

4 Ergebnisse

4.1 Charakteristika der Hochdosismotherapie und der Empfänger der autologen Stammzelltransplantation

Es kamen insgesamt 600 Hochdosismotherapiezyklen mit vollständig erhebbaren Datensätzen in die Auswertung. Die Hochdosismotherapiezyklen wurden an insgesamt 490 Patienten durchgeführt, wobei 401 Patienten (81,8%) eine Einfach-HDCT erhielten. 74 Patienten (15,1%) wurden mit einer Tandem-HDCT und neun Patienten (1,8%) mit einer Dreifach-HDCT behandelt. Einer Vierfach-HDCT unterzogen sich sechs Patienten (1,2%).

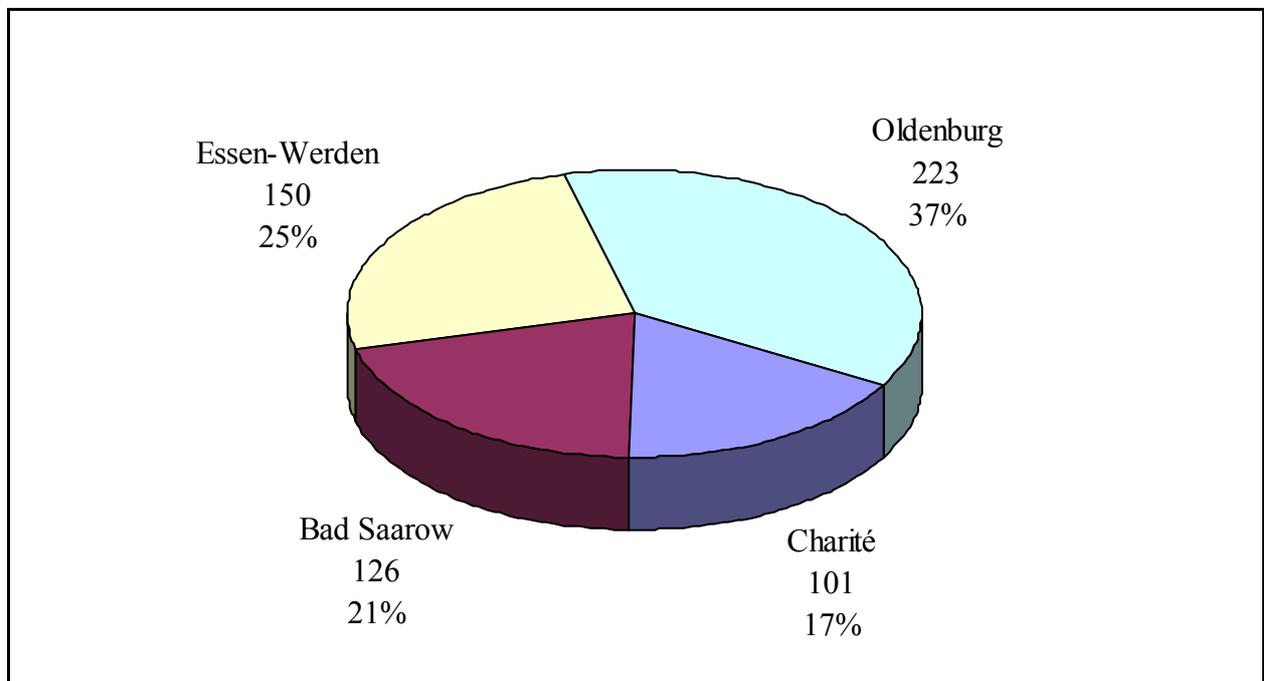


Abbildung 5: Verteilung der 600 Hochdosismotherapiezyklen auf die Kliniken

Auch an den untersuchten vier Kliniken kann die gestiegene Bedeutung der Hochdosismotherapie mit autologer Stammzelltransplantation nachvollzogen werden. Der Abfall der Zahlen für das Jahr 1999 beruht auf dem Ende der Erfassung im April 1999.

