

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

DISSERTATION

Häufigkeit und Charakteristika bakterieller und mykotischer Infektionen  
bei Patienten nach allogener Stammzelltransplantation

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät  
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Sophie Schubring-Giese

aus Kiel

Datum der Promotion: 12. September 2014





|  |           |
|--|-----------|
| bakterieller und invasiver mykotischer Infektionen ..... | 46        |
| 4.8. Überleben und Todesursachen .....                   | 47        |
| <b>5. Diskussion .....</b>                               | <b>49</b> |
| <b>Literaturverzeichnis .....</b>                        | <b>63</b> |
| <b>Abkürzungsverzeichnis .....</b>                       | <b>73</b> |
| <b>Eidesstattliche Versicherung .....</b>                | <b>75</b> |
| <b>Lebenslauf .....</b>                                  | <b>76</b> |
| <b>Danksagung .....</b>                                  | <b>77</b> |

## 1. Abstrakt

**Einleitung:** Die allogene Stammzelltransplantation ist eine etablierte Methode zur Therapie verschiedener maligner und nicht-maligner Erkrankungen. Bakterielle und mykotische Infektionen stellen eine häufige Komplikation mit hoher Morbidität und Mortalität dar. Ziel dieser Arbeit war es, Häufigkeiten und Charakteristika bakterieller und invasiver mykotischer Infektionen im ersten Jahr nach allogener Stammzelltransplantation sowie Risikofaktoren für ihr Auftreten zu ermitteln.

**Methodik:** Es wurden die Daten von 82 Patienten, die zwischen 2005 und 2008 wegen verschiedener hämatologischer Erkrankungen eine allogene Stammzelltransplantation in der Klinik mit Schwerpunkt Hämatologie, Onkologie der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin erhalten hatten, retrospektiv ausgewertet. Patientenalter und -geschlecht, Grunderkrankung, Geschlechterverhältnis Spender zu Empfänger, CMV-Serostatus, Spendertyp, Konditionierungsschema, Graft-versus-Host-Disease-Prophylaxe und *in vivo* T-Zell-Depletion wurden auf ihren Einfluß auf das Auftreten von Infektionen hin analysiert. Auch die Rekonstitutionskinetiken von IgG-Serumkonzentration, NK-Zellzahl, CD4<sup>+</sup> T-Zellzahl und CD8<sup>+</sup> T-Zellzahl sowie das Leukozyten- und Thrombozytenengraftment wurden auf mögliche Einflüsse auf das Auftreten von Infektionen hin untersucht. Weiterhin wurde die klinische Anwendbarkeit der EORTC-Klassifikation in ihrer revidierten Fassung von 2008 für Pilzinfektionen evaluiert.

**Ergebnisse:** 61 Patienten (74%) erkrankten an einer bakteriellen und/oder invasiven mykotischen Infektion. Insgesamt traten 75 bakterielle und 17 invasive mykotische Infektionen auf, davon 73% in den ersten hundert Tagen. Die häufigsten bakteriellen Erreger waren *Staphylococcus* spp. im grampositiven und *Escherichia coli* im gramnegativen Bereich. Häufigster Erreger invasiver Mykosen war *Aspergillus fumigatus*. Die häufigste bakterielle Infektion war die „blood stream infection“ (BSI) (53%), die häufigste mykotische die Pneumonie (88%). Von den invasiven Mykosen wurden nach EORTC-Klassifikation 2 (12%) als „proven“, 13 (76%) als „probable“ und 2 (12%) als „possible“ eingestuft. Vier der bakteriellen (5%) und 3 der invasiven mykotischen Infektionen (18%) führten zum Tod. 76% der invasiven Mykosen wurden mit Caspofungin und/oder Voriconazol behandelt. Es konnte kein signifikanter Risikofaktor für das Auftreten einer bakteriellen oder invasiven mykotischen Infektion im ersten Jahr nach allogener

Stammzelltransplantation ausgemacht werden. Auch beeinflusste das Auftreten einer bakteriellen oder invasiven mykotischen Infektion nicht signifikant das Überleben.

**Schlussfolgerungen:** Die Häufigkeiten bakterieller und invasiver mykotischer Infektionen waren vergleichbar mit denen anderer Publikationen. Die pilzspezifische Mortalität war geringfügig niedriger; dies hängt möglicherweise mit dem breiten Einsatz neuerer Antimykotika im untersuchten Kollektiv zusammen. Die Arbeit zeigt, dass Infektionen nach wie vor häufig sind und wesentlich zu Morbidität und Mortalität nach allogener Stammzelltransplantation beitragen, weshalb weitere Forschung für verbesserte Prophylaxe, frühzeitige Diagnostik und adäquate Therapie notwendig ist.

## Abstract

**Introduction:** Allogeneic haematopoietic stem cell transplantation (HSCT) is an established therapy for different malignant and non-malignant diseases. Bacterial and fungal infections are common complications with high morbidity and mortality. The purpose of this study was to determine the frequency, the characteristics and the risk factors of bacterial and invasive fungal infections during the first year after receiving allogeneic HSCT.

**Methods:** Data from 82 patients who underwent allogeneic HSCT for different haematological disorders (Charité University School of Medicine, Clinic for Haematology and Oncology, Berlin, Germany) between 2005 and 2008 were evaluated retrospectively. Patient characteristics such as age, recipient's sex, underlying disease, donor/recipient sex matching, CMV-serostatus, type of donor, conditioning regimen, GvHD-prophylaxis and *in vivo* T-cell-depletion were analysed as possible risk factors for bacterial and invasive fungal infections. Likewise, the reconstitution kinetics of NK cells, CD4<sup>+</sup> and CD8<sup>+</sup> T cells in addition to the IgG serum concentration were analysed. Finally the revised EORTC-classification (2008) for invasive fungal infections was assessed in clinical routine setting.

**Results:** 61 patients (74%) developed bacterial and/or invasive fungal infections. In total, 75 bacterial and 17 invasive fungal infections were documented, 73% of them occurred during the first hundred days after allogeneic HSCT. The most frequent grampositive pathogens were *Staphylococcus* spp., *Escherichia coli* prevailed among gramnegative bacteria. *Aspergillus fumigatus* was the most common pathogen causing invasive fungal infections. Blood stream infection accounted for most of the bacterial (53%) and pneumonia for most of the invasive fungal infections (88%). Two (12%) of the invasive fungal infections were classified as „proven“, 13 (76%) as „probable“ and 2 (12%) as „possible“ according to the EORTC-classification. Four of the bacterial (5%) and 3 of the invasive fungal infections (18%) were fatal. 76% of the invasive fungal infections were treated with caspofungin and/or voriconazole. No significant risk factor for the occurrence of bacterial or invasive fungal infections during the first year after allogeneic HSCT was identified. Furthermore, the occurrence of bacterial or invasive fungal infections did not have any significant impact on the patients' survival.

**Conclusions:** The incidences of bacterial and invasive fungal infections were comparable to published data. Fungal-related mortality was slightly lower than previously reported, possibly due to the application of newer antimycotic drugs in the analysed population. This study shows that infectious complications are still frequent and account for high morbidity and mortality after allogeneic HSCT, therefore further research to improve prophylaxis, diagnosis and therapy is necessary.

## 2. Einleitung

Die Transplantation hämatopoetischer Stammzellen gehört heutzutage zur Standardtherapie verschiedener maligner, meist hämatologischer, Erkrankungen und wird weltweit ca. 50.000mal jährlich durchgeführt (1, 2). Hierbei wird zwischen autologer und allogener Stammzelltransplantation unterschieden: Bei der autologen Stammzelltransplantation werden dem Patienten eigene Stammzellen, bei der allogenen die eines fremden Menschen verabreicht. Die Stammzelltransplantation ist nach wie vor mit schwerwiegenden Komplikationen verbunden, die insbesondere bei der allogenen Stammzelltransplantation zu einer relativ hohen therapie-assoziierten Morbidität und Mortalität (im Bereich von 10-30%) führen (3-7). Da sie jedoch für viele Patienten die einzige kurative Therapieoption darstellt, muss einer der Schwerpunkte der heutigen Forschung darauf liegen, Komplikationen bestmöglich zu vermeiden, so frühzeitig wie möglich zu erkennen und die Möglichkeiten der Therapie eingetretener Komplikationen zu verbessern. Diese Arbeit beschäftigt sich insbesondere mit dem im Vergleich zu anderen Therapieverfahren (wie z.B. konventioneller Chemotherapie oder autologer Stammzelltransplantation) erhöhten Infektionsrisiko nach einer allogenen Stammzelltransplantation und stellt die Häufigkeit und das Spektrum bakterieller und mykotischer Erreger und der durch sie hervorgerufenen Infektionen dar. Sie untersucht dabei außerdem den Zusammenhang zwischen dem Auftreten sowohl bakterieller als auch mykotischer Infektionen und bestimmten Patientencharakteristika (z.B. Alter, Geschlecht, Grunderkrankung) und evaluiert den Einfluss der Infektionen auf das Überleben der Patienten.

### 2.1. Definition der allogenen Stammzelltransplantation

Unter einer allogenen Stammzelltransplantation (engl. „stem cell transplantation – SCT“) versteht man die Übertragung hämatopoetischer Stammzellen (engl. „haematopoietic stem cells – HSC“) von einem Spender auf einen Empfänger, der nicht der Spender ist, aber derselben Spezies angehört. Dem gegenüber steht die autologe Stammzelltransplantation, bei der der Spender auch der Empfänger ist: Dem Patienten

werden vor einer Hochdosis-Chemotherapie eigene Stammzellen entnommen und anschließend zur schnelleren Regenerierung des Knochenmarks reinfundiert.

HSC besitzen als „Urzellen“ aller Blutzellen besondere Eigenschaften: Sie behalten lebenslang die Fähigkeit zur Selbsterneuerung bei, denn nach der Teilung verbleibt eine Tochterzelle stets im Stammzellvorrat, und sie sind pluripotent, d.h., ihre Tochterzellen können unterschiedliche Differenzierungswege einschlagen (8-10). Für eine erfolgreiche Transplantation sind außerdem die Tatsachen von Bedeutung, dass HSC nach intravenöser Gabe in das Knochenmark migrieren, wo sie sich niederlassen und proliferieren (11) und dass sie auch nach längerer Kryokonservierung lebensfähig bleiben (12). Somit ist es möglich, einem Menschen, der kein eigenes funktionsfähiges Knochenmark mehr besitzt, HSC eines anderen Menschen zu infundieren; diese migrieren in sein Knochenmark, besetzen dort spezifische „Nischen“, proliferieren und differenzieren, sodass erneut eine effektive Blutbildung stattfindet.

Therapeutisch wird bei malignen hämatologischen Erkrankungen neben der Zytotoxizität der Konditionierung (z.B. Chemotherapie und/oder Bestrahlung) die immunologisch vermittelte Reaktion des Spendertransplantats im Empfänger, der sogenannte *Graft-versus-Tumor-Effekt*, genutzt (13). Dieser Effekt ist insbesondere bei den sogenannten „reduced-intensity-conditioning (RIC)“-Protokollen (s. Abschnitt 2.3.) von wesentlicher Bedeutung für den Behandlungserfolg.

