

Aus der Medizinischen Klinik
mit Schwerpunkt Onkologie und Hämatologie
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

**Infektiöse Komplikationen nach Hochdosismotherapie mit
autologer Stammzelltransplantation**

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Christoph Bauhuis

aus Konstanz

Gutachter: 1.: Prof. Dr. med. O. Sezer
2.: Prof. Dr. med. C. Spies
3.: Priv.-Doz. Dr. med. P. Agha-Mir-Salim

Datum der Promotion: 29.09.2008

Inhaltsverzeichnis

Seite

1 Einleitung **1**

| | | |
|---------|---|----|
| 1.1 | Entwicklung der Knochenmark- bzw. der hämatopoetischen Stammzelltransplantation | 1 |
| 1.1.1 | Chemotherapie | 1 |
| 1.1.2 | Knochenmarktransplantation | 1 |
| 1.1.3 | Herkunft der hämatopoetischen Stammzellen | 3 |
| 1.2 | Entwicklung der Hochdosischemotherapie mit konsekutiver peripherer Blutstammzelltransplantation | 5 |
| 1.3 | Aktueller Stand der Hochdosischemotherapie mit konsekutiver peripherer Blutstammzelltransplantation | 8 |
| 1.3.1 | Transplantationsaktivität | 8 |
| 1.3.2 | Indikationen | 9 |
| 1.4 | Risiken und Komplikationen nach Hochdosischemotherapie | 10 |
| 1.4.1 | Hochdosischemotherapie | 10 |
| 1.4.2 | Stammzelltransplantation | 11 |
| 1.4.2.1 | Vergleich der verschiedenen Transplantationsarten | 11 |
| 1.4.2.2 | Allogene und autologe Transplantationen | 11 |
| 1.4.2.3 | Knochenmark- und Stammzelltransplantation | 11 |
| 1.4.3 | Infektionen | 12 |

2 Herleitung der Aufgabenstellung **14**

3 Patienten und Methoden **16**

| | | |
|-------|---|----|
| 3.1 | Studiendesign | 16 |
| 3.2 | Ausschlusskriterien | 16 |
| 3.3 | Patientenmanagement nach Stammzelltransplantation | 17 |
| 3.3.1 | Auftreten von neutropenischem Fieber | 17 |
| 3.3.2 | Antimikrobielle Infektionsprophylaxe | 17 |
| 3.3.3 | Antimikrobielle Therapie | 18 |

| | | |
|-----|--------------|----|
| 3.4 | Definitionen | 19 |
| 3.5 | Statistik | 21 |

4 Ergebnisse **22**

| | | |
|------|---|----|
| 4.1 | Charakteristika der Hochdosischemotherapie und der Empfänger der autologen Stammzelltransplantation | 22 |
| 4.2 | Krankheitsverteilung | 23 |
| 4.3 | Altersstruktur und Geschlechtsverteilung | 24 |
| 4.4 | Einsatz der Hochdosischemotherapie im Krankheitsverlauf | 25 |
| 4.5 | Stammzelltransplantation | 25 |
| 4.6 | Purging | 26 |
| 4.7 | Leuko- und Neutropenie | 27 |
| 4.8 | Antimikrobielle Prophylaxe | 28 |
| 4.9 | Fieber | 28 |
| 4.10 | Infektionen | 28 |
| | 4.10.1 Klinisch dokumentierte Infektionen | 30 |
| | 4.10.2 Mikrobiologisch dokumentierte Infektionen | 31 |
| 4.11 | Antimikrobielle Therapie | 33 |
| 4.12 | Krankheitsverlauf | 33 |
| 4.13 | Dokumentierte Infektionen in verschiedenen Patientensubgruppen | 34 |