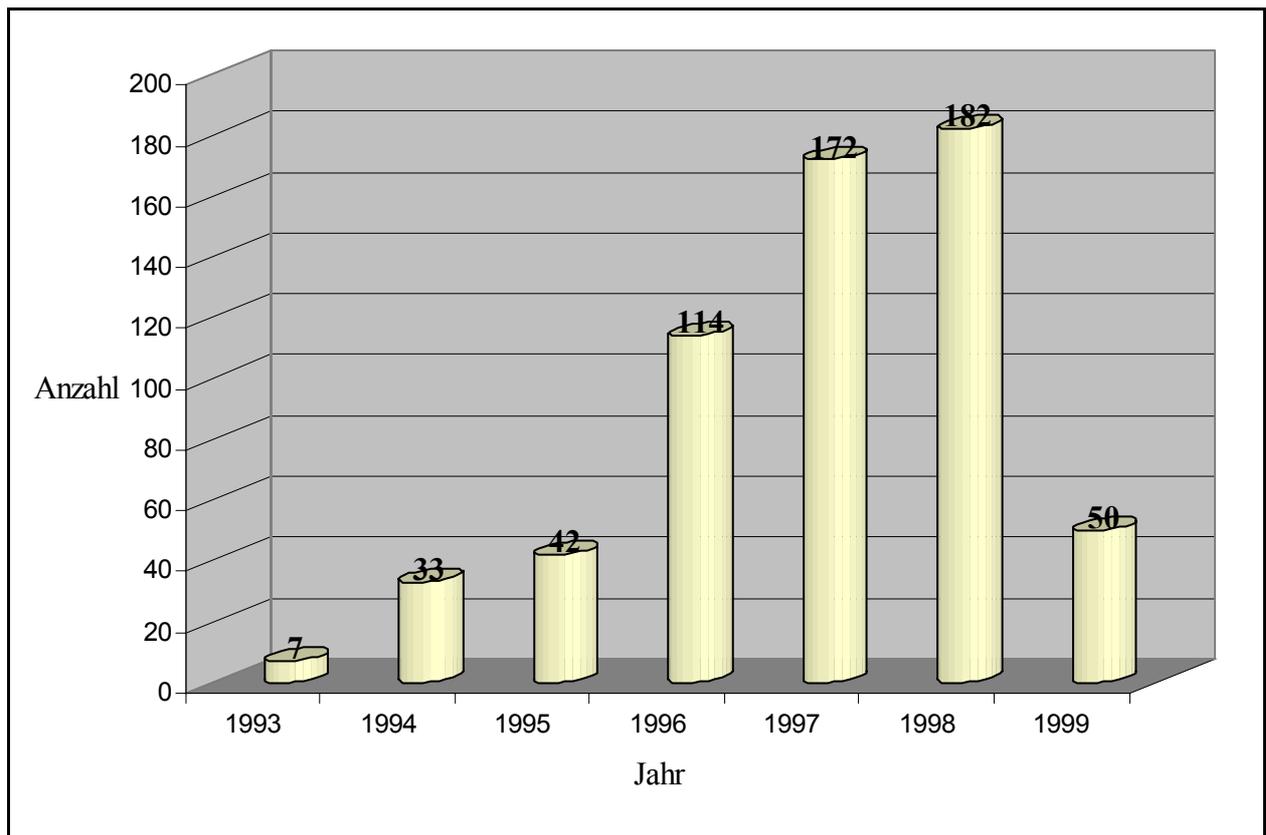


Abbildung 6: Anzahl der untersuchten Hochdosischemotherapiezyklen pro Jahr

4.2 Krankheitsverteilung

Von den insgesamt 600 Hochdosischemotherapiezyklen wurden 360 (60%) bei 316 Patienten mit einer hämatologischen Grunderkrankung und 240 (40%) bei 174 Patienten mit soliden Tumoren durchgeführt:

	n	%
hämatologische Grunderkrankung	360	60,0%
NHL	163	27,2%
Multiples Myelom (Plasmozytom)	116	19,3%
M. Hodgkin	40	6,7%
Leukämien	41	6,8%
davon		
• AML	34	5,7%
• ALL	3	0,5%
• CML	4	0,7%
solide Tumoren	240	40,0%
Mammakarzinom	144	24,0%
Keimzelltumoren	55	9,2%
Sarkom	22	3,7%
andere	19	3,2%

Tabelle 3: Verteilung der Grunderkrankungen

Bei den unter „andere Tumoren“ aufgeführten Tumoren handelt es sich um Bronchialkarzinom, malignes Melanom, Ovarialkarzinom und Neuroblastom.

4.3 Altersstruktur und Geschlechtsverteilung

Die Altersstruktur und Geschlechtsverteilung stellt sich wie folgt dar:

		Leukämien		Lymphome/ Multiples Myelom		solide Tumoren		p-Wert	Gesamt	
Alter (in Jahren)	Median	45		51		41		< 0,0005	46	
	min.	19		18		18			18	
	max.	72		68		63			72	
		n	%	n	%	n	%		n	%
	18-40	17	41,5%	84	26,3%	120	50,0%		221	36,8%
	41-50	11	26,8%	75	23,5%	71	29,6%		157	26,2%
	51-60	10	24,4%	140	43,9%	47	19,6%		197	32,8%
	> 60	3	7,3%	20	6,3%	2	0,8%		25	4,2%
Ge- schlecht	männlich	23	56,1%	201	63,0%	76	31,7%	< 0,0005	300	50,0%
	weiblich	18	43,9%	118	37,0%	164	68,3%	< 0,0005	300	50,0%

Tabelle 4: Altersstruktur und Geschlechtsverteilung der 600 Hochdosischemotherapiezyklen

Die Krankheitsuntergruppen unterscheiden sich signifikant im Altersmedian und der Geschlechterverteilung.