## 2.2. Indikationen für die allogene Stammzelltransplantation

Schon in den fünfziger Jahren wurde Patienten mit Leukämien oder schweren Anämien Knochenmark übertragen. Nach einem Unfall im Forschungsreaktor Vinca, Jugoslawien, im Jahr 1958, wurden die überlebenden, lebensgefährlich verstrahlten Mitarbeiter mit einer SCT behandelt; zwar wurde das Transplantat bei allen abgestoßen, doch überbrückte es für die Patienten die Zeit der Aplasie bis zur Erholung der eigenen Blutbildung (14).

Mittlerweile wird die allogene Transplantation hämatopoetischer Stammzellen (engl. „haematopoietic stem cell transplantation – HSCT“) zur Behandlung einer Reihe maligner und nicht-maligner Erkrankungen eingesetzt und stellt einen Therapieansatz mit hohem kurativen Potenzial dar (4).

Die weltweit häufigsten Indikationen für eine allogene HSCT sind nach wie vor hämatologische Neoplasien, v.a. die akute myeloische Leukämie (AML) und die akute lymphatische Leukämie (ALL) (15). Weitere Indikationen bei malignen hämatologischen Erkrankungen sind das myelodysplastische Syndrom (MDS), das myeloproliferative Syndrom (MPS), die chronische myeloische Leukämie (CML), das Non-Hodgkin-Lymphom (NHL), das Multiple Myelom (MM), andere Leukämieformen und das Hodgkin-Lymphom (15). Häufige Indikationen für die autologe SCT sind das MM und die Rezidivbehandlung maligner Lymphome (Hodgkin-Lymphom und NHL) (4, 15, 16).

Da in den letzten Jahren bedeutende Fortschritte in der supportiven Therapie der HSCT-assoziierten Komplikationen sowie in deren Vermeidung durch antimikrobielle Prophylaxe verzeichnet werden konnten, sanken Morbidität und Mortalität (17). Deshalb werden zunehmend auch seltene gutartige und kongenitale Erkrankungen des Knochenmarks und des Immunsystems sowie angeborene Stoffwechselstörungen mit einer HSCT behandelt.

In der Therapie von Autoimmunerkrankungen werden vor allem die autologe HSCT, in einzelnen Fällen aber auch die allogene HSCT eingesetzt, wobei die in der Regel höhere Morbidität und Mortalität des allogenen Verfahrens zu beachten ist. Dieses Vorgehen beruht u.a. auf der theoretischen Annahme, das Immunsystem des Patienten durch die HSCT sozusagen neu zu starten, um den autoaggressiven Prozess zu stoppen (18). Die Ergebnisse sind jedoch unterschiedlich: Durch eine autologe HSCT kann der Verlauf einer Autoimmunerkrankung verzögert werden (19). Andererseits wird von Patienten berichtet, die nach allogener HSCT einen kompletten hämatopoetischen Spender-Empfänger-Chimärismus erreichten, bei denen der Autoimmunprozess aber trotzdem wieder auftrat (19). Die HSCT wurde bislang bei Autoimmunerkrankungen wie rheumatoider Arthritis, systemischem Lupus erythematodes, multipler Sklerose, Sklerodermie, Morbus Crohn, Immunzytopenien und anderen eingesetzt (16, 18).

Mit abnehmender Morbidität und Mortalität wurde die Indikationsstellung zur HSCT auch auf gutartige hämatologische Erkrankungen wie Hämoglobinopathien ausgeweitet. Für Patienten mit Sichelzellanämie ist die allogene HSCT die einzige kurative Therapie, jedoch nach wie vor nur für besonders schwere Verläufe vorgesehen (20, 21). Die Ergebnisse sind mit Blick auf die Grunderkrankung erfreulich, bei den oft noch pädiatrischen Patienten werden aber Nebenwirkungen der myeloablativen Therapie auf Wachstum und Reifung beobachtet, die nicht zu vernachlässigen sind (21). Für den Einsatz der allogenen HSCT in der Therapie der Beta-Thalassämia major gilt ähnliches (21).

Seit den 80er Jahren wird die HSCT auch in der Therapie solider Tumoren eingesetzt (14). Zwischen 1991 und 2002 wurden in Europa über 27.000 Fälle solider Tumoren mit einer HSCT behandelt, davon handelte es sich in 98% der Fälle um autologe, bei 2% um allogene HSCT (15). Unter den behandelten Tumoren fanden sich u.a. Neuroblastome, Gliome, Weichteilsarkome, Keimzelltumore, Mammakarzinome, Ewing-Sarkome, Lungenkarzinome, Melanome, Ovarialkarzinome und Nierenzellkarzinome. Die heutige Datenlage zeigt, dass eine autologe HSCT nach Hochdosis-Chemotherapie beim metastasierten Ewing-Sarkom das Überleben verlängern kann, wenn vorher eine komplette Remission erreicht werden konnte; auch können Patienten mit rezidiviertem Ewing-Sarkom von einer Hochdosis-Chemotherapie mit folgender autologer HSCT profitieren (22). Außer beim Ewing-Sarkom wird europaweit eine autologe HSCT auch beim Neuroblastom und bei Keimzelltumoren eingesetzt, wobei gerade bei Keimzelltumoren mit ungünstigen Prognosefaktoren über erfreuliche Ergebnisse berichtet wird (23, 24). Um den Nutzen der Stammzelltransplantation für andere Tumor-Entitäten beurteilen zu können, werden noch weitere randomisierte Studien benötigt (15).

### 2.3. Durchführung der allogenen Stammzelltransplantation

Hauptkriterium bei der Spendersuche ist die HLA-Kompatibilität (HLA: engl. für „human leukocyte antigen“). Dabei wird ein HLA-kompatibler Familienspender meist einem HLA-kompatiblen Fremdspender vorgezogen. In einigen Fällen kann, bei eindeutiger Indikation und wenn kein HLA-kompatibler Spender gefunden werden kann, eine Transplantation auch mit der Spende eines nur HLA-teilkompatiblen Familienmitglieds oder eine Transplantation unter Verwendung von Nabelschnurblut durchgeführt werden (25).

Hämatopoetische Stammzellen können in Allgemeinanästhesie durch mehrfache Aspiration aus dem Knochenmark des Spenders gewonnen werden oder durch Apherese aus dem peripheren Blut nach Mobilisation der Stammzellen durch Granulozyten-Kolonie stimulierenden Faktor (engl. „Granulocyte-Colony Stimulating Factor – G-CSF“). Sie werden dann entweder frisch oder nach Kryokonservierung dem Empfänger intravenös verabreicht (26). Die Transplantation von Stammzellen aus dem peripheren Blut (engl. „peripheral blood stem cells transplantation – PBSCT“) hat den Vorteil, dass für die Stammzellgewinnung keine Allgemeinanästhesie des Spenders nötig ist und dass das Transplantat im Knochenmark des Empfängers durchschnittlich schneller anwächst

(sog. „Engraftment“) als das nach einer Transplantation von Stammzellen aus dem Knochenmark (engl. „bone marrow transplantation – BMT“) der Fall ist (27). Im Gegensatz zur BMT enthält die PBSCT einen wesentlich höheren Anteil an T-Lymphozyten. Dies könnte der Grund sein für die erhöhte Inzidenz der chronischen Graft-versus-Host-Disease (GvHD, s. Abschnitt 2.4.) bei Empfängern peripherer Stammzellen gegenüber Empfängern von Stammzellen aus dem Knochenmark, die in manchen Studien gezeigt wurde (27).

Der Patient erhält vor der Transplantation eine Konditionierungstherapie. Bei jüngeren Patienten ohne wesentliche Komorbiditäten ist die Konditionierung in der Regel myeloablativ mit dem Ziel, möglichst alle malignen Zellen im Knochenmark zu zerstören (Eradikation) und Platz für die anschließend infundierten Stammzellen zu schaffen (Myeloablation). Gleichzeitig soll die Abstoßung des Transplantats verhindert werden (Immunsuppression). Hierzu wird eine Hochdosis-Chemotherapie oder eine Radiochemotherapie durchgeführt, zusätzlich können zur *in vivo* T-Zell-Depletion Anti-Thymozyten-Antikörper verabreicht werden (26). Seit den späten 90er Jahren wurden intensitäts- bzw. toxizitätsreduzierte, nicht-myeloablative Konditionierungsschemata entwickelt, die weniger toxisch sind und somit weniger Nebenwirkungen verursachen. Ihr Ziel ist die Immunsuppression des Empfängers, sodass das Transplantat anwachsen und ein Graft-versus-Tumor-Effekt einsetzen kann. Dieses sogenannte „reduced intensity conditioning (RIC)“ macht die HSCT auch für ältere oder Patienten mit Komorbiditäten anwendbar (14).

Zur Prophylaxe einer GvHD wird häufig bereits am Tag vor der Transplantation mit einer immunsuppressiven Therapie (z.B. mit Methotrexat und Ciclosporin A) begonnen (25).

Nach einer Zeit ausgeprägter Myelosuppression mit Aplasie, die meist zwischen 7 und 25 Tagen andauert, setzt nach erfolgreichem Anwachsen des Transplantats die Regeneration des Knochenmarks mit der erneuten Bildung von Leukozyten, Thrombozyten und Erythrozyten ein (Engraftment). Das bedeutet, die Zellen des blutbildenden Systems und des Immunsystems werden durch die Stammzellen des Spenders gebildet und weisen dessen genetische Eigenschaften auf, wohingegen Zellen der übrigen Organsysteme (z.B. Gastrointestinaltrakt, Haut) nach wie vor die genetischen Eigenschaften des Empfängers zeigen. Dieser Zustand wird als Chimärismus bezeichnet. Während der Zeit der Knochenmarksregeneration ist die Vermeidung von Infektionen, z.B. durch antimikrobielle Prophylaxe, für den Erfolg der Therapie entscheidend.

## 2.4. Komplikationen nach allogener Stammzelltransplantation

Bereits die Konditionierung kann mit hoher Organtoxizität behaftet sein und zu Schäden an Leber, Nieren, Herz und Lunge führen. Z.B. kann die Gabe von Zytostatika, die hepatisch metabolisiert werden, durch subendotheliale Fibrinablagerungen zum nicht-thrombotischen Verschluss kleiner intrahepatischer Venen führen, wodurch es zur Nekrose zentrilobulärer Hepatozyten mit subakutem Leberversagen und einem „Capillary-leakage-syndrom“ kommt. Dieses Krankheitsbild wird als „Sinusoidal obstruction syndrome“ (SOS; früher: „Veno-occlusive disease – VOD“) bezeichnet und hat eine schlechte Prognose (28, 29).

Zu den häufigsten Komplikationen und Ursachen für Morbidität und Mortalität nach allogener HSCT gehören Infektionen (30). Das Maß der Infektanfälligkeit wird von unterschiedlichen Faktoren beeinflusst, wobei die Immundysfunktion eine wesentliche Rolle spielt.

