

## **3 Patienten und Methoden**

### **3.1 Studiendesign**

Für diese Promotionsarbeit wurden die Krankenakten von 556 Patienten mit insgesamt 679 konsekutiven Zyklen einer Hochdosismotherapie mit anschließender autologer peripherer Stammzelltransplantation retrospektiv vor Ort ausgewertet. Der Zeitraum einer Beobachtung umfasste jeweils den Tag der stationären Aufnahme bis zum Tag 30 nach erfolgter Stammzelltransplantation. Die Patienten wurden zwischen 1993 und 1999 in einer der folgenden vier Kliniken behandelt:

- Universitätsklinikum Charité, Campus Charité-Mitte, Universitätsmedizin Berlin (Prof. Dr. K. Possinger, Prof. Dr. O. Sezer)
- Humaine-Klinikum Bad Saarow (Priv.-Doz. Dr. W. Schultze, Dipl.-Med. H. Fuss), seit 2006 Helios Klinikum Bad Saarow
- Evangelisches Krankenhaus Essen-Werden (Prof. Dr. W. Heit, Dr. M. Wattad)
- Städtische Kliniken Oldenburg (Prof. Dr. H. J. Illiger, Dr. B. Metzner)

Die Patientendaten wurden durch mich selbständig im jeweiligen Klinikum anhand einheitlicher Dokumentationsbögen erhoben und in anonymisierter Form weiter analysiert.

Die in dieser Dissertationsarbeit beschriebenen Daten und Ergebnisse wurden in Teilen bereits in internationalen peer-reviewed Zeitschriften und Büchern mit meiner Co-Autorenschaft publiziert [77, 78] bzw. auf internationalen Kongressen präsentiert [72, 73, 74, 75, 76, 79].

### **3.2 Ausschlusskriterien**

Nicht mit in diese Untersuchung eingeschlossen bzw. nicht erfasst wurden Hochdosismotherapien mit folgenden Parametern:

- Alter < 18 Jahre: es wurden acht HDCT-Zyklen ausgeschlossen.
- Nichtmaligne Grunderkrankung
- Nicht vollständig erhebbare Datensätze: es wurden 71 HDCT-Zyklen ausgeschlossen (hauptsächlich wegen fehlender Angaben zur Anzahl der retransfundierte CD34+-Stammzellen).

Insgesamt gingen somit 600 Zyklen einer Hochdosismotherapien mit anschließender autologer peripherer Stammzelltransplantation bei 490 Patienten in die endgültige Auswertung ein.

### **3.3 Patientenmanagement nach Stammzelltransplantation**

Das Procedere nach autologer Stammzelltransplantation bzw. das diagnostische Vorgehen und die interventionelle antimikrobielle Therapie nach Fiebereintritt erfolgte nach publizierten Guidelines [41, 54].

Routinemäßig wurde bei sämtlichen Patienten täglich mindestens eine klinische Ganzkörperuntersuchung durchgeführt und mindestens dreimal täglich die Körpertemperatur (oral) gemessen.

#### **3.3.1 Auftreten von neutropenischem Fieber**

Bei Eintritt von Fieber wurde der Patient sorgfältig klinisch untersucht (Messen von Blutdruck, Puls- und Atemfrequenz, Haut- und Schleimhautveränderungen, Eintrittsstellen zentraler und peripherer Venenzugänge, Punktionsstellen, obere und tiefe Atemwege, Urogenitalsystem, Abdomen und Perianalregion) und eine Röntgenaufnahme der Thoraxorgane in zwei Ebenen angefertigt. Bei entsprechender Symptomatik wurden auch weitere gezielte Röntgenaufnahmen bzw. Computertomogramme (z.B. der Nasennebenhöhlen) durchgeführt. Vor Beginn der Antibiotikatherapie wurden Blutkulturen (zwei separate Blutkulturpärchen [aerob/anaerob] innerhalb von 30-60 Minuten) aus peripheren Venen entnommen, bei liegendem ZVK auch daraus. Zusätzliche Abstriche von suspekten Infektionsstellen wurden durchgeführt, während weitergehende mikrobiologische Diagnostik (z.B. Urinkultur, Stuhlkultur, Liquorpunktion) nur bei entsprechender Infektionssymptomatik erfolgte.