4.4 Einsatz der Hochdosischemotherapie im Krankheitsverlauf

333 (55,5%) der 600 Hochdosischemotherapiezyklen wurden im Rahmen der Erstlinientherapie durchgeführt, in 267 Fällen (44,5%) erfolgte der Einsatz der Hochdosischemotherapie in späteren Krankheitsstadien als Rezidivtherapie. Bei den 144 Zyklen bei Patientinnen mit Mammakarzinom wurde die Hochdosischemotherapie in 76 Fällen (52,8%) als adjuvante Chemotherapie durchgeführt, in 68 Fällen (47,2%) lag bereits eine Metastasierung vor - ebenso bei den anderen 96 Zyklen bei soliden Tumoren. Lediglich bei 52 Zyklen (8,7%) erfolgte eine Ganzkörperbestrahlung. Diese wurde ausschließlich bei Patienten mit hämatologischen Erkrankungen (insbesondere niedrigmaligne Non-Hodgkin-Lymphome und Multiples Myelom) durchgeführt.

Die Hochdosischemotherapie wurde bei hämatologischen Neoplasien im Median als drittes Chemotherapieprotokoll eingesetzt, wobei Patienten mit soliden Tumoren die Hochdosischemotherapie im Median als zweites Chemotherapieprotokoll erhielten ($p < 0,0005$).

Es wurden für die 600 Hochdosischemotherapiezyklen insgesamt 47 verschiedene Konditionierungsschemata verwendet, sechs davon mit zusätzlicher Ganzkörperbestrahlung. Bei den Patienten mit hämatologischen Neoplasien wurde als häufigste Hochdosischemotherapie (108 von 360 Zyklen, 30,0%) das BEAM-Protokoll (BCNU, Etoposid, Arabinosyl-Cytosin, Melphalan) eingesetzt. Es folgen Melphalan (104 von 360 Zyklen, 28,9%) ausschließlich bei Patienten mit Multiplem Myelom und das CVB-Protokoll (Cyclophosphamid, Etoposid, BCNU) mit 50 von 360 Zyklen (13,9%).

Patienten mit soliden Tumoren erhielten am häufigsten Cyclophosphamid/Mitoxantron/Thiotepa (53 von 240 Zyklen, 22,1%), Cisplatin/Etoposid/Ifosfamid (PEI) (30 von 240 Zyklen, 12,5%) und Cyclophosphamid/Etoposid/Mitoxantron (CNV) (28 von 240 Zyklen, 11,7%).

4.5 Stammzelltransplantation

Bei den 600 Hochdosischemotherapiezyklen wurden im Median $3,8 \times 10^6$ Stammzellen/kgKG (im Durchschnitt $5,46 \times 10^6$ Stammzellen pro kg Körpergewicht) retransplantiert. In den Untergruppen gab es keinen signifikanten Unterschied.

	Leukämien	Lymphome/ Multiples Myelom	solide Tumoren	p-Wert
Mittelwert (x 10 ⁶ CD34+/kgKG)	4,31	5,75	5,26	0,409
Median (x 10 ⁶ CD34+/kgKG)	3,53	3,90	3,70	0,269
min. (x 10 ⁶ CD34+/kgKG)	0,70	0,70	1,13	
max. (x 10 ⁶ CD34+/kgKG)	14,00	59,00	33,20	
Zyklen mit Transplantation von ≥ 5 x 10⁶ CD34+-Zellen	10 (24,4%)	111 (34,8%)	76 (31,7%)	0,394

Tabelle 5: Charakteristika der peripheren Stammzelltransplantation

Dabei erhielten in 403 von 600 Zyklen (67,2%) die Patienten weniger als 5 x 10⁶ CD34+-Zellen pro kg Körpergewicht, bei 197 Zyklen (32,8%) lag die Zellzahl bei ≥ 5 x 10⁶ CD34+-Zellen/kgKG. Auch hier war der Unterschied in den drei Untergruppen nicht signifikant.

4.6 Purgung

Die gewonnenen Stammzellen wurden in unterschiedlichem Ausmaß dem Purgung unterzogen: Negativpurgung wurde in nur vier Fällen (0,7%) eingesetzt, dagegen wurde in 207 Fällen (34,5%) ein Positivpurgung durchgeführt und bei 389 Hochdosismotherapiezyklen (64,8%) wurden die Stammzellen keiner weiteren Selektion unterzogen. Negativpurgung wurde je zweimal in den Kliniken in Bad Saarow und Essen-Werden durchgeführt.