Die Zeit nach der Transplantation kann in drei Phasen eingeteilt werden: in die Phase der schweren Leukopenie (sog. Präengraftment, bis d+29 (d+x: Tag x nach HSCT)), in die frühe Phase nach erfolgreichem Engraftment (sog. frühes Postengraftment, d+30 bis d+99) und in die späte Phase ab d+100. Jede Phase weist oft charakteristische Infektionen auf. In der Präengraftment-Phase führen die schwere Neutropenie und eine zeitlich verlängerte Dysfunktion von T- und B-Lymphozyten häufig dazu, dass sich keine antigenspezifischen Reaktionen entwickeln können und die Patienten besonders anfällig für opportunistische Infektionen sind (7). Etwa 80-90% der Patienten entwickeln in der Zeit der Aplasie Fieber, das zwar auch durch das Anwachsen des Transplantats hervorgerufen werden kann, jedoch oft auf eine Infektion hinweist (25). Abgesehen vom Immundefekt bilden die nach der Konditionierung geschädigten Schleimhautbarrieren und die häufig benötigten intravenösen Verweilkatheter typische Eintrittspforten für Erreger (7). Typische Infektionserreger während dieser Phase sind grampositive Bakterien wie z.B. Enterokokken und Staphylokokken, es können aber auch gramnegative Bakterien (z.B. *Escherichia coli*) nachgewiesen werden, die über die geschädigte mukosale Barriere des Gastrointestinaltrakts eintreten. Auch Pilzinfektionen spielen in dieser Zeit eine Rolle, hier sind als typische Erreger *Candida* spp. und *Aspergillus* spp. zu nennen (25, 31).

Nach dem Engraftment (Postengraftment-Phase) müssen sich auch nach Regeneration der Granulozyten antigenspezifische Reaktionen der B- und T-Lymphozyten erst noch

entwickeln, sodass die Patienten weiterhin anfällig für opportunistische Infektionen sind. In dieser Phase kann insbesondere das Auftreten einer akuten GvHD (s.u.) die Entwicklung eines spezifischen Immunschutzes hemmen; zusätzlich beeinflussen virale Infektionen die immunologische Rekonstitution (5). Häufige virale Erreger sind in der Postengraftment-Phase das *Cytomegalievirus (CMV)*, Adenoviren, das *Epstein-Barr-Virus (EBV)* und das *humane Herpesvirus Typ 6 (HHV6)* (25).

Im späteren Verlauf (ab d+100 nach HSCT) ist die Manifestation einer chronischen GvHD (s.u.) ein hoher Risikofaktor für das Auftreten von Infektionen. Auch wenn die Pathophysiologie der chronischen GvHD noch nicht völlig verstanden ist, beobachtet man eine starke Immunsuppression bei diesen Patienten. Häufig kommt es zu einer funktionellen Asplenie, die den Organismus vor allem für bekapselte Bakterien (z.B. Pneumokokken) anfällig macht; ebenso besteht weiterhin ein Risiko für invasive Mykosen wie z.B. pulmonale Aspergillose oder Zygomycose sowie für Infektionen durch *Pneumocystis jirovecii* (5). Auch virale Infektionen wie die durch das *JC-Virus* verursachte progressive multifokale Leukenzephalopathie (PML) müssen in dieser Phase in Betracht gezogen werden (32). Dementsprechend muss bei Patienten nach HSCT eine risikoadaptierte antimikrobielle Prophylaxe und engmaschige Überwachung durchgeführt werden, die neben allgemeinen hygienischen Maßnahmen und regelmäßiger klinischer Untersuchung die Gabe von Antibiotika, Antimykotika und Virustatika umfasst.

Wenn transplantierte T-Lymphozyten gegen Antigene des Wirtes reagieren, kann eine GvHD auftreten. Dies kann trotz immunsuppressiver Prophylaxe und getesteter HLA-Übereinstimmung der Fall sein; hier spielen die sog. „minor histocompatibility antigens“ eine Rolle (13). Die Inzidenz der GvHD liegt bei HLA-identen Familienspendern immerhin bei bis zu 60%, in 40-60% der Fälle muss eine zusätzliche Therapie eingeleitet werden (25). Nach ihrem zeitlichen Auftreten wird die GvHD in akut und chronisch eingeteilt. Die akute GvHD manifestiert sich innerhalb der ersten 100 Tage nach Transplantation und betrifft vorwiegend die Haut, den Gastrointestinaltrakt und die Leber. Typische Symptome sind Dermatitis (u.a. mit kutaner Blasenbildung), abdominelle Krämpfe mit oder ohne Diarrhoe, Übelkeit und Erbrechen sowie eine Hepatitis mit Anstieg von Bilirubin und/oder Transaminasen (33). Symptome einer akuten GvHD können sich bei Patienten, die nicht-myeloablativ konditioniert wurden, auch noch nach d+100 entwickeln (13). Abhängig vom Ausprägungsgrad und der Anzahl der betroffenen Organe (Haut, Gastrointestinaltrakt, Leber) wird die akute GvHD in vier Schweregrade (I-IV) unterteilt. Bei ca. 35-50% der Empfänger einer allogenen HSCT tritt eine akute GvHD im Stadium

II-IV auf (33). Cahn *et al.* zeigten in einer Studie mit 443 Patienten eine zunehmende Mortalität mit höherem Stadium der akuten GvHD. Die Autoren stellten ein Langzeitüberleben (länger als vier Jahre) für Patienten mit einer akuten GvHD im Stadium I-II von über 80%, im Stadium III von ca. 30% und im Stadium IV von unter 5% fest (34).

Die chronische GvHD entwickelt sich nach d+100 und ist häufig durch ein Sicca-Syndrom sowie lichenoiden und sklerodermatösen Hautveränderungen gekennzeichnet, auch eine Bronchiolitis obliterans kann auftreten (5, 25). Hierbei zeigt die begrenzte (engl. „limited“) chronische GvHD auch ohne Behandlung einen gutartigen Verlauf, während das Auftreten einer ausgedehnten (engl. „extensive“) chronischen GvHD eine längerfristige medikamentöse Behandlung erfordert (13). Die Mortalität der GvHD insgesamt wird auf bis zu 50% geschätzt (6). Untersuchungen zeigten jedoch neben der hohen Morbidität und Mortalität, dass sich mit dem Auftreten einer chronischen GvHD das Rezidivrisiko der Grunderkrankung verringert (13). Crawley *et al.* konnten beobachten, dass sowohl das Gesamtüberleben als auch das rezidivfreie Überleben bei Patienten mit chronischer GvHD gegenüber Patienten ohne chronische GvHD signifikant verlängert ist; die Patienten mit begrenzter chronischer GvHD zeigten außerdem einen Überlebensvorteil gegenüber denen mit ausgedehnter chronischer GvHD (35).

Eine weitere schwerwiegende Komplikation der allogenen HSCT, wie jeder Transplantation, ist die Entwicklung von Zweitneoplasien. Das Risiko hierfür ist besonders dann erhöht, wenn der Patient eine chronische GvHD entwickelt, die eine längere Immunsuppression nötig macht (36). Besonders häufig treten Tumore der Haut und Schleimhäute wie Plattenepithelkarzinome oder Melanome auf (36). Weiterhin werden die EBV-assoziierte Posttransplantationslymphoproliferation (engl. „Post-Trans-plant Lymphoproliferative Disorder – PTLD“), Sekundär-MDS, Sekundär-Leukämien sowie solide Tumoren der Leber, des Zentralnervensystems, der Schilddrüse, des Knochens und Bindegewebes, der Lunge und der Brust als Zweitneoplasien beschrieben (4, 5).

Ein Rezidiv, das in 20-70% der Fälle auftritt, ist eine wesentliche Ursache für ein Therapieversagen nach HSCT; das Risiko hierfür hängt neben dem Vorhandensein einer chronischen GvHD auch von der Grunderkrankung und vom Krankheitsstadium zum Zeitpunkt der Transplantation ab (37). Die Therapieoptionen sind dann häufig begrenzt; in Betracht kommen in diesen Situationen z.B. die Infusion von Spender-Lymphozyten (sog. Donor-Lymphozyten-Infusion – DLI), eine Chemotherapie, eine erneute HSCT oder andere immunmodulatorische Ansätze wie beispielsweise die Reduktion der Immunsuppression.

## 2.5. Fragestellung

In der vorliegenden Arbeit werden Häufigkeit und Charakteristika bakterieller und invasiver mykotischer Infektionen im ersten Jahr nach allogener HSCT untersucht. Der Schwerpunkt liegt hierbei auf der Erfassung und Darstellung des Erregerspektrums sowie der durch die jeweiligen Bakterien und Pilze verursachten Erkrankungen.

Weiterhin wird untersucht, welchen Einfluss bestimmte Patienten- und Transplantationscharakteristika auf das Auftreten von Infektionen haben und wie sich das Auftreten von Infektionen auf das Überleben der Patienten auswirkt. Auch ein möglicher Einfluss der Kinetik der Immunrekonstitution auf das Infektionsrisiko wird bestimmt.

### 3. Methoden

#### 3.1. Konzeption und Ziele der Untersuchung

Bei vorliegender Untersuchung handelt es sich um eine unizentrische, retrospektive Datenanalyse. Erhoben wurden Daten von insgesamt 82 Patienten, die im Zeitraum von Juli 2005 bis April 2008 in der Medizinischen Klinik mit Schwerpunkt Hämatologie, Onkologie der Charité – Universitätsmedizin Berlin eine allogene HSCT erhalten haben.

Es wurde untersucht, welche durch Bakterien und Pilze verursachten Infektionen im ersten Jahr nach Erhalt einer allogenen HSCT auftreten, wie sich das Erregerspektrum zusammensetzt und wie sich bestimmte Faktoren wie z.B. Patientencharakteristika oder Immunparameter auf das Risiko auswirken, innerhalb dieses Jahres eine bakterielle Infektion oder eine invasive Mykose zu erleiden. Ein weiteres Ziel war es, den Zusammenhang zwischen Auftreten von Infektionen und dem Überleben der Patienten zu beleuchten.

Außerdem wurden Charakteristika invasiver mykotischer Infektionen (mikrobiologische Befunde, radiologische Kriterien) unter Berücksichtigung der „European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC)“-Klassifikation für invasive mykotische Infektionen in ihrer revidierten Fassung von 2008 (38) im Detail evaluiert, um Rückschlüsse auf die klinische Anwendbarkeit dieser Klassifikation zu ziehen.

#### 3.2. Datenerhebung

Soweit möglich, wurden die Daten des ersten Jahres nach Erhalt der allogenen HSCT ermittelt, wobei zur Zeit des Stichtages der Datenerhebung bei fünf Patienten d+365 noch nicht erreicht war (zur Beschreibung der Daten s. Abschnitt 3.3.). Folgende Endpunkte für die Datenerfassung wurden festgelegt:

- Ablauf des Beobachtungsjahres, d.h. der Patient konnte bis d+365 beobachtet werden,
- Tod des Patienten,
- fulminantes Rezidiv/Progress der Grunderkrankung oder

- letzter Beobachtungszeitpunkt vor d+365.

Als fulminantes Rezidiv bzw. Progress wurde die erneute Manifestation der Grunderkrankung definiert, welche entweder eine weitere Chemotherapie oder eine erneute allogene HSCT notwendig machte oder in weniger als drei Monaten zum Tod des Patienten führte. Um einen Einfluss der Grunderkrankung auf die Rekonstitutionskinetiken und deren Zusammenhang mit dem Auftreten von Infektionen auszuschließen, wurde ein fulminantes Rezidiv bzw. ein Progress als Endpunkt definiert. Demgegenüber wurden eine Anpassung der immunsuppressiven Therapie oder die Gabe von DLI nicht als fulminantes Rezidiv gewertet und führten deshalb nicht zu einer vorzeitigen Beendigung der Patientenbeobachtung.