5 Diskussion **37**

| | | |
|-----|------------------------------|----|
| 5.1 | Einleitung | 37 |
| 5.2 | Univariate Analyse | 38 |
| | 5.2.1 Diagnose | 39 |
| | 5.2.2 Alter und Geschlecht | 39 |
| | 5.2.3 Purging | 39 |
| 5.3 | Multivarianzanalyse | 39 |
| 5.4 | Einfluss der Grunderkrankung | 40 |
| 5.5 | Neutropeniephase | 41 |
| 5.6 | Antimikrobielle Prophylaxe | 41 |
| 5.7 | Neutropenisches Fieber | 42 |

| | | |
|----------|------------------------------|-----------|
| 5.8 | Infektionen | 43 |
| 5.8.1 | Erregerspektrum | 44 |
| 5.8.2 | Nichtbakterielle Infektionen | 45 |
| 5.8.3 | Schwere Infektionen | 46 |
| 5.9 | Ausblick | 47 |
| 6 | Zusammenfassung | 48 |
| 7 | Literaturverzeichnis | 50 |
| 8 | Anhang | 59 |
| 8.1 | Abkürzungsverzeichnis | 59 |
| 8.2 | Abbildungsverzeichnis | 61 |
| 8.3 | Tabellenverzeichnis | 61 |
| 8.4 | Lebenslauf | 62 |
| 8.5 | Danksagung | 63 |
| 8.6 | Erklärung an Eides statt | 64 |

8 Anhang

8.1 Abkürzungsverzeichnis

| | |
|-------------------------------|---|
| °C | Grad Celsius |
| µg | Mikrogramm |
| µl | Mikroliter |
| ALL | Akute lymphatische Leukämie |
| ALT | Alanin-Aminotransferase |
| AML | Akute myeloische Leukämie |
| AML M3 | Promyelozytenleukämie |
| AP | Alkalische Phosphatase |
| AST | Aspartat-Aminotransferase |
| BAL | bronchoalveoläre Lavage |
| BCNU | Bis-Chlorethyl-Nitrosourea = Carmustin |
| BE | base excess; Basenabweichung |
| BEAM | Hochdosischemotherapie mit BCNU, Etoposid, Arabinosyl-Cytosin und Melphalan |
| CD | Cluster of Differentiation |
| cGy | Zentigray |
| CLL | Chronische lymphatische Leukämie |
| CML | Chronische myeloische Leukämie |
| CMV | Cytomegalievirus |
| CNV | Hochdosischemotherapie mit Cyclophosphamid, Mitoxantron und Etoposid |
| CR | complete remission, komplette Remission |
| CRP | C-reaktives Protein |
| CVB | Hochdosischemotherapie mit Cyclophosphamid, Etoposid und BCNU |
| d | dies (lat.); Tag |
| DMSO | Dimethylsulfoxid |
| EBMT | European Group for Blood and Marrow Transplantation |
| F _i O ₂ | inspiratorische Sauerstoffkonzentration |
| FUO | fever of unknown origin; Fieber unklarer Genese |

| | |
|--------------------------------|--|
| G-CSF | Granulocyte-colony stimulating factor |
| GM-CSF | Granulocyte makrophage-colony stimulating factor |
| h | hora (lat.); Stunde |
| HDCT | Hochdosischemotherapie |
| HLA | Human leukocyte antigene |
| IgG | Immunglobulin G |
| IL-3 | Interleukin 3 |
| INR | International Normalized Ratio |
| kg | Kilogramm |
| kgKG | Kilogramm Körpergewicht |
| KMT | Knochenmarktransplantation |
| KNS | koagulasenegative Staphylokokken |
| KOF | Körperoberfläche |
| l | Liter |
| lat. | lateinisch |
| LDH | Laktatdehydrogenase |
| m ² | Quadratmeter |
| max. | maximal |
| MDS | Myelodysplastische Syndrome |
| mg | Milligramm |
| min | Minute |
| min. | minimal |
| mmHg | Millimeter Quecksilbersäule |
| mmol | Millimol |
| MRD | minimal residual disease |
| n | Anzahl, Menge |
| NHL | Non-Hodgkin-Lymphom |
| p.o. | per os |
| p _a CO ₂ | arterieller Kohlendioxidpartialdruck |
| p _a O ₂ | arterieller Sauerstoffpartialdruck |
| PBSCT | peripheral blood stem cell transplantation |
| PEI | Hochdosischemotherapie mit Cisplatin, Etoposid und Ifosfamid |
| PTT | partielle Thromboplastinzeit |
| SCLC | small cell lung cancer; kleinzelliges Bronchialkarzinom |

| | |
|-------|---|
| SPSS® | Statistical Product and Service Solutions, ursprünglich Statistical Package for the Social Sciences |
| VOD | veno-occlusive-disease; sinusoidales Obstruktionssyndrom |
| ZNS | zentrales Nervensystem |
| ZVK | zentraler Venenkatheter |
| γ-GT | Gamma-Glutamyl-Transferase |