Für die Mehrheit der Hochdosismotherapiezyklen mit positiv gepurgten CD34+-Zellen zeichnet die Klinik in Bad Saarow verantwortlich: 49,8% (103) der 207 Fälle mit Positivpurgung wurden dort durchgeführt. Damit wurden in Bad Saarow in 81,7% aller Hochdosismotherapiezyklen positiv gepurgte Stammzellen verwendet, während dies an der Charité in insgesamt nur zwei Zyklen der Fall war (von 101 in der Charité durchgeführten Hochdosismotherapiezyklen, 2,0%). In der Klinik in Essen-Werden wurde bei 69 Zyklen Positivpurgung eingesetzt (33,3% von 207 Fällen mit Positivpurgung), das entspricht einer Rate von 46,0% aller dort durchgeführten Hochdosismotherapiezyklen. Für das Positivpurgung an der Klinik in Oldenburg ergaben sich folgende Werte: 33 Zyklen (15,9% von 207 Fällen mit Positivpurgung) entsprechen einem Einsatz in 14,8% aller dort durchgeführten Hochdosismotherapiezyklen.

4.7 Leuko- und Neutropenie

Bei allen Hochdosischemotherapiezyklen trat nach der Konditionierung eine Neutropenie (≤ 500 neutrophile Granulozyten/ μl) auf. In 589 von 600 Zyklen (98,2%) betrug der Nadir ≤ 100 neutrophile Granulozyten/ μl .

		Leukämien	Lymphome/ Multiples Myelom	solide Tumoren	<i>p</i> -Wert	Gesamt
Leukopeniedauer ($\leq 1000/\mu\text{l}$) in Tagen	Median	9	8	8	0,105	8
	min.	5	4	1		1
	max.	21	19	18		21
Beginn (Tage nach PBSCT)	Median	2	1	2	0,952	2
Neutropeniedauer ($\leq 1000/\mu\text{l}$) in Tagen	Median	9	9	9	0,100	9
	min.	5	4	2		2
	max.	22	21	20		22
Beginn (Tage nach PBSCT)	Median	2	1	1	0,976	1
Neutropeniedauer ($\leq 500/\mu\text{l}$) in Tagen	Median	8	8	8	0,296	8
	min.	2	2	1		1
	max.	17	14	14		17
Beginn (Tage nach PBSCT)	Median	3	2	2	0,841	2
Neutropeniedauer ($\leq 100/\mu\text{l}$) in Tagen	Median	5	5	5	0,297	5
	min.	0	0	0		0
	max.	10	12	11		12
Beginn (Tage nach PBSCT)	Median	4	3	3	0,893	3

Tabelle 6: Leuko- und Neutropeniedauer

Die Unterschiede in den drei Untergruppen waren nicht signifikant.

Bei den Patienten mit Leukämien dauerte die Phase der Neutropenie $\leq 1000/\mu\text{l}$ in 19 von 41 Zyklen (46,3%) länger als neun Tage, bei den Patienten mit Lymphomen bzw. Multiplem Myelom in 138 von 319 Zyklen (43,3%) und bei den Patienten mit soliden Tumoren war dies bei 95 von 240 Zyklen (39,6%) der Fall. Insgesamt hielt die Phase der Neutropenie $\leq 1000/\mu\text{l}$ in 252 von 600 Zyklen (42,0%) länger als neun Tage an. Es gab keinen signifikanten Unterschied in den drei Untergruppen ($p = 0,577$).

Zur Reduktion der Zeitdauer der schweren Leukopenie wurde G-CSF nach der Transplantation in unterschiedlichen Dosierungen eingesetzt. Überwiegend betrug die Dosis 5 µg/kg Körpergewicht (bei 461 Zyklen, 76,8%), bei 69 Zyklen (11,5%) 10 µg/kgKG und bei 70 Zyklen (11,7%) wurde kein G-CSF verwendet.

Im Median war die Gabe von G-CSF 11 Tage notwendig, minimal zwei Tage und maximal 30 Tage.

4.8 Antimikrobielle Prophylaxe

Zur antimikrobiellen Prophylaxe in der Neutropeniephase mit erhöhter Infektanfälligkeit wurden als Antibiotika in 520 Zyklen (86,7%) Chinolone und in 80 Zyklen (13,2%) Trimethoprim-Sulfamethoxazol verwendet. Als Antimykotika kamen Amphotericin B oral in 570 Zyklen (95,0%) und inhalativ in 132 Zyklen (22,0%), Itraconazol in 121 Zyklen (20,2%) und Fluconazol in 324 Zyklen (54,0%) zum Einsatz. Pentamidin-Inhalationen wurden in 344 Zyklen (57,3%) durchgeführt. Virostatika wie Aciclovir oder Valganciclovir wurden in 345 Zyklen (57,5%) und Immunoglobuline in 294 Zyklen (49,0%) den Patienten verabreicht.