Zur Auswertung wurden die Krankenakten der stationären Aufenthalte und der hämatologischen Ambulanz des Campus Benjamin Franklin herangezogen, zusätzlich wurde über das Intranet der Charité auf Daten wie Laborparameter und auf radiologische Aufnahmen zurückgegriffen. Zur Dokumentation wurden für jeden Patienten Erfassungsbögen erstellt und die Daten in eine elektronische Tabelle eingegeben.

Die erhobenen Daten wurden in drei Kategorien eingeteilt: Patienten- und Transplantationscharakteristika, Immunparameter und infektiologische Daten. Die infektiologischen Daten wurden durchgehend ab dem Tag der Transplantation bis zum jeweiligen Endpunkt erhoben. Im Rahmen des Immunmonitoring wurde den Patienten ab dem Tag der allogenen HSCT (d0) in Abständen von jeweils dreißig Tagen (also d+30, d+60, d+90 usw.) Blut abgenommen. Da im ambulanten Bereich die Blutabnahme am exakten Tag aus organisatorischen Gründen nicht immer möglich war, wurden auch Laborwerte in die Datei aufgenommen, die bis zu 15 Tagen vor oder nach dem definierten Zeitpunkt bestimmt worden waren.

Die CT-Thorax-Aufnahmen, die in der Regel bei klinischem Verdacht auf eine (Pilz-) Pneumonie angefertigt wurden, wurden in Zusammenarbeit mit den Kollegen der Klinik und Hochschulambulanz für Radiologie der Charité, Campus Benjamin Franklin, reevaluiert; hierbei lag der Fokus auf den von der EORTC-Klassifikation für invasive Mykosen geforderten radiologischen Merkmalen (38).

### 3.3. Datenkategorien

#### A. Patienten- und Transplantationscharakteristika

Erfasst wurden neben dem Geschlecht des Empfängers dessen Grunderkrankung, die die Indikation zur HSCT gab, das Datum der Transplantation und das Alter des Empfängers zum Zeitpunkt der Transplantation. Erhoben wurden des Weiteren: Geschlecht des Spenders, Spendertyp (verwandt oder fremd) und die HLA-Kompatibilität mit dem Empfänger, die voll (engl. „matched“) oder partiell (engl. „mismatched“) sein kann. Außerdem wurde der CMV-Serostatus dokumentiert. Hierfür wurde vor der HSCT bei Empfänger und Spender bestimmt, ob Antikörper der Klasse IgG gegen CMV im Blut vorhanden waren. Weiterhin wurde festgehalten, ob der Empfänger vor der Transplantation bereits eine Therapie der Grunderkrankung erhalten hatte. Dokumentiert wurde das Schema der Konditionierung und ob Antikörper zur *in vivo* T-Zell-Depletion (z.B. Antithymozytenglobulin) verabreicht worden waren. Bei der Konditionierung wurde zwischen konventionellen myeloablativen und intensitäts- bzw. toxizitätsreduzierten Protokollen unterschieden. Unter den Begriff „myeloablativ“ fallen hier die konventionellen Schemata aus Cyclophosphamid und Busulphan bzw. Cyclophosphamid und Ganzkörperbestrahlung. Festgehalten wurde auch die Anzahl CD34<sup>+</sup> Progenitorzellen, die der Empfänger mit dem Transplantat erhielt, sowie die Medikation zur Prophylaxe einer GvHD.

Als Tag des Leukozyten-Engraftment wurde der erste von drei aufeinander folgenden Tagen nach Durchführung der allogenen HSCT festgelegt, an denen die Anzahl der Leukozyten größer oder gleich eins pro Nanoliter war. Das leukozytäre Engraftment wird zwar in der Literatur häufig durch die Zahl der Neutrophilen Granulozyten definiert (erster von drei aufeinander folgenden Tagen, an denen die Anzahl der Neutrophilen Granulozyten größer oder gleich 0,5 pro Nanoliter ist) (39), allerdings werden in vielen Kliniklaboren (u.a. auch im Kliniklabor der Charité-Universitätsmedizin Berlin zum Zeitpunkt der Datenerhebung) keine Differentialblutbilder bei einer Leukozytenanzahl von unter eins pro Nanoliter angefertigt. Aus der klinischen Praxis wissen wir, dass bei Patienten nach allogener Stammzelltransplantation das neutrophile Engraftment sehr gut mit dem Engraftment der Gesamtleukozyten korreliert. Dementsprechend beziehen sich auch andere publizierte wissenschaftliche Arbeiten auf

das Engraftment der Gesamtleukozyten und nicht auf das der Neutrophilen Granulozyten (40).

Als Tag des Thrombozyten-Engraftment wurde festgelegt der erste von drei aufeinander folgenden Tagen nach Durchführung der allogenen HSCT, an denen die Anzahl der Thrombozyten größer oder gleich 20 pro Nanoliter war, vorausgesetzt, dass dem Patienten in dieser Zeit keine Thrombozytenkonzentrate transfundiert worden waren (analog zu Iravani *et al.* (39)).

## B. Immunmonitoring

Für das Immunmonitoring wurden, wie oben beschrieben, regelmäßig alle dreißig Tage folgende Laborparameter aus dem Blut der Patienten bestimmt: IgG-Serumkonzentration, Anzahl der CD8<sup>+</sup> T-Lymphozyten, Anzahl der CD4<sup>+</sup> T-Lymphozyten und Anzahl der natürlichen Killerzellen (NK-Zellen; CD3<sup>-</sup>CD16<sup>+</sup>CD56<sup>+</sup>). Die Zellzahlen wurden mittels Durchflusszytometrie bestimmt (Cell Quest, Becton-Dickinson, Heidelberg), die IgG-Serumkonzentrationen photometrisch (Cobas, Roche Diagnostics GmbH, Mannheim).

## C. Infektiologische Parameter

Von jedem Patienten wurde erfasst, welche Antibiotika, Virustatika und Antimykotika er prophylaktisch vor Durchführung der allogenen HSCT erhalten hatte; ebenso wurde festgehalten, ob der Patient in den drei Monaten vor Erhalt der allogenen HSCT Infektionen durchgemacht hatte.

Trat im Beobachtungszeitraum eine bakterielle oder mykotische Infektion auf, wurden neben dem Zeitpunkt nach allogener HSCT das betroffene Organ bzw. Organsystem, die durchgeführte Diagnostik zum Erregernachweis, der Erreger, die Medikation und der Verlauf (Ausheilung oder Tod) dokumentiert. Unterschieden wurde zwischen Infektionen, bei denen ein Erregernachweis aus Körpersekreten (Blut, Urin, Bronchialsekret, Wundsekret) gelang (engl. „microbiologically defined infection – MDI“) und solchen, die sich ausschließlich klinisch manifestierten und bei denen kein

Erreger isoliert werden konnte (engl. „clinically defined infection – CDI“) (analog zu Shamsi *et al.* (41)).

Bei Nachweis eines bakteriellen Erregers in der Blutbahn wurde die Definition der „Centers for Disease Control and Prevention (CDC)“ für eine Infektion der Blutbahn, (engl. „blood stream infection – BSI“), angewandt (42). Hierbei muss für eine primäre BSI ein pathogener Erreger in mindestens einer Blutkultur nachgewiesen werden; eine primäre Infektionsquelle kann nicht ausgemacht werden. BSI mit nachweisbarer Infektionsquelle werden als solche aufgeführt (z.B. vom Urogenitaltrakt ausgehend). Beim Nachweis fakultativ pathogener Keime wie z.B. *Staphylococcus epidermidis* – welche häufig eine Verunreinigung durch die Hautflora darstellen – muss der Keim in mindestens zwei Blutkulturen, abgenommen an unterschiedlichen Punktionsstellen, wachsen; oder der Keim muss in einer Blutkultur nachgewiesen werden, der Patient einen intravenösen Zugang haben und eine geeignete antimikrobielle Therapie erhalten. Zusätzlich muss eines der folgenden klinischen Symptome vorliegen: Fieber, Schüttelfrost oder Hypotonie (42).

Katheterassoziierte Infektionen wurden nach den Definitionen der „Arbeitsgemeinschaft Infektionen in der Hämatologie und Onkologie (AGIHO)“ der „Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO)“ bzw. in Anlehnung an internationale Empfehlungen klassifiziert (43). Hiernach wird zwischen Katheterkolonisation, lokaler Katheterinfektion und katheterassoziiertes BSI unterschieden. Die katheterassoziierten BSI wiederum werden in drei Gruppen eingeteilt: möglich („possible“), wahrscheinlich („probable“) und gesichert („definite“) (43). Die genauen Kriterien sind in Tabelle 1 aufgeführt.

Tabelle 1: Kriterien zur Definition katheterassoziierter BSI

| Diagnose                               | Hauptkriterium  | Zusatzkriterium  |
|--|---|--|
| Gesicherte katheterassozierte BSI      | Nachweis desselben Keims in BK* aus peripherer Vene und an Katheterspitze<br>Nachweis desselben Keims in BK aus Katheter und in BK aus peripherer Vene  | ± gleiches Antibiogramm<br>+ Keimzahlverhältnis BK Katheter/BK peripher $\geq 3:1$   |
| Wahrscheinliche katheterassozierte BSI | Nachweis desselben Keims in BK aus Katheter und/oder in BK aus peripherer Vene  | + Nachweis koagulasenegativer Staphylokokken, <i>Staphylococcus aureus</i> oder <i>Candida</i> spp.<br>+ Ausschluss anderer Infektionsquelle oder Entfieberung <48h nach Katheterentfernung<br>+ BSI |
| Mögliche katheterassozierte BSI        | Entzündungszeichen an Kathetereinstichstelle, entlang des Katheterverlaufs oder an subkutaner Kathetertasche<br>Keimnachweis am Katheter (>15 KBE** semiquantitativ)<br>Nachweis von koagulasenegativen Staphylokokken, <i>Staphylococcus aureus</i> oder <i>Candida</i> spp. in BK | + klinische oder laborchemische Entzündungszeichen ohne BSI<br>+ kein anderer Infektionsfokus identifizierbar  |

\*: Blutkultur

\*\* : koloniebildende Einheit

Bei mykotischen Infektionen wurden alle invasiven Infektionen berücksichtigt. Zur Einteilung wurde die Klassifikation 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“ (im folgenden als EORTC-Klassifikation bezeichnet) in ihrer revidierten Fassung von 2008 verwendet (38). Die EORTC-Klassifikation soll helfen, die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer invasiven mykotischen Infektion einzuschätzen. Dies trägt den Schwierigkeiten Rechnung, eine invasive Pilzinfektion zuverlässig zu diagnostizieren. Es werden drei Kategorien unterschieden: möglich („possible“), wahrscheinlich („probable“) und gesichert („proven“). Zur Einteilung der Infektionen in diese Kategorien wird geprüft, ob bestimmte Kriterien in drei Bereichen erfüllt werden. Diese Bereiche sind erstens sogenannte „Wirtsfaktoren“, zweitens „klinische Kriterien“ und drittens „mikrobiologische Kriterien“. Die folgende Tabelle listet die möglichen Wirtsfaktoren auf:

*Tabelle 2: Wirtsfaktoren der EORTC-Klassifikation invasiver Pilzinfektionen*

| Faktoren  |
|---|
| <ul style="list-style-type: none"><li>• Neutropenie (<math>&lt;0,5 \times 10^9</math> Neutrophile / l für <math>&gt;10</math> Tage), zeitlich mit dem Beginn der Pilzinfektion korrelierend</li><li>• Empfänger einer allogenen HSCT</li><li>• Prolongierte Gabe von Corticosteroiden mit einer täglichen Minimaldosis von 0,3 mg/kg KG für <math>&gt;3</math> Wochen</li><li>• Behandlung mit T-Zell-suppressiver Medikation wie z.B. Ciclosporin A, TNF-<math>\alpha</math>-Blocker oder Alemtuzumab</li><li>• Schwerer genetischer Immundefekt</li></ul> |

Aus Tabelle 2 wird ersichtlich, dass alle Patienten dieser Untersuchung mindestens einen Wirtsfaktor, nämlich den Empfang einer allogenen HSCT, aufwiesen. Die Angabe der klinischen Kriterien (s. Tabelle 3) wird hier auf diejenigen beschränkt, die für eine Pilzinfektion der Lunge gefordert werden, denn bei der vorliegenden Patientenkohorte kamen ausschließlich invasive mykotische Infektionen der Lunge bzw. eine Septikämie vor und keine Tracheobronchitis, Sinusitis, ZNS-Infektion oder disseminierte Candidose.