8.2 Abbildungsverzeichnis

| | Seite |
|--|-------|
| Abbildung 1: Entwicklung der Anzahl der Ersttransplantationen in Europa von 1973 bis 2005 | 2 |
| Abbildung 2: Herkunft der Stammzellen bei autologen Transplantationen | 4 |
| Abbildung 3: Stammzellseparation nach Induktionstherapie | 7 |
| Abbildung 4: Ablauf einer Hochdosischemotherapie (HDCT) mit konsekutiver peripherer Stammzelltransplantation | 8 |
| Abbildung 5: Verteilung der 600 Hochdosischemotherapiezyklen auf die Kliniken | 22 |
| Abbildung 6: Anzahl der untersuchten Hochdosischemotherapiezyklen pro Jahr | 23 |

8.3 Tabellenverzeichnis

| | Seite |
|--|-------|
| Tabelle 1: Übersicht möglicher Dosisraten ohne und mit peripherer Stammzelltransplantation | 6 |
| Tabelle 2: Einsatz der Hochdosischemotherapie mit autologer Stammzelltransplantation | 9 |
| Tabelle 3: Verteilung der Grunderkrankungen | 24 |
| Tabelle 4: Altersstruktur und Geschlechtsverteilung der 600 Hochdosischemotherapiezyklen | 24 |
| Tabelle 5: Charakteristika der peripheren Stammzelltransplantation | 26 |
| Tabelle 6: Leuko- und Neutropeniedauer | 27 |
| Tabelle 7: Infektionsinzidenzen | 29 |
| Tabelle 8: Klinisch dokumentierte Infektionen | 30 |
| Tabelle 9: Mikrobiologisch dokumentierte Infektionen | 31 |
| Tabelle 10: Ansprechen auf antibiotische Erstlinientherapie | 33 |
| Tabelle 11: Rate der dokumentierten Infektionen in verschiedenen Patientensubgruppen | 35 |
| Tabelle 12: Univariate Analyse der Risikofaktoren für dokumentierte Infektionen | 36 |

8.4 Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

8.5 Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Herrn Professor Dr. med. Orhan Sezer, der mich bei der Konzeption und Durchführung der Arbeit sowie der Erstellung der Dissertationsschrift betreute und mir in allen fachlichen und organisatorischen Fragen stets zur Seite stand.

Vielfältige Hilfe und Unterstützung habe ich in den drei anderen Kliniken erfahren, bedanken möchte ich mich daher auch bei Herrn Dr. med. Bernd Metzner und Herrn Professor Dr. med. Hans-Jochen Illiger aus Oldenburg, bei Herrn Dr. med. Mohammed Wattad und Herrn Professor Dr. med. Wolfgang Heit aus Essen-Werden und bei Herrn Dipl.-Med. Harald Fuss und Herrn Privatdozent Dr. med. habil. Wolfgang Schulze aus Bad Saarow.

Unmöglich wäre die Erstellung dieser Promotion ohne die Hilfe unzähliger pflegerischer und ärztlicher Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter in den vier Kliniken gewesen, besonders bedanken möchte ich mich an dieser Stelle bei den Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern der Krankenhausarchiv.

Für die Hilfe bei der statistischen Auswertung danke ich Herrn Professor Dr. med. Klaus-Dieter Wernecke.

Der Charité - Universitätsmedizin Berlin danke ich für die Gewährung einer studienbegleitenden Forschungsförderung aus dem zentralen Stipendienfonds.

Meiner Frau Heike, meinem Sohn Jonathan und meinen Eltern sei gesagt: Vielen Dank für alles!

8.6 Erklärung an Eides statt

„Ich, Christoph Bauhuis, erkläre an Eides statt, dass ich die vorgelegte Dissertationsschrift mit dem Thema: „Infektiöse Komplikationen nach Hochdosischemotherapie mit autologer Stammzelltransplantation“ selbst verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt, ohne die (unzulässige) Hilfe Dritter verfasst und auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten dargestellt habe.“

Berlin, den 17. März 2008

Christoph Bauhuis