4.9 Fieber

Während 483 von 600 untersuchten Hochdosischemotherapiezyklen (80,5%) trat in der Phase der Neutropenie ($\leq 1000/\mu\text{l}$) Fieber auf. Das Fieber begann im Median zwei Tage nach Beginn der Neutropenie und dauerte im Median drei Tage. Die minimale Fieberdauer betrug ein Tag, die maximale 18 Tage.

In 384 von den 483 Zyklen mit neutropenischem Fieber (79,5%) entfieberte der Patient noch während der Neutropeniephase ($\leq 1000/\mu\text{l}$). Bei 327 Zyklen (67,7%) bestand zum Zeitpunkt der Entfieberung noch eine Neutropenie von $\leq 500/\mu\text{l}$.

4.10 Infektionen

Eine Infektion in der Phase der Neutropenie konnte in 174 von 600 Zyklen (29,0%) klinisch und/oder mikrobiologisch nachgewiesen werden. Dementsprechend betrug der Anteil an Fieber unklarer Genese (FUO) 64,0% (309 von 483 Zyklen mit neutropenischem Fieber).

Klinisch gelang der Nachweis mindestens einer Infektion in 65 von 600 Zyklen (10,8%), das entspricht einer Rate von 13,5% bei allen Zyklen mit Auftritt von neutropenischem Fieber.

Mikrobiologisch konnte mindestens eine Infektion in 153 von 600 Zyklen (25,5%) dokumentiert werden, d.h. in 31,7% der Fälle mit neutropenischem Fieber.

Bei einem Vergleich der Inzidenzen von neutropenischem Fieber bzw. der dokumentierten Infektionen in den drei wichtigsten Krankheitsgruppen (Leukämien, Lymphome/Multiples Myelom und solide Tumoren) ergibt sich folgendes Bild:

	Leukämien (n = 41 Zyklen)		Lymphome/ Multiples Myelom (n = 319 Zyklen)		solide Tumoren (n = 240 Zyklen)		p-Wert
	n	%	n	%	n	%	
febrile Neutropenie	38	92,7%	256	80,3%	189	78,8%	0,114
FUO	19	46,3%	146	45,8%	144	60,0%	0,003
dokumentierte Infektionen	19	46,3%	110	34,5%	45	18,8%	< 0,0005
• klinisch	9	22,0%	47	14,7%	9	3,8%	< 0,0005
• mikrobiologisch	16	39,0%	92	28,8%	45	18,8%	0,003

Tabelle 7: Infektionsinzidenzen

Während für das Auftreten einer febrilen Neutropenie in den drei Krankheitsgruppen kein signifikanter Unterschied bestand, war in diesen drei Kategorien die Rate der dokumentierten Infektionen signifikant unterschiedlich und zwar sowohl für klinisch als auch mikrobiologisch dokumentierte Infektionen.

4.10.1 Klinisch dokumentierte Infektionen

Bei den 65 Hochdosischemotherapiezyklen mit Dokumentation einer klinischen Infektion konnten insgesamt 75 Infektionen nachgewiesen werden:

	n	Leukämien		Lymphome/ Multiples Myelom		solide Tumoren		p- Wert	Gesamt	
klinisch dokumentierte Infektionen insgesamt	n	10		56		9			75	
Pneumonien insgesamt	n	4/10	40,0%	27/56	48,2%	2/9	22,2%	0,225	33/75	44,0%
Lobärpneumonien	n	2/4	50,0%	16/27	59,3%	2/2	100,0%	0,748	20/33	60,6%
"atypische"/intersti- tielle Pneumonien	n	2/4	50,0%	11/27	40,7%	0/2	0,0%	0,313	13/33	39,4%
"atypische" Pneu- monie (nicht näher spezifiziert)	n	0/2	0,0%	4/11	36,4%			0,448	4/13	30,8%
Aspergillus- pneumonie	n	2/2	100,0%	5/11	45,5%			0,320	7/13	53,8%
CMV-Pneumonie	n	0/2	0,0%	1/11	9,1%			0,826	1/13	7,7%
Pneumocystis- carinii/jirovecii- Pneumonie	n	0/2	0,0%	1/11	9,1%			0,826	1/13	7,7%
Sinusitis	n	0/10	0,0%	3/56	5,4%	0/9	0,0%	0,553	3/75	4,0%
Infektionen des Ga- strointestinaltrakts	n	4/10	40,0%	19/56	33,9%	7/9	77,8%	0,123	30/75	40,0%
Weichteilinfektion, Abszess	n	0/10	0,0%	1/56	1,8%	0/9	0,0%	0,826	1/75	1,3%
ZVK-/Tunnel- infektion	n	2/10	20,0%	4/56	7,1%	0/9	0,0%	0,257	6/75	8,0%
Herpes zoster	n	0/10	0,0%	1/56	1,8%	0/9	0,0%	0,826	1/75	1,3%
ZNS-Infektion	n	0/10	0,0%	1/56	1,8%	0/9	0,0%	0,826	1/75	1,3%