*Tabelle 3: Klinische Kriterien der EORTC-Klassifikation für invasive Pilzinfektionen der Lunge*

| Kriterien im Thorax-CT  |
|---|
| <ul style="list-style-type: none"><li>• Dichte, gut umschriebene Läsion mit oder ohne Halozeichen</li><li>• Air-crescent-Zeichen</li><li>• Hohlrumbaftung</li></ul> |

Im Gegensatz zur ursprünglichen Fassung der EORTC-Klassifikation von 2002 entfällt in der revidierten Form von 2008 die Einteilung in klinische Haupt- und Nebenkriterien (38). Die CT-Aufnahmen der Lunge der betroffenen Patienten wurden im Lungenfenster und in kleiner Schichtdicke (1mm bzw. 5mm) in Zusammenarbeit mit den Kollegen der Klinik und Hochschulambulanz für Radiologie der Charité, Campus Benjamin Franklin, auf die geforderten klinischen Kriterien für Pilzinfektionen hin durchgesehen.

Die mikrobiologischen Kriterien sind jeweils für Schimmel- und Sprosspilze spezifiziert; diejenigen für die Kategorie „probable“ sind in Tabelle 4 angegeben:

Tabelle 4: Mikrobiologische Kriterien der EORTC-Klassifikation für die Kategorie „probable“

| Kriterien   |
|---|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Direkter Test (Zytologie, Mikroskopie oder Kultur): Schimmelpilze in Sputum, bronchoalveolärer Lavage (BAL) oder Bürstenzytologiepräparat, angezeigt durch: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ mikroskopischen Nachweis von Schimmelpilzelementen</li> <li>○ Wachstum von Schimmelpilzen in der Kultur</li> </ul> </li> <li>• Indirekter Test (Antigennachweis): <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Aspergillose: positiver Galactomannan-Antigen-Test in Plasma, Serum, BAL oder Liquor</li> <li>○ andere invasive Mykosen ausgenommen Cryptococcose und Zygomycose: <math>\beta</math>-D-Glucan-Nachweis im Serum</li> </ul> </li> </ul> |

Als indirekter Test zum *Aspergillus*-Antigennachweis wurde der Platelia™ *Aspergillus* AG-Test der Firma Bio-Rad zum Nachweis von *Aspergillus* Galactomannan Antigen im Serum sowie in der bronchoalveolären Lavage (BAL) verwendet. Der Cut-off lag sowohl für den Nachweis im Serum als auch in der BAL bei einem Index von  $\geq 0,5$ .

Um eine invasive Mykose als „possible“ einzustufen, müssen ein Wirtsfaktor und ein klinisches Kriterium erfüllt sein. Wenn zusätzlich ein mikrobiologisches Kriterium vorliegt, wird die Infektion der Kategorie „probable“ zugeordnet. Damit eine Pilzinfektion als „proven“, also bewiesen, gilt, muss der Erreger direkt aus sterilem Material, das unter sterilen Bedingungen gewonnen wurde, nachgewiesen werden; Sputum oder BAL-Material sind deshalb ausgenommen. Entweder gelingt dies unter dem Mikroskop, wobei hier zusätzlich der Nachweis eines assoziierten Gewebes Schadens vorliegen muss, oder in der Kultur (auch Blutkultur) (38).

### 3.4. Statistik

Patientencharakteristika, Immunparameter und infektiologische Daten wurden mithilfe eines eigens entwickelten Erfassungsbogens dokumentiert. Anschließend wurden alle Daten in einer Arbeitstabelle zusammengefasst. Auch die Einteilung der Pilzinfektionen nach den Kriterien der EORTC-Klassifikation geschah mithilfe eines dafür erstellten Dokuments. Die Erfassungsbögen wurden mit der Software Microsoft Office X für Mac® erstellt.

Die statistischen Analysen wurden unter Anleitung des Instituts für Biometrie und Klinische Epidemiologie der Charité, Campus Benjamin Franklin, durchgeführt; hierfür wurde die Software PASW-Statistics 18® (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) verwendet.

Deskriptiv wurden absolute und relative Häufigkeiten für kategoriale Daten, Medianwerte und die Spanne quantitativer Variablen beschrieben. Vergleichende Analysen in Bezug auf Häufigkeiten wurden mit dem Chi-Quadrat-Test oder dem Exakten Fisher-Test durchgeführt. Unterschiede in den kontinuierlichen Messdaten wurden mit dem Mann-Whitney-U-Test analysiert. Die so geprüften Daten wurden hinsichtlich der definierten Endpunkte „Auftreten einer Infektion“ und „Tod“ mittels Kaplan-Meier-Kurve und Cox-Regression statistisch ausgewertet; hierbei wurden die Hazard ratio (HR) und das 95%-Konfidenzintervall (CI) angegeben. Als signifikant wurden p-Werte  $<0,05$  (zweiseitig) angesehen. Eine Bonferroni-Korrektur wurde nicht durchgeführt. Patienten, die vor d+30 bakterielle und/oder mykotische Infektionen entwickelten, wurden von den Analysen der Immunparameter an d+30 als Einflussfaktoren ausgeschlossen. In gleicher Weise wurden Patienten, die vor dem Tag des jeweiligen Engraftment bakterielle und/oder mykotische Infektionen zeigten, von den Analysen des Engraftment als Einflussfaktor für das Auftreten von Infektionen ausgeschlossen.

## 4. Ergebnisse

### 4.1. Patientencharakteristika

Es wurden 82 Patienten in die Untersuchung eingeschlossen. Im Median wurden die Patienten über 272 Tage (Spanne 11 bis 365 Tage) beobachtet. Der Altersmedian der Patienten lag zum Zeitpunkt der HSCT bei 51 Jahren, 67% der Patienten waren männlich. Die häufigste Grunderkrankung war die AML oder das MDS (47 Fälle, 57%). Zur Konditionierung wurde beim Großteil der Patienten (57 Fälle, 70%) ein Fludarabin-basiertes intensitätsreduziertes Regime eingesetzt. Nur 13 (16%) der Patienten erhielten eine konventionelle Konditionierung. Bei etwa der Hälfte der Patienten wurde zusätzlich eine *in vivo* T-Zell-Depletion (mit Antithymozytenglobulin, Alemtuzumab oder Muromonab-CD3) durchgeführt. Der häufigste Spendertyp war der HLA-kompatible, nicht verwandte Spender (51 Fälle, 62%). Nur 1 Patient erhielt Stammzellen, die direkt aus dem Knochenmark gewonnen worden waren, allen anderen Patienten wurden aus peripherem Blut gewonnene Stammzellen infundiert. In der Prophylaxe der GvHD kam am häufigsten die Kombination aus Ciclosporin A und Methotrexat zum Einsatz (50 Fälle, 61%). Eine ausführliche Darstellung der erhobenen Patientencharakteristika bietet Tabelle 5.

Tabelle 5: *Patientencharakteristika*

| Charakteristikum   | N=82                 |
|--|----------------------|
| Nachbeobachtung in Tagen, Median (Spanne)                        | 272 (11-365)         |
| Alter bei allogener HSCT, Jahre im Median (Spanne)               | 51 (18-71)           |
| Männlich, n (%)  | 55 (67%)             |
| Grunderkrankung, n (%)   |                      |
| AML oder MDS   | 47 (57%)             |
| ALL  | 9 (11%)              |
| NHL (incl. CLL)  | 15 (18%)             |
| Myeloproliferatives Syndrom                                      | 6 (7%)               |
| Andere <sup>a</sup>  | 5 (6%)               |
| Konditionierung, n (%)   |                      |
| Fludarabin-basiert   | 57 (70%)             |
| Fludarabin + Treosulfan  | 29                   |
| Fludarabin + Melphalan   | 10                   |
| FLAMSA + Cyclophosphamid + Busulphan                             | 5                    |
| FLAMSA -RIC <sup>b</sup>   | 1                    |
| Andere Fludarabin-basierte RIC <sup>c</sup>                      | 12                   |
| Low-dose TBI (2 Gy)  | 4 (5%)               |
| Konventionell  | 13 (16%)             |
| Cyclophosphamid + TBI (12 Gy)                                    | 9                    |
| Cyclophosphamid + Busulphan                                      | 4                    |
| Andere <sup>d</sup>  | 8 (10%)              |
| <i>In vivo</i> T-Zell-Depletion, n (%)                           | 48 (59%)             |
| Antithymozytenglobulin   | 41 (50%)             |
| Alemtuzumab  | 6 (7%)               |
| Muromonab-CD3  | 1 (1%)               |
| CMV-Serostatus (IgG), n (%)                                      |                      |
| Empfänger - / Spender -  | 21 (26%)             |
| Empfänger - / Spender +  | 4 (5%)               |
| Empfänger + / Spender -  | 19 (23%)             |
| Empfänger + / Spender +  | 36 (44%)             |
| unbekannt  | 2 (2%)               |
| Spendertyp, n (%)  |                      |
| MUD  | 51 (62%)             |
| MRD  | 27 (33%)             |
| misMUD   | 3 (4%)               |
| misMRD   | 1 (1%)               |
| Geschlechterverhältnis Spender zu Empfänger, n (%)               |                      |
| Weiblich zu männlich   | 21 (26%)             |
| andere   | 61 (74%)             |
| Stammzellquelle, n (%)   |                      |
| Knochenmark  | 1 (1%)               |
| Periphere Blutstammzellen  | 81 (99%)             |
| GvHD-Prophylaxe, n (%)   |                      |
| CSA + MTX  | 50 (61%)             |
| CSA + MMF  | 15 (18%)             |
| CSA  | 9 (11%)              |
| Andere <sup>e</sup>  | 8 (10%)              |
| Anzahl CD34 <sup>+</sup> Zellen im Transplantat, Median (Spanne) |                      |
| x10 <sup>6</sup> pro kg Körpergewicht                            | 7,6 (1,4-34,6)       |
| x10 <sup>6</sup> absolut   | 555,8 (109,6-2562,7) |

<sup>a</sup>: Aplastische Anämie (3 Pt.), Multiples Myelom (2 Pt.)

