

6 Zusammenfassung

Die myeloablative Hochdosischemotherapie mit nachfolgender autologer peripherer Stammzelltransplantation hat sich in den letzten zwei Jahrzehnten zu einem etablierten Therapieverfahren für maligne Erkrankungen entwickelt. Die Hauptindikationen für eine Hochdosischemotherapie sind maligne hämatologische Neoplasien (hauptsächlich Multiples Myelom, maligne Lymphome und akute Leukämien) und Rezidive von Keimzelltumoren. Durch die eingesetzten Chemotherapeutika in hoher Dosisintensität ergeben sich bei der Hochdosischemotherapie vor allem Komplikationen durch die hämatologische Toxizität, dabei stehen Infektionen aufgrund schwerer Neutropenie im Vordergrund. Ziel dieser retrospektiven Promotionsarbeit ist es, genauere Daten zu Fieberepisoden und Infektionen (klinisch oder mikrobiologisch dokumentiert) anhand einer großen Gruppe konsekutiv behandelter Patienten mit autologer peripherer Stammzelltransplantation zu erheben und mittels Multivarianzanalyse den Einfluss unabhängiger Parameter zu bestimmen.

Dazu wurden vor Ort in vier Kliniken (Universitätsklinikum Charité [Campus Charité-Mitte], Humaine-Klinikum Bad Saarow [seit 2006 Helios Klinikum Bad Saarow], Evangelisches Krankenhaus Essen-Werden und Städtische Kliniken Oldenburg) 490 Patienten mit insgesamt 600 konsekutiven Zyklen einer Hochdosischemotherapie mit anschließender autologer peripherer Stammzelltransplantation bis zum Tag 30 nach erfolgter Transplantation ausgewertet.

In 80,5% der Hochdosischemotherapiezyklen trat in der Phase der Neutropenie (≤ 1000 neutrophile Granulozyten/ μl) Fieber auf. Der Anteil an Fieber unklarer Genese (FUO) betrug 64,0% der Fälle mit neutropenischem Fieber. Eine Infektion konnte in 29,0% aller Hochdosischemotherapiezyklen klinisch und/oder mikrobiologisch nachgewiesen werden, klinisch gelang der Nachweis mindestens einer Infektion in 10,8% aller Zyklen (13,5% bei allen Zyklen mit Auftritt von neutropenischem Fieber) und mikrobiologisch konnte mindestens eine Infektion in 25,5% aller Zyklen (31,7% der Fälle mit neutropenischem Fieber) dokumentiert werden.

Die Rate dokumentierter Infektionen war bei Patienten mit Leukämien signifikant höher als bei Patienten mit Lymphomen bzw. Multiplem Myelom und bei diesen wiederum signifikant höher als bei Patienten mit soliden Tumoren ($p < 0,0005$). Dies galt sowohl für klinisch ($p < 0,0005$) wie auch mikrobiologisch dokumentierte Infektionen ($p = 0,003$).

Die Art der Grunderkrankung (Leukämien vs. Lymphome/Multiples Myelom vs. solide Tumoren), das Alter, das Geschlecht und das Positivpurgung 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 folgenden unabhängigen Variablen wurde ebenfalls durchgeführt: Grunderkrankung, Alter, Geschlecht, Zeitpunkt des Einsatzes der Hochdosischemotherapie innerhalb des Krankheitsverlaufs (Erstlinien- oder Rezidivtherapie), Ganzkörperbestrahlung, CD34+-Zellzahl/kgKG, Positiv- und Negativpurgung, applizierte G-CSF-Dosis nach Stammzelltransplantation und antimikrobielle Prophylaxe. Dabei ergaben sich erstmals Art der Grunderkrankung (Leukämie vs. Lymphom/Multiples Myelom vs. solider Tumor) ($p = 0,0014$), Alter ($p = 0,0197$) und CD34+-Zellzahl/kgKG ($p = 0,0455$) als unabhängige Faktoren, die mit einem signifikant erhöhten Risiko der Entwicklung dokumentierter Infektionen verknüpft waren.

Die infektiösen Komplikationen waren in der Regel gut zu beherrschen, was sich auch an der geringen Rate schwerer Infektionen, nichtbakterieller Infektionen und infektionsbedingter Todesfälle zeigte. Die Inzidenz febriler Neutropeniephasen ist hoch, dokumentierte Infektionen sind aber deutlich seltener. Für die meisten Patienten ist daher die Hochdosischemotherapie mit anschließender autologer Stammzelltransplantation heute als ein sicheres Verfahren anzusehen.

Die von vielen Zentren auch heute noch eingesetzten antimikrobiellen Prophylaxen hatten interessanterweise keinen signifikanten Einfluss auf die Infektionsraten.

Als wichtiges Ergebnis dieser Untersuchung konnten in der multivariaten Analyse drei unabhängige Risikofaktoren für klinisch oder mikrobiologisch dokumentierte Infektionen nach Hochdosischemotherapie identifiziert werden. Patienten mit diesen Risikofaktoren (Patienten mit Leukämien, erhöhtem Lebensalter oder vergleichsweise geringer CD34+-Stammzellmenge) könnten eventuell von einem modifizierten Infektionsmanagement profitieren. Für alle anderen Patienten wäre eine Reduktion bzw. Aufgabe der Prophylaxe, eine frühzeitige Entlassung in die ambulante Weiterbehandlung und ein nichtstationäres Management von neutropenischen Fieberepisoden denkbar. Die hier vorgelegten Daten bilden die Grundlage für zukünftige, prospektive randomisierte Studien.