Tabelle 8: Klinisch dokumentierte Infektionen

Insgesamt waren Pneumonien mit 33 (44,0%) dokumentierten Infektionen führend, gefolgt von gastrointestinalen Infektionen (30; 40,0%). Bei den Pneumonien überwogen Lobärpneumonien (20 von 33; 60,6%). Eine Aspergilluspneumonie wurde in sieben Fällen klinisch diagnostiziert. Die Verteilung der Art der verschiedenen Infektionen bezogen auf alle klinisch dokumentierten Infektionen war in den drei Untergruppen nicht signifikant unterschiedlich, z.B. der jeweilige Anteil der Pneumonien unter allen dokumentierten Infektionen in den drei Krankheitsgruppen.

Bezogen auf die Gesamtzahl der Hochdosischemotherapiezyklen konnte jedoch sehr wohl ein signifikanter Unterschied zwischen den Krankheitsgruppen gezeigt werden, und zwar sowohl für die klinisch dokumentierten Infektionen insgesamt ($p < 0,0005$), als auch für das Auftreten von Pneumonien ($p < 0,0005$), Lobärpneumonien ($p = 0,029$), atypischen Pneumonien ($p = 0,013$), Aspergilluspneumonien ($p = 0,017$) und ZVK-assoziierten Infektionen ($p = 0,012$).

4.10.2 Mikrobiologisch dokumentierte Infektionen

Bei den 153 Zyklen mit mikrobiologisch dokumentierten Infektionen konnte insgesamt 189-mal ein Erreger nachgewiesen werden. Dabei handelte es sich in 97,4% der Fälle um Bakterien (184 Nachweise). Lediglich je zweimal konnten Pilze (1,1%) und Viren (1,1%) und einmal *Pneumocystis carinii* [*Pneumocystis jirovecii*] (0,5%) isoliert werden.

156 dieser Erreger konnten in einer Blutkultur (82,5%), fünf in einer BAL (2,6%) und 28 aus dem Stuhl (14,8%) nachgewiesen werden.

	Leukämien		Lymphome/ Multiples Myelom		solide Tumoren		p-Wert	Gesamt	
	n	%	n	%	n	%		n	%
isolierte Bakterien	17		119		48			184	
grampositiv	16	94,1%	104	87,4%	42	87,5%	0,170	162	88,0%
KNS	7	41,2%	48	40,3%	16	33,3%	0,213	71	38,6%
Staphylococcus aureus	1	5,9%	8	6,7%	1	2,1%	0,357	10	5,4%
Streptococcus species	1	5,9%	25	21,0%	19	39,6%	0,014	45	24,5%
Corynebacterium species	3	17,6%	3	2,5%	0	0,0%	0,004	6	3,3%
Listeria monocytogenes	0	0,0%	1	0,8%	0	0,0%	0,718	1	0,5%
Clostridium difficile	4	23,5%	18	15,1%	6	12,5%	0,519	28	15,2%
Bacillus lentus	0	0,0%	1	0,8%	0	0,0%	0,718	1	0,5%
gramnegativ	1	5,9%	15	12,6%	6	12,5%	0,622	22	12,0%
Pseudomonas species	1	5,9%	5	4,2%	3	6,3%	0,958	9	4,9%
Proteus vulgaris	0	0,0%	1	0,8%	0	0,0%	0,718	1	0,5%
Klebsiella species	0	0,0%	1	0,8%	2	4,2%	0,347	3	1,6%
Acinetobacter species	0	0,0%	2	1,7%	1	2,1%	0,837	3	1,6%
Serratia liquefaciens	0	0,0%	1	0,8%	0	0,0%	0,718	1	0,5%
Enterobacter cloacae	0	0,0%	1	0,8%	0	0,0%	0,718	1	0,5%
Escherichia coli	0	0,0%	4	3,4%	0	0,0%	0,259	4	2,2%

Tabelle 9: Mikrobiologisch dokumentierte Infektionen

Mit 88,0% überwogen die grampositiven Erreger unter den Bakterien deutlich. Dieses Bild zeigte sich in allen drei Krankheitskategorien. Bei den grampositiven Bakterien konnten am häufigsten koagulasenegative Staphylokokken und Streptokokken isoliert werden, bei den gramnegativen waren dies mit 40,9% Pseudomonaden.