<sup>b</sup>: Fludarabin + Cytarabin + Amsacrine + TBI (4 Gy)

<sup>c</sup>: Fludarabin + 90Y-Ibritumomab Tiuxetan + Rituximab + TBI (2 Gy) (1 Pt.), 90Y-Ibritumomab Tiuxetan + Fludarabin + Rituximab (1 Pt.), Thiotepa + Fludarabin + TBI (2 Gy) (1 Pt.), Fludarabin + Busulphan (3 Pt.), Treosulfan + Fludarabin + Rituximab (1 Pt.), Busulphan + Fludarabin + Cyclophosphamid (1 Pt.), Fludarabin + TBI (2 Gy) (2 Pt.), Fludarabin + Cyclophosphamid (2 Pt.)

- <sup>d</sup>: hochdosiertes Cyclophosphamid (3 Pt.), hochdosiertes Cyclophosphamid + 90Y-Ibritumomab Tiuxetan + Rituximab (1 Pt.), Amsacrine + TBI (1 Pt.), Treosulfan + Thiotepa (1 Pt.), Treosulfan + Etoposid + Carboplatin + Rituximab (1 Pt.), Treosulfan + Etoposid + Carboplatin (1 Pt.)
- <sup>e</sup>: keine GvHD-Prophylaxe (1 Pt.), MMF + Tacrolimus (1 Pt.), MMF + Everolimus (1 Pt.), Tacrolimus (1 Pt.), MTX (1 Pt.), MTX + MMF (1 Pt.), Methylprednisolon (1 Pt.), MMF + MTX + Tacrolimus + Cortison (1 Pt.)

Abkürzungen: s. Abkürzungsverzeichnis

## 4.2. Infektionsprophylaxe

Die Fluorchinolone Levofloxacin (73 Patienten, 89%) und Ciprofloxacin (4 Patienten, 5%) wurden zur antibakteriellen Infektionsprophylaxe eingesetzt, 1 Patient (1%) erhielt Ampicillin plus Sulbactam. Bei 4 Patienten (5%) war die Infektionsprophylaxe unbekannt. Zur Vermeidung von *Pneumocystis-jirovecii*-Infektionen wurde standardmäßig Cotrimoxazol gegeben. Als Antimykotika wurden prophylaktisch eingesetzt: Fluconazol (30 Patienten, 37%), Voriconazol (5 Patienten, 6%), Itraconazol (1 Patient, 1%), Posaconazol (1 Patient, 1%), Amphotericin B (1 Patient, 1%) und liposomales Amphotericin B (1 Patient, 1%). Zur Primär- bzw. Sekundärprophylaxe von HSV-Infektionen wurde Aciclovir (71 Patienten, 87%) und zur Primär- bzw. Sekundärprophylaxe von CMV-Infektionen wurden Ganciclovir (21 Patienten, 26%) und Foscarnet (1 Patient, 1%) gegeben.

Zu erwähnen ist, dass 28 Patienten (34%) in den drei Monaten vor Erhalt der allogenen HSCT eine Infektion durchgemacht haben, davon 6 Patienten eine CDI, 3 Patienten eine virale Infektion, 10 Patienten eine bakterielle Infektion, 4 Patienten eine mykotische Infektion, 1 Patient eine *Toxoplasma*-Reaktivierung, 2 Patienten sowohl eine bakterielle als auch eine mykotische Infektion, 1 Patient eine *Pneumocystis-jirovecii*-Pneumonie und eine virale Infektion und 1 Patient eine CDI und eine virale Infektion.

## 4.3. Engraftment

Das Leukozyten-Engraftment dauerte im Median bis d+15 (Spanne d+9 bis d+52), das Thrombozyten-Engraftment bis d+13 (Spanne d+7 bis d+98).

Sechs Patienten (7%) blieben während des gesamten Beobachtungszeitraums substituitionsbedürftig für Thrombozyten. Bei weiteren 6 Patienten (7%) fiel die Thrombo-

zytenanzahl nie unter 20 pro Nanoliter und bei 2 Patienten (2%) blieb die Leukozytenanzahl stets über eins pro Nanoliter.

#### 4.4. Immunrekonstitution

Die medianen IgG-Serumkonzentrationen lagen während des gesamten Beobachtungszeitraums über dem unteren Referenzwert (s. Abbildung 1). Die mediane NK-Zellzahl lag an d+30 mit 197,5/μl leicht über dem unteren Referenzwert, sank allerdings an d+120 auf ein Minimum von 120/μl ab, um an d+210 wieder den Referenzbereich zu erreichen (s. Abbildung 2). Die mediane Anzahl der CD4<sup>+</sup> T-Lymphozyten zeigte ab d+30 mit 125,5/μl eine ansteigende Tendenz, blieb aber während des gesamten Beobachtungszeitraums unterhalb des Referenzbereichs (s. Abbildung 3). Dagegen stiegen die Medianwerte der CD8<sup>+</sup> T-Lymphozyten rascher an und waren ab d+120 im Referenzbereich (s. Abbildung 4).

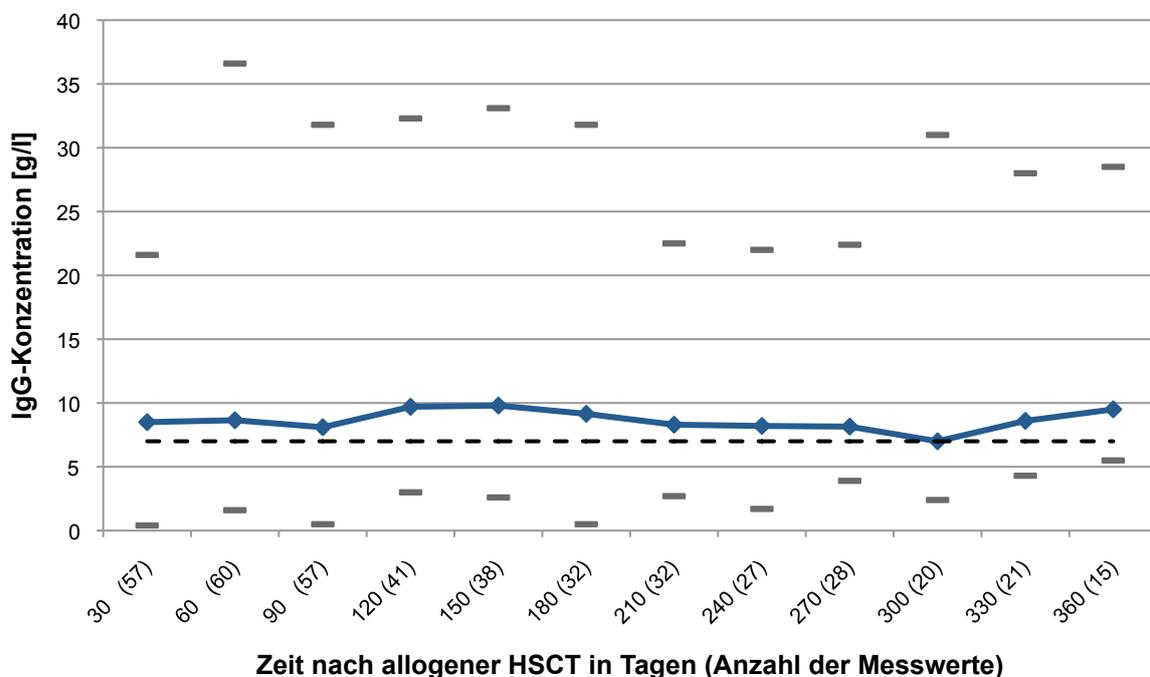


Abbildung 1: Verlauf der IgG-Serumkonzentration. Dargestellt sind Medianwerte und Spanne. Gestrichelte Linie: unterer Referenzwert, Referenzbereich: 7-16g/l.

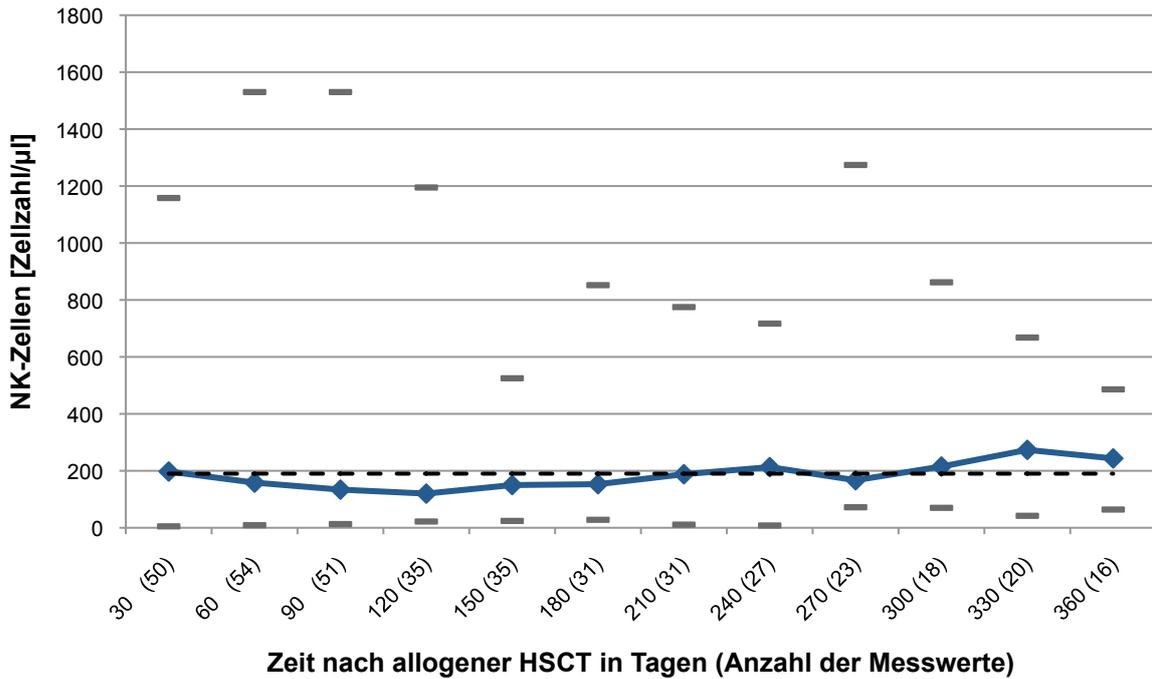


Abbildung 2: Verlauf der NK-Zellzahl. Dargestellt sind Medianwerte und Spanne. Gestrichelte Linie: unterer Referenzwert, Referenzbereich: 190-808/ $\mu$ l.

