with cancer and neutropenia and in stem cell transplant recipients in the era of newer broad-spectrum antifungal agents and diagnostic adjuncts. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*, 44: 402-409 (2007)
59. Seifert H, Cornely O, Seggewiss K, Decker M, Stefanik D, Wisplinghoff H, Fatkenheuer G: 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. *Journal of clinical microbiology*, 41: 118-123 (2003)
60. US Department of Health and Human Services: Common terminology criteria for adverse events (CTCAE) version 4.0. National Cancer Institute, (2009)
61. van Burik J A, Ratanatharathorn V, Stepan D E, Miller C B, Lipton J H, Vesole D H, Bunin N, Wall D A, Hiemenz J W, Satoi Y, Lee J M, Walsh T J, National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group: Micafungin versus fluconazole for prophylaxis against invasive fungal infections during neutropenia in patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*, 39: 1407-1416 (2004)
62. Vehreschild J J, Moritz G, Vehreschild M J, Arenz D, Mahne M, Bredenfeld H, Chemnitz J, Klein F, Cremer B, Boll B, Kaul I, Wassmer G, Hallek M, Scheid C, Cornely O A: Efficacy and safety of moxifloxacin as antibacterial prophylaxis for patients receiving autologous haematopoietic stem cell transplantation: a randomised trial. *International journal of antimicrobial agents*, 39: 130-134 (2012)

63. Vehreschild M J, Vehreschild J J, Hubel K, Hentrich M, Schmidt-Hieber M, Christopeit M, Maschmeyer G, Schalk E, Cornely O A, Neumann S, German Society of Hematology and Oncology: Diagnosis and management of gastrointestinal complications in adult cancer patients: evidence-based guidelines of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Oncology (DGHO). *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*, 24: 1189-1202 (2013)
64. Wilson-Royalty M, Lawless G, Palmer C, Brown R: Predictors for chemotherapy-related severe or febrile neutropenia: a review of the clinical literature. *Journal of Oncology Pharmacy Practice*, 7: 141-147 (2001)
65. Winston D J, Lazarus H M, Beveridge R A, Hathorn J W, Gucalp R, Ramphal R, Chow A W, Ho W G, Horn R, Feld R: Randomized, double-blind, multicenter trial comparing clinafloxacin with imipenem as empirical monotherapy for febrile granulocytopenic patients. *Clinical infectious diseases*, 32: 381-390 (2001)
66. Wisplinghoff H, Seifert H, Wenzel R P, Edmond M B: Current trends in the epidemiology of nosocomial bloodstream infections in patients with hematological malignancies and solid neoplasms in hospitals in the United States. *Clinical Infectious Diseases*, 36: 1103-1110 (2003)
67. Witzig T E, Gordon L I, Cabanillas F, Czuczman M S, Emmanouilides C, Joyce R, Pohlman B L, Bartlett N L, Wiseman G A, Padre N: Randomized controlled trial of yttrium-90–labeled ibritumomab tiuxetan radioimmunotherapy versus rituximab immunotherapy for patients with relapsed or refractory low-grade, follicular, or transformed B-cell non-Hodgkin’s lymphoma. *Journal of clinical oncology*, 20: 2453-2463 (2002)
68. Younes A, Bartlett N L, Leonard J P, Kennedy D A, Lynch C M, Sievers E L, Forero-Torres A: Brentuximab vedotin (SGN-35) for relapsed CD30-positive lymphomas. *New England Journal of Medicine*, 363: 1812-1821 (2010)
69. Zinner S H: Changing epidemiology of infections in patients with neutropenia and cancer: emphasis on gram-positive and resistant bacteria. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*, 29: 490-494 (1999)

7 Danksagung

Mein Dank gilt Professor Dr. med. Richard Schlenk für die gute Betreuung, die Motivation und fachlichen Anregungen in der Zeit der Erstellung der Studie sowie in der Ausarbeitungszeit der vorliegenden Dissertation.

Ebenso möchte ich mich bei Dr. med. Georg Härter für die Betreuung und Kooperation bedanken. Für die tatkräftige Unterstützung in der Datenerhebung, Datenerfassung und Bearbeitung gebührt mein Dank auch Birgit Schmelzle und Heike Mund.

Abschließend danke ich besonders Dr. med. Katharina Ikuye sowie meiner ganzen Familie für die immerwährende Unterstützung und den Ansporn während der gesamten Zeit.

Lebenslauf

8 Lebenslauf

Der Lebenslauf wurde aus Gründen des Datenschutzes entfernt.