Bei der Betrachtung der Gesamtzyklen ergeben sich neben dem signifikanten Unterschied für mikrobiologisch dokumentierte Infektionen ($p = 0,003$) noch folgende Signifikanzen:

- Nachweis von grampositiven Bakterien bei Leukämien in 39,0%, bei Lymphomen/Multiplem Myelom in 32,6% und bei soliden Tumoren in 17,5% der Fälle ($p = 0,002$)
- Nachweis von koagulasenegativen Staphylokokken (nur mehrfacher Nachweis gilt als signifikanter Befund, s. u. Definitionen in Abschnitt 3.4) bei Leukämien in 17,1%, bei Lymphomen/Multiplem Myelom in 15,0% und bei soliden Tumoren in 6,7% der Fälle ($p = 0,007$)
- Nachweis von Corynebakterien (nur mehrfacher Nachweis gilt als signifikanter Befund, s. u. Definitionen in Abschnitt 3.4) bei Leukämien in 7,3%, bei Lymphomen/Multiplem Myelom in 0,9% und bei soliden Tumoren in 0,0% der Fälle ($p < 0,0005$)

Insgesamt konnten nur fünf nichtbakterielle Erreger unter den 189 Erregern (2,6%) in den ersten 30 Tagen nach Hochdosischemotherapie mit autologer Stammzelltransplantation isoliert werden. Neben einmal *Pneumocystis carinii* [*Pneumocystis jirovecii*] aus einer bronchoalveolaren Lavage bei einem Patienten mit Non-Hodgkin-Lymphom wurde zweimal eine CMV-Infektion (ebenfalls bei Patienten mit NHL) nachgewiesen. Unter den zwei nachgewiesenen Pilzen befand sich einmal *Candida krusei* (Blutkultur) und einmal *Aspergillus fumigatus* (BAL), wiederum bei Patienten mit NHL.

4.11 Antimikrobielle Therapie

Auf die antibiotische Erstlinientherapie (in der Regel ein Breitspektrum- β -Lactam-Antibiotikum in Kombination mit einem Aminoglykosid analog zu publizierten Richtlinien [41]) bei neutropenischem Fieber entfieberten die Patienten in insgesamt 262 Fällen (54,2%).

	Leukämien		Lymphome/ Multiples Myelom		solide Tumoren		p-Wert	Gesamt	
	n	%	n	%	n	%		n	%
febrile Neutropenie	20	52,6%	126	49,2%	116	61,4%	0,013	262	54,2%
FUO	15	78,9%	90	61,6%	95	66,0%	0,407	200	64,7%
dokumentierte Infektion	5	26,3%	36	32,7%	21	46,7%	0,091	62	35,6%

Tabelle 10: Ansprechen auf antibiotische Erstlinientherapie

Das Ansprechen auf die antibiotische Erstlinientherapie innerhalb der drei Grunderkrankungskategorien war nur bezogen auf alle Zyklen mit febriler Neutropenie signifikant unterschiedlich, für das Ansprechen bei FUO und dokumentierten Infektionen gab es keinen signifikanten Unterschied in den drei Untergruppen.

Das bessere Ansprechen auf die Erstlinientherapie bei allen Zyklen mit FUO gegenüber den Zyklen mit Auftreten einer dokumentierten Infektion war insgesamt signifikant unterschiedlich ($p < 0,0005$), dies galt auch innerhalb der Untergruppen der Leukämien ($p = 0,004$) und Lymphome/Multiples Myelom ($p < 0,0005$).

Der geringen Rate an Pilzinfektionen entsprechend niedrig war die Anzahl der Zyklen (35; 5,8%), in denen Amphotericin B intravenös eingesetzt wurde, Amphotericin B wurde dabei allerdings siebenmal (17,1%) in der Untergruppe der Leukämien, 24-mal (7,5%) in der Gruppe der Lymphome/Multiples Myelom und nur viermal (1,7%) in der Gruppe der soliden Tumoren verwendet. Dieser Unterschied ist signifikant ($p < 0,0005$) bezogen auf die Gesamtzahl der Zyklen in den Untergruppen.

4.12 Krankheitsverlauf

Schwere Krankheitsverläufe waren selten. Eine Sepsis trat in 14 von 600 Zyklen (2,3%) auf, je zweimal bei Leukämien (4,9%) und soliden Tumoren (0,8%) und 10-mal in der Untergruppe der

Lymphome/Multiples Myelom (3,1%) ohne signifikanten Unterschied in den drei Untergruppen ($p = 0,109$).

Nur dreimal war ein septischer Schock zu verzeichnen, jeweils in der Gruppe der Lymphome/Multiples Myelom (0,5%). Es konnte kein signifikanter Unterschied in den drei Untergruppen festgestellt werden ($p = 0,266$).

Die Mortalität lag bei 1,0%, insgesamt starben in den ersten 30 Tagen nach Hochdosischemotherapie mit autologer Stammzelltransplantation sechs Patienten (jeweils drei Frauen und Männer), davon vier infektionsbedingt. Fünf Patienten hatten ein NHL, ein Patient ein metastasiertes Hodenkarzinom. Dieser Patient starb an einer chemotherapiebedingten Lungentoxizität. Ein NHL-Patient erlitt eine intrazerebrale Massenblutung im Rahmen einer therapierefraktären Thrombozytopenie. Ein Patient verstarb an einer CMV-Pneumonie und CMV-Enzephalitis, eine Patientin im Multiorganversagen nach CMV-Reaktivierung, eine Patientin im Multiorganversagen nach akuter Sigmadivertikulitis und eine Patientin an einer Pneumocystis-carinii- [Pneumocystis jirovecii-] und Aspergilluspneumonie.