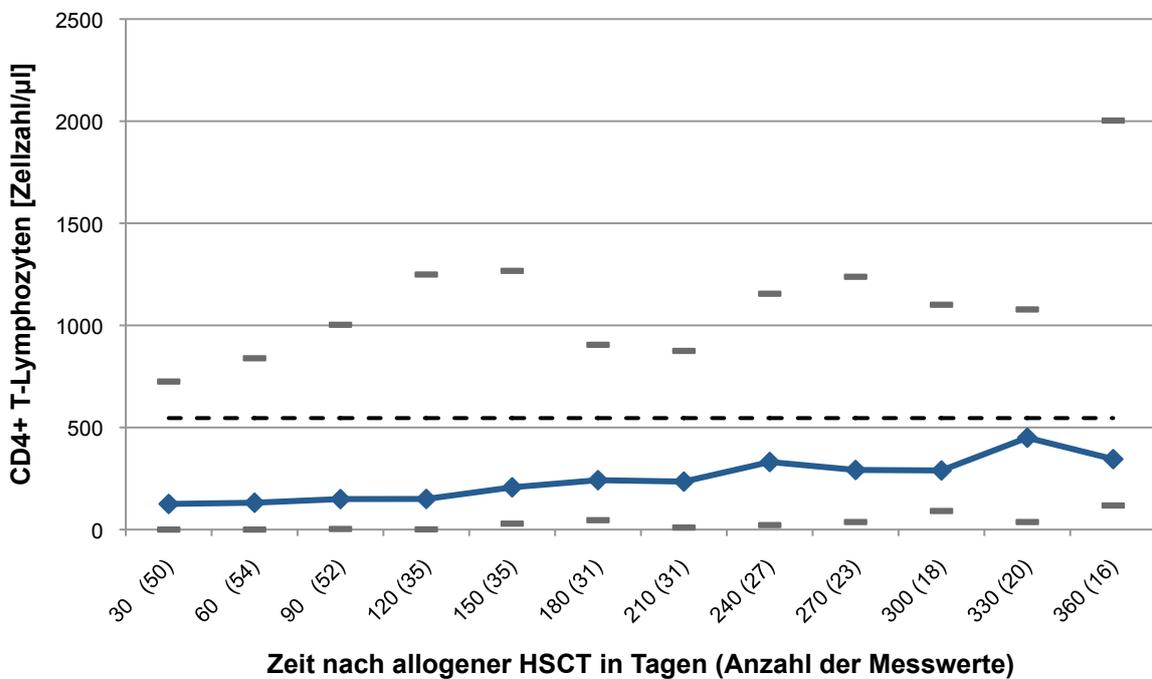


Abbildung 3: Verlauf der CD4<sup>+</sup> T-Lymphozytenzahl. Dargestellt sind Medianwerte und Spanne. Gestrichelte Linie: unterer Referenzwert, Referenzbereich: 546-1669/ $\mu$ l.

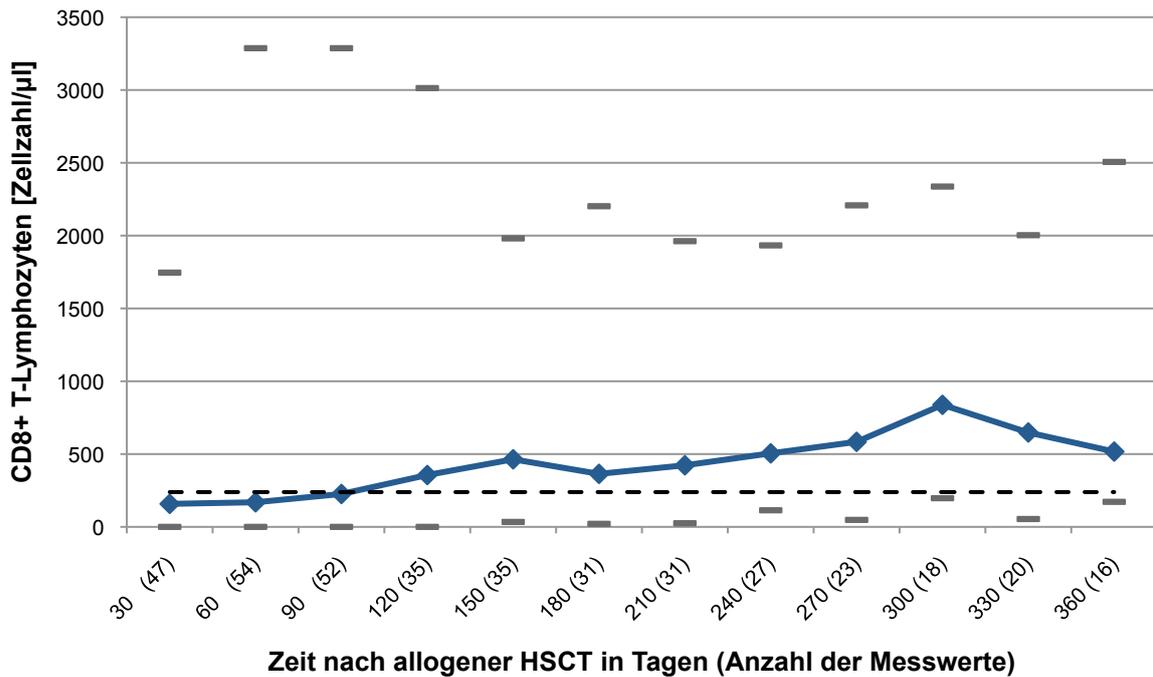


Abbildung 4: Verlauf der CD8<sup>+</sup> T-Lymphozytenzahl. Dargestellt sind Medianwerte und Spanne. Gestrichelte Linie: unterer Referenzwert, Referenzbereich: 239-869/μl.

## 4.5. Infektionen

### 4.5.1. Bakterielle Infektionen

#### 4.5.1.1. Charakteristika und Erreger

Während des Beobachtungszeitraums wurden 75 Episoden bakterieller Infektionen erfasst, die im Median an d+20 (Spanne d+1 bis d+349) auftraten. Insgesamt erkrankten daran 50 Patienten (61%), von denen 34 Patienten 1, 9 Patienten 2, 5 Patienten 3 und 2 Patienten 4 bakterielle Infektionen im Laufe des ersten Jahres nach HSCT durchmachten. 51% der Infektionen wurden in den ersten 29 Tagen nach Durchführung der Transplantation beobachtet, weitere 11% in den Tagen d+30 bis d+59. Wie sich die bakteriellen Infektionen auf den Beobachtungszeitraum verteilen, zeigt Abbildung 5.

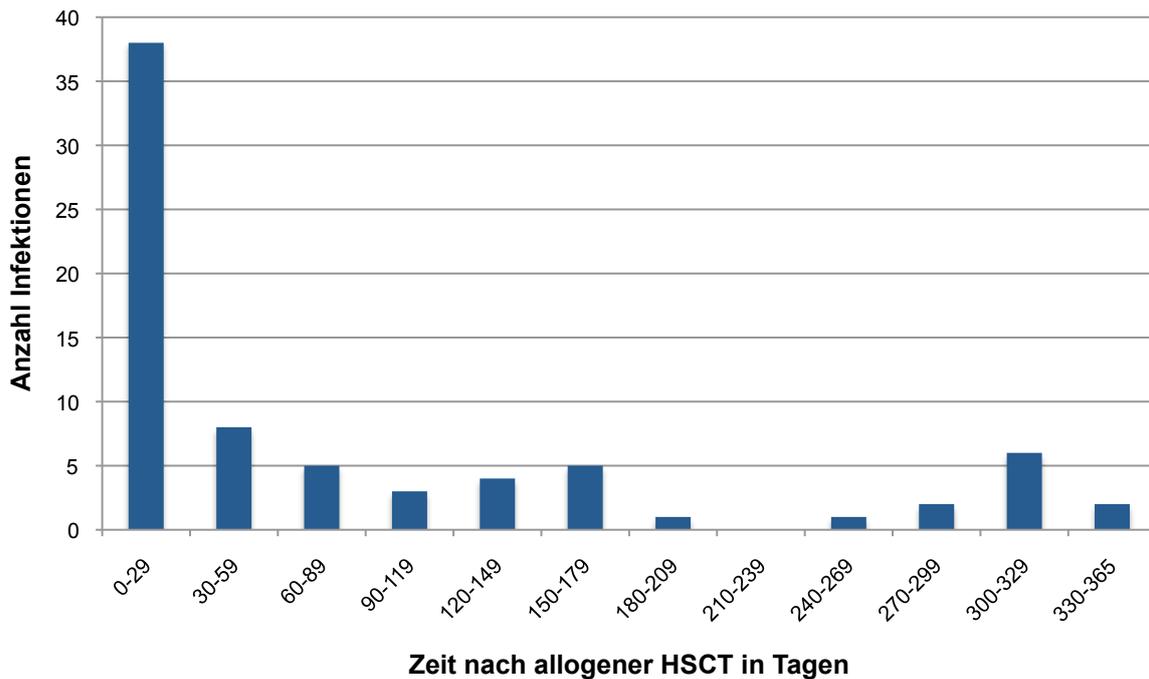


Abbildung 5: Verteilung der bakteriellen Infektionen über den Beobachtungszeitraum.

Bei 59 (79%) der 75 dokumentierten bakteriellen Infektionen handelte es sich um MDI, bei den übrigen 16 (21%) gelang kein Erregernachweis; sie wurden folglich als CDI bezeichnet.

Die häufigste Form der Infektion durch Bakterien war die BSI (40 Fälle, 53% aller bakteriellen Infektionen). In 20 Fällen (27%) lag eine katheterassoziierte BSI vor, 7 davon sind als gesichert, 9 als wahrscheinlich und 4 als möglich zu klassifizieren. In der Häufigkeit an zweiter Stelle stehen die Harnwegsinfekte mit 9 Fällen (12%). Weiterhin wurden bakterielle Infektionen des oberen Respirationstraktes, der Lunge, des Darms und der Haut beobachtet. Zwei Patienten erkrankten an einer akuten Cholezystitis, 1 Patient an einer Meningitis und 1 Patient an einer Gastritis vom Typ B.

Von den 59 MDI wurden 43 (73%) durch grampositive Erreger verursacht, 13 (22%) durch gramnegative; in 3 Fällen (5%) waren sowohl grampositive als auch gramnegative Bakterien beteiligt.

Die häufigsten grampositiven Erreger waren *Staphylococcus epidermidis* (17 Fälle, 29% der MDI), *Enterococcus faecium* und *faecalis* (11 Fälle, 19% der MDI), *Clostridium difficile* (5 Fälle, 8% der MDI), *Staphylococcus aureus* (4 Fälle, 7% der MDI) und andere koagulasenegative Staphylokokken (4 Fälle, 7% der MDI). Unter den

gramnegativen Erregern wurde am häufigsten *Escherichia coli* nachgewiesen (12 Fälle, 20% der MDI).

Eine genaue Übersicht über die Art der bakteriellen Infektionen, die betroffenen Organsysteme und die Erreger gibt Tabelle 6.

Tabelle 6: Art der bakteriellen Infektionen, betroffene Organsysteme und Erreger

| Art der bakteriellen Infektion | Organsystem  | Erreger                       | N Episoden (%)                          |   |  |                              |
|--------------------------------|--|-------------------------------|---|---|--|------------------------------|
| MDI                            | BSI  | Primär                        | 40 (53,3%)                              |   |  |                              |
|                                |  |                               | <i>Enterococcus faecium</i>             | 7 (9,3%)  |  |                              |
|                                |  |                               | <i>Escherichia coli</i>                 | 4 (5,3%)  |  |                              |
|                                |  |                               | <i>Staphylococcus aureus</i>            | 1 (1,3%)  |  |                              |
|                                |  |                               | <i>Staphylococcus haemolyticus</i>      | 2 (2,7%)  |  |                              |
|                                |  |                               | <i>Staphylococcus capitis</i>           | 1 (1,3%)  |  |                              |
|                                |  |                               | <i>Staphylococcus hominis</i>           | 1 (1,3%)  |  |                              |
|                                |  |                               | <i>Staphylococcus epidermidis</i>       | 1 (1,3%)  |  |                              |
|                                |  |                               | Andere koagulasenegative Staphylokokken | 1 (1,3%)  |  |                              |
|                                |  |                               | <i>Citrobacter freundii</i>             | 1 (1,3%)  |  |                              |
|                                |  | Katheterassoziierte BSI*      |   | <i>Staphylococcus epidermidis</i>                     | 16 (21,3%)   |                              |
|                                |  |                               |   | Andere koagulasenegative Staphylokokken               | 1 (1,3%)   |                              |
|                                |  |                               |   | <i>Enterococcus faecalis</i>                          | 2 (2,7%)   |                              |
|                                |  |                               |   | <i>Staphylococcus aureus</i>                          | 1 (1,3%)   |                              |
|                                |  |                               |   | <i>Escherichia coli</i>                               | 1 (1,3%)   |                              |
|                                |  | Von Urogenitaltrakt ausgehend | Harnwege                                | <i>Escherichia coli</i>                               | 5 (6,7%)   |                              |
|                                |  |                               |   | <i>Enterococcus faecium</i>                           | 1 (1,3%)   |                              |
|                                |  |                               |   | <i>Escherichia coli</i> + <i>Enterococcus faecium</i> | 1 (1,3%)   |                              |
|                                |  |                               |   | Koagulasenegative Staphylokokken                      | 1 (1,3%)   |                              |
|                                |  |                               |   | Lunge   | <i>Escherichia coli</i>  | 1 (1,3%)                     |
|                                |  |                               |   |   | <i>Staphylococcus aureus</i> + <i>Stenotrophomonas maltophilia</i> | 1 (1,3%)                     |
|                                |  |                               |   | Darm  | <i>Clostridium difficile</i>                                       | 5 (6,7%)                     |
|                                |  |                               |   | Haut  | Infizierte Perianalvenenthrombose                                  | <i>Staphylococcus aureus</i> |
| Perianalphlegmone              | <i>Ralstonia pickettii</i> + <i>Corynebacterium</i> spp. |                               |   |   |  | 1 (1,3%)                     |
|                                | Meningitis   |                               |   | <i>Listeria monocytogenes</i>                         | 1 (1,3%)   |                              |
|                                | Gastritis Typ B  | <i>Helicobacter pylori</i>    | 1 (1,3%)                                |   |  |                              |
| CDI                            | SIRS   | -                             | 1 (1,3%)                                |   |  |                              |
|                                | Harnwegsinfekt   | -                             | 1 (1,3%)                                |   |  |                              |
|                                | Lunge  | -                             | 4 (5,3%)                                |   |  |                              |
|                                | Oberer Respirationstrakt                                 | -                             | 6 (8,0%)                                |   |  |                              |
|                                | Haut   | -                             | 2 (2,7%)                                |   |  |                              |
|                                | Akute Cholezystitis                                      | -                             | 2 (2,7%)                                |   |  |                              |

\*: davon 7 gesichert, 9 wahrscheinlich, 4 möglich  
Abkürzungen: s. Abkürzungsverzeichnis

#### 4.5.1.2. Verlauf bakterieller Infektionen

Bei 33 (44%) der 75 bakteriellen Infektionen kam es rein klinisch nach antibiotischer Therapie zu einer Ausheilung, bei 27 (36%) konnte zusätzlich zur klinischen Ausheilung auch mikrobiologisch der Erreger nicht mehr nachgewiesen werden. In 2 Fällen (3%) konnte radiologisch bzw. sonographisch die Rückbildung der Infektion dokumentiert werden. Bei 8 Episoden (11%) konnte der klinische Verlauf retrospektiv nicht zweifelsfrei dokumentiert werden, 4 (5%) der bakteriellen Infektionen führten zum Tod. Ein Patient starb und zeigte zum Todeszeitpunkt eine bakterielle Infektion, wobei diese vermutlich nicht kausal führend war.

Bei allen 4 zum Tode führenden Infektionen, alle BSI, von denen eine katheterassoziiert war, konnten die Erreger in Blutkulturen nachgewiesen werden: *Escherichia coli*, *Enterococcus faecium*, mehrfach resistenter *Citrobacter freundii*, *Staphylococcus epidermidis*.

#### 4.5.2. Mykotische Infektionen

##### 4.5.2.1. Erreger und betroffene Organsysteme

Im ersten Jahr nach Erhalt der HSCT erkrankten nach den Kriterien der EORTC-Klassifikation 16 der 82 Patienten (20%) an einer invasiven mykotischen Infektion. Einer dieser Patienten litt zweimal an einer Pilzpneumonie, sodass insgesamt 17 Episoden einer invasiven Mykose erfasst wurden. 11 davon (65%) wurden während der ersten 29 Tage nach Transplantation dokumentiert; nach d+149 wurden keine invasiven Pilzinfektionen mehr beobachtet (s. Abbildung 6).

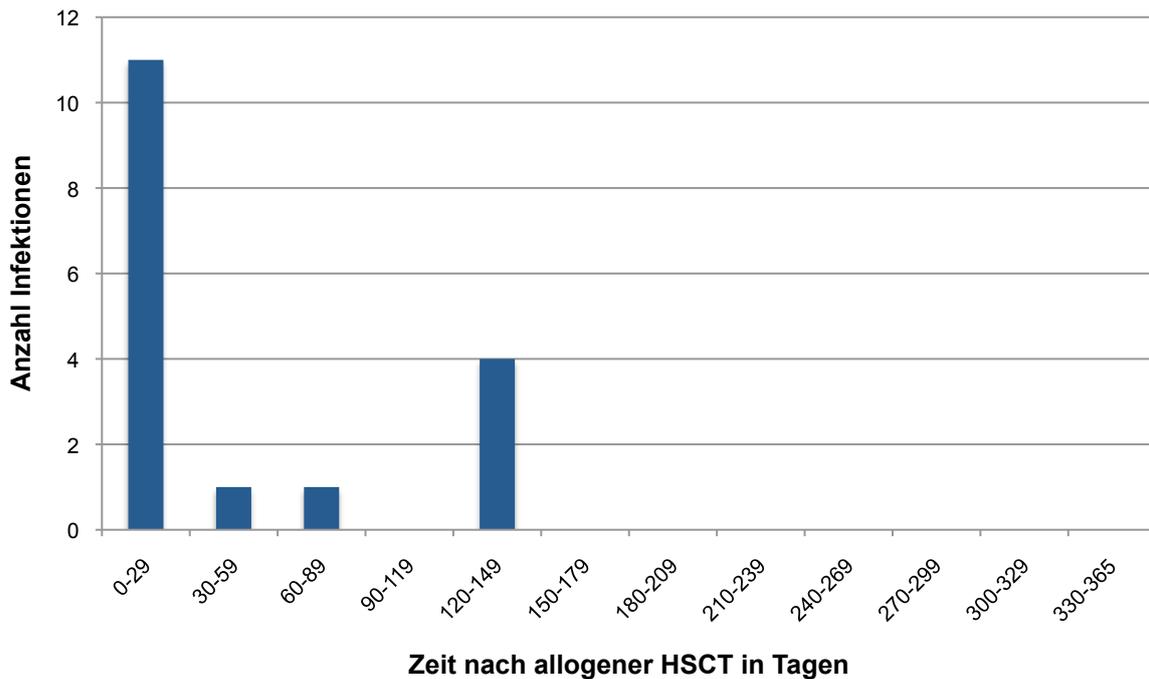


Abbildung 6: Verteilung der invasiven Mykosen über den Beobachtungszeitraum.

Die invasiven Pilzinfektionen traten im Median an Tag 18 (Spanne d+4 bis d+174) nach allogener HSCT auf.

Zu 88%, d.h. in 15 Fällen, war die Lunge von der Pilzinfektion betroffen. In einem weiteren Fall handelte es sich um eine BSI durch *Candida glabrata*. Postmortal wurde bei einem Patienten die Diagnose einer systemischen Mukormykose (Zygomycose) mit Befall von Hirn und Hirnhäuten, Zungengrund, Lunge, Thoraxwand, Herz, Mediastinum, Zwerchfell und Retroperitoneum gestellt.

In 13 Fällen (76%) konnte *Aspergillus fumigatus* als Erreger identifiziert werden. Bei 2 Patienten (12,5%), bei denen aufgrund klinischer Kriterien von einer Pilzpneumonie ausgegangen wurde, konnte kein Erreger festgestellt werden.

#### 4.5.2.2. Charakteristika und Verlauf invasiver Mykosen

Alle Patienten wiesen mindestens den Wirtsfaktor „Empfänger einer allogenen HSCT“ auf. Bei der Beurteilung der CT-Thoraxaufnahmen der 15 an einer Pilzpneumonie erkrankten Patienten wurde insgesamt bei 13 Patienten (87%) eine „dichte, gut umschriebene Läsion ohne Halo-Zeichen“ (vgl. Abbildung 7, S. 41), bei 5 Patienten (33%) eine „dichte, gut umschriebene Läsion mit Halo-Zeichen“, bei 3 Patienten

(20%) ein „Hohlraum“ (vgl. Abbildung 9, S. 43) und bei 2 (13%) das „Air-crescent-Zeichen“ (vgl. Abbildung 8, S. 42) dokumentiert.

Laut EORTC-Klassifikation sind 2 (12%) der Pilzinfektionen als „possible“ einzustufen, 13 (76%) als „probable“ und 1 (6%) als „proven“; in einem weiteren Fall wurde in der Obduktion eine systemische Mukormykose diagnostiziert. Die EORTC-Klassifikation sieht keine postmortalen Kriterien vor, dennoch wurde diese mykotische Infektion aufgrund des eindeutigen Obduktionsbefundes in dieser Arbeit ebenfalls als „proven“ eingestuft, sodass insgesamt 2 der Fälle (12%) als „proven“ gelten.

Bei 3 weiteren Patienten wurden Symptome beobachtet, die möglicherweise einer Pilzinfektion zuzuschreiben sind. Bei ihnen konnten mikrobiologische Pilznachweise erbracht werden (bei zwei Patienten positives *Aspergillus*-Antigen im Serum, bei einem Patienten mikroskopischer Nachweis von *Aspergillus fumigatus* in der BAL), allerdings wurde keines der geforderten klinischen Kriterien erfüllt (insbesondere konnten die geforderten radiologischen Zeichen nicht nachgewiesen werden, da keine CT-Aufnahmen gemacht worden waren), sodass sie letztlich nicht den hier nach EORTC-Kriterien diagnostizierten invasiven Mykosen zugerechnet werden können. Ein Patient litt bereits vor der Transplantation (d-13) an einer Aspergillenpneumonie, die laut EORTC als „probable“ einzustufen ist. Ab d+65 wurde bei ihm erneut *Aspergillus fumigatus* in der BAL festgestellt. Da er zu dieser Zeit wegen respiratorischer Insuffizienz auf der Intensivstation behandelt wurde, wurden Röntgen-Thoraxaufnahmen angefertigt, eine CT-Untersuchung wurde nicht durchgeführt. Der Patient starb an d+78, wobei die mykotische Infektion sehr wahrscheinlich zum fatalen septischen Schock mit Multiorganversagen beigetragen hatte.

Drei der Episoden invasiver Mykosen (18