Bei fehlendem Ansprechen auf die kalkulierte Antibiotikatherapie nach 72 Stunden wurden die oben beschriebenen diagnostischen Maßnahmen wiederholt. Falls es unter Antibiotikatherapie zu neu aufgetretenen oder zunehmenden Lungeninfiltraten kam, wurde eine bronchoalveolare Lavage zur Untersuchung auf Legionellen, *Pneumocystis carinii* [*Pneumocystis jirovecii*], Pilze und CMV durchgeführt. Zur mindestens zweimal wöchentlich durchgeführten minimalen Labordiagnostik während der antimikrobiellen Therapie gehörten Differentialblutbild, ALT/AST, LDH, AP,  $\gamma$ -GT, Bilirubin, Kreatinin, Harnstoff, Harnsäure, Kalium, Gerinnungsparameter (INR, PTT) sowie CRP.

#### **3.3.2 Antimikrobielle Infektionsprophylaxe**

Die antimikrobielle Infektionsprophylaxe wurde in den vier Kliniken in ähnlicher Form durchgeführt. Alle Patienten wurden vom Behandlungsbeginn bis zum Zeitpunkt der hämatopoetischen Regeneration (Leukozyten  $\geq 1000/\mu\text{l}$ ) in Einzel- oder Doppelzimmern ohne zusätzliche Luftfiltration behandelt. In allen Kliniken bis auf die Charité wurden die Patienten in

räumlich getrennten Stationsabschnitten untergebracht. Vor Beginn der Therapie erhielten alle Patienten einen neuen zentralvenösen Zugang und eine Ganzkörperdesinfektion (Povidon-Iod-Flüssigseife, Rachenspülung) wurde durchgeführt. Die Pflege und der Kontakt erfolgten in Umkehrisolation (Händedesinfektion, Handschuhe, Mundschutz, Schutzkittel, Schuhschutz). Zu den weiteren Maßnahmen zählten eine tägliche desinfizierende Haut- und Schleimhautpflege, keimarme Kost und in Oldenburg zusätzlich der Einsatz von Wasserfiltern.

Zur selektiven Darmdekontamination wurde prinzipiell in allen Kliniken ein Chinolon bzw. in der Charité auch Cotrimoxazol eingesetzt, außerdem erhielten alle Patienten Amphotericin B-Suspension oder -Lutschtabletten. Eine darüber hinausgehende antimykotische Prophylaxe wurde in Oldenburg mit Fluconazol (ab 1998 nicht mehr bei Patienten mit soliden Tumoren) und Amphotericin B -Inhalationen (nach den ersten 110 Zyklen nicht mehr), in Bad Saarow mit Itraconazol und in Essen-Werden und der Charité gar nicht durchgeführt. Bei Auftreten von Mukositis erhielten die Patienten in Essen-Werden auch Fluconazol. Valganciclovir wurde in Bad Saarow prophylaktisch eingesetzt. In Essen-Werden und Oldenburg wurden prophylaktische Pentamidin-Inhalationen durchgeführt. Immunglobulingaben erhielten in Bad Saarow Patienten im Rahmen von Studien, in Essen-Werden bei Nachweis von CMV-Positivität und in Oldenburg bei ausgeprägtem Antikörpermangel (z.B. IgG-Konzentration < 500 mg/dl).

### 3.3.3 Antimikrobielle Therapie

Bei Auftreten von neutropenischem Fieber wurden die Patienten in Anlehnung an publizierte internationale Richtlinien [41, 54] mit Breitspektrumantibiotika behandelt. Das Vorgehen in den vier Kliniken war u.a. aufgrund lokaler Resistenzlagen unterschiedlich.

Die Erstlinientherapie bestand in Berlin, Essen-Werden und Bad Saarow zumeist aus einer Kombination aus einem antipseudomonal wirkendem  $\beta$ -Lactam-Antibiotikum mit einem Aminoglykosid. In Oldenburg wurde Ceftazidim in Kombination mit Vancomycin eingesetzt, diese Vorgehensweise wurde später auf Ceftazidim und Flucloxacillin umgestellt.

Die Sekundärtherapie bei fehlendem Ansprechen innerhalb von 72 Stunden auf die Erstlinientherapie beinhaltete ein Glykopeptid-Antibiotikum (Vancomycin oder Teicoplanin) - oftmals in Kombination mit entweder einem Drittgenerations-Cephalosporin oder einem Carbapenem - sowie bei noch lang anhaltender Neutropenie und/oder klinisch nachgewiesener Pneumonie ein parenterales Antimykotikum (meist Amphotericin B oder Fluconazol). Bei Vorliegen mikrobiologischer Befunde wurde die Antibiotikatherapie resistenzgemäß angepasst. Vor jeder Änderung des Antibiotikaregimes wurden erneut Blutkulturen entnommen. Die Antibiotikatherapie wurde fünf Tage nach Verschwinden sämtlicher Infektionszeichen beendet.

### 3.4 Definitionen

Die in den Richtlinien der Konsensuskonferenz der Immunocompromised Host Society und der Infectious Disease Society of America publizierten Definitionen infektiöser Ereignisse wurden verwendet [41, 66]:

- **Fieber:** einmalige orale Temperatur von  $\geq 38,3$  °C oder  $\geq 38,0$  °C über mindestens eine Stunde.
- **Neutropenie:** Zahl der neutrophilen Granulozyten (Segment- und Stabkernige)  $< 500/\mu\text{l}$  oder  $< 1000/\mu\text{l}$  mit erwartetem Abfall unter  $500/\mu\text{l}$ .
- **Fieber unklarer Genese (FUO, fever of unknown origin):** neu aufgetretenes Fieber ohne richtungweisende klinische oder mikrobiologische Infektionsbefunde und ohne Assoziation zu Medikamenten- oder Blutproduktgabe.
- **Klinisch dokumentierte (gesicherte) Infektion (clinically documented infection):** Fieber in Verbindung mit einem diagnostisch lokalisierbaren Infektionsbefund (beispielsweise einer Pneumonie oder einer Haut-Bindegewebe-Infektion), dessen mikrobiologische Pathogenese jedoch nicht geklärt wurde oder der einer Untersuchung nicht zugänglich ist.
- **Mikrobiologisch dokumentierte (gesicherte) Infektion (microbiologically documented infection):** zeitlich und mikrobiologisch plausibler Erregernachweis bei Vorliegen eines lokalisierbaren Infektionsbefunds oder bei Nachweis von Infektionserregern in der Blutkultur auch ohne lokalisierten Infektionsherd.

Für den Nachweis mikrobiologisch dokumentierter Infektionen galten weitere Kriterien [41, 54]:

- Koagulasenegative Staphylokokken (KNS) und Corynebacterium-Species: ein mindestens zweimaliger Nachweis aus separat entnommenen Blutkulturen ist erforderlich, während ein einmaliger Nachweis als Kontamination gewertet wird.
- Bei vorliegenden Lungeninfiltraten ist der Nachweis in der Blutkultur oder der BAL zuverlässig; Nachweise von Erregern aus Rachenabstrichen, Speichel oder Mundspülflüssigkeit nur bei Nachweis obligat pathogener Erreger im unmittelbaren zeitlichen Zusammenhang mit einer klinisch diagnostizierten pulmonalen Infektion.
- Bei abdominalen Infektionen ist der Nachweis von Clostridium difficile sowie der gleichzeitige Toxinnachweis zuverlässig, für andere potentiell pathogene Erreger ist der Nachweis in zwei konsekutiven Stuhlproben notwendig.

- Für den Nachweis von katheterassoziierten Infektionen ist eine positive Blutkultur in Verbindung mit dem Nachweis des gleichen Infektionserregers aus dem entfernten Kathetermaterial oder mit einem Abstrich von der entzündeten Einstichstelle erforderlich.
- Bei Harnwegsinfektionen ist eine signifikante Keimzahl erforderlich.
- Bei Wundinfektionen ist ein Erregernachweis aus Abstrich- oder Punktionsmaterial erforderlich.

Für die Dokumentation von Sepsis, schwerer Sepsis und septischem Schock wurden die zur Zeit der Datenerhebung gültigen Kriterien der Konsensuskonferenz von 1991 des American College of Chest Physicians und der Society of Critical Care Medicine [1] herangezogen.

Um eine **Sepsis** handelt es sich bei einer systemischen Reaktion auf eine mikrobiologisch oder klinisch nachgewiesene Infektion mit zwei oder mehr der folgenden infektionsbedingten Befunde:

- Fieber oder Hypothermie: Temperatur  $> 38^{\circ}\text{C}$  oder  $< 36^{\circ}\text{C}$  (rektal oder invasiv gemessen).
- Tachykardie: Herzfrequenz  $> 90$  Schläge/min.
- Tachypnoe (Atemfrequenz  $> 20/\text{min}$ ) oder Hyperventilation ( $p_a\text{CO}_2 < 32$  mmHg).
- Leukozytose (Leukozyten  $> 12.000/\mu\text{l}$ ) oder Leukopenie (Leukozyten  $< 4000/\mu\text{l}$ ) oder Linksverschiebung im Differentialblutbild ( $> 10\%$  unreife neutrophile Granulozyten).

Zur Definition einer **schweren Sepsis** gehören die Sepsiskriterien sowie mindestens ein neu aufgetretenes Zeichen einer gestörter Organfunktion oder -perfusion:

- akute Enzephalopathie: eingeschränkte Vigilanz, Desorientiertheit, Unruhe, Delirium.
- arterielle Hypotension: systolischer Blutdruck  $\leq 90$  mmHg oder mittlerer arterieller Blutdruck  $\leq 70$  mmHg für mindestens eine Stunde trotz adäquater Volumenzufuhr.
- relative oder absolute Thrombozytopenie: Abfall der Thrombozytenzahlen um mehr als 30% innerhalb von 24 Stunden oder Thrombozytenzahl  $\leq 100.000/\mu\text{l}$ .
- arterielle Hypoxämie:  $p_a\text{O}_2 \leq 75$  mmHg unter Raumluft oder ein  $p_a\text{O}_2/\text{F}_i\text{O}_2$ -Verhältnis (Oxygenierungsindex) von  $\leq 250$  mmHg unter Sauerstoffapplikation.
- renale Dysfunktion: Diurese  $\leq 0,5$  ml/kgKG/h länger als zwei Stunden trotz suffizienter Volumenzufuhr und/oder ein Anstieg des Serumkreatinins größer das Zweifache des lokal üblichen Referenzbereiches.

- metabolische Azidose: Base excess (BE) negativer als -5 mmol/l oder eine Laktatkonzentration größer als 1,5-fache des lokal üblichen oberen Normwertes.

Ein **septischer Schock** liegt vor bei Erfüllung der Sepsiskriterien sowie zusätzlich einer arteriellen Hypotension (systolischer Blutdruck  $\leq 90$  mmHg oder mittlerer arterieller Blutdruck  $\leq 70$  mmHg) oder dem Einsatz von Vasopressoren, um einen systolischen Blutdruck  $\geq 90$  mmHg oder einen mittleren arteriellen Blutdruck  $\geq 70$  mmHg zu erreichen. Die Hypotonie besteht trotz adäquater Volumengabe.

### **3.5 Statistik**

Zum Vergleich mehrerer unabhängiger Stichproben wurde der Kruskal-Wallis-Test verwendet. Für die Varianzanalysen der Einflussfaktoren für Infektionen wurden folgende Faktoren einer logistischen Regressionsanalyse unterzogen: Lebensalter zum Zeitpunkt der Transplantation, Geschlecht, Art der Grunderkrankung, Anzahl der reinfundierten CD 34+-Zellen pro kg Körpergewicht, Positiv- oder Negativpurgung des Transplantats, Einsatz der Hochdosischemotherapie im Rahmen der Erstlinientherapie oder nach Auftreten eines Rezidivs, Ganzkörperbestrahlung, G-CSF-Dosis nach der autologen Stammzelltransplantation sowie Medikamente zur antiinfektiösen Prophylaxe. Als kontinuierliche Variablen wurden Alter und Zahl der transplantierten Stammzellen, als kategoriale Faktoren die anderen genannten Parameter in der Multivarianzanalyse berücksichtigt.

Als statistisch signifikant wurde eine Aussage bzw. ein Unterschied gewertet, wenn die Irrtumswahrscheinlichkeit  $p \leq 0,05$  betrug.

Zur Auswertung der Daten wurde das Statistikprogramm SPSS for Windows<sup>®</sup>, Version 11.0.1 (SPSS Inc., 1989-2001) verwendet.