Aufgrund der relativ geringen Mortalität ergab sich weder für das Auftreten des Ereignisses Tod ($p = 0,321$) noch für das Auftreten eines infektionsbedingten Todes ($p = 0,170$) ein signifikanter Unterschied in den drei Untergruppen.

4.13 Dokumentierte Infektionen in verschiedenen Patientensubgruppen

Verschiedene Subgruppen wurden für das Auftreten von klinisch und/oder mikrobiologisch dokumentierten Infektionen analysiert, um mögliche Risikofaktoren für das Auftreten von Infektionen herauszufinden.

		n	%
Gesamt		174/600	29,0%
Diagnose	hämatologische Neoplasie	129/360	35,8%
	Leukämie	19/41	46,3%
	Lymphom/Multiples Myelom	110/319	34,5%
	solider Tumor	45/240	18,8%
Alter (in Jahren)	18-40	48/221	21,7%
	41-50	43/157	27,4%
	51-60	75/197	38,1%
	> 60	8/25	32,0%
Geschlecht	weiblich	73/300	24,3%
	männlich	101/300	33,7%
Zeitpunkt der HDCT	im Rahmen der Erstlinientherapie	96/333	28,8%
	als Rezidivtherapie	78/267	29,2%
Ganzkörperbestrahlung	ja	17/52	32,7%
	nein	157/548	28,6%
CD34+-Zellzahl	< 5 x 10 ⁶ /kgKG	123/403	30,5%
	≥ 5 x 10 ⁶ /kgKG	51/197	25,9%
Positivpurgung	ja	71/207	34,3%
	nein	103/393	26,2%
Negativpurgung	ja	1/4	25,0%
	nein	173/596	29,0%
G-CSF-Gabe nach PBSCT	keine	20/70	28,6%
	5 µg/kgKG	140/461	30,4%
	10 µg/kgKG	14/69	20,3%
antimikrobielle Prophylaxe			
Chinolone	ja	150/520	28,8%
	nein	24/80	30,0%
Cotrimoxazol	ja	17/80	21,3%
	nein	157/520	30,2%
Amphotericin B p.o.	ja	163/570	28,6%
	nein	11/30	36,7%
Itraconazol	ja	35/121	28,9%
	nein	139/479	29,0%
Fluconazol	ja	89/324	27,5%
	nein	85/276	30,8%
Immunoglobuline	ja	93/294	31,6%
	nein	81/306	26,5%

Tabelle 11: Rate der dokumentierten Infektionen in verschiedenen Patientensubgruppen

Die in Tabelle 11 beschriebenen unabhängigen Variablen wurden jeweils einer univariaten Analyse hinsichtlich des Auftretens von dokumentierten Infektionen (abhängige Variable) unterzogen:

	<i>p</i> -Wert
Diagnose (Leukämie vs. Lymphom/Multiples Myelom vs. solider Tumor)	< 0,0005
Alter	< 0,0005
Geschlecht	0,015
Zeitpunkt der HDCT	0,926
Ganzkörperbestrahlung	0,526
CD34+-Zellzahl/kgKG	0,324
Positivpurging	0,047
Negativpurging	1,000
G-CSF-Dosis nach PBSCT	0,107
antimikrobielle Prophylaxe	
Chinolone	0,895
Cotrimoxazol	0,113
Amphotericin B p.o.	0,409
Itraconazol	1,000
Fluconazol	0,417
Immunoglobuline	0,177

Tabelle 12: Univariate Analyse der Risikofaktoren für dokumentierte Infektionen

Die Art der Grunderkrankung (die drei Untergruppen Leukämien vs. Lymphome/Multiples Myelom vs. solide Tumoren), das Alter, das Geschlecht und das Positivpurging stellten sich als Risikofaktoren heraus, die in der univariaten Analyse signifikant mit dem Auftreten von klinisch und/oder mikrobiologisch dokumentierten Infektionen in den ersten 30 Tagen nach Hochdosischemotherapie assoziiert waren.

Eine Multivarianzanalyse mit den Variablen aus den vorigen Tabellen wurde ebenfalls durchgeführt. Es ergaben sich folgende unabhängige Faktoren, die mit einem signifikant erhöhten Risiko der Entwicklung von dokumentierten Infektionen verknüpft waren:

- Art der Grunderkrankung (Leukämie vs. Lymphom/Multiples Myelom vs. solider Tumor) ($p = 0,0014$)
- Alter ($p = 0,0197$)
- CD34+-Zellzahl/kgKG ($p = 0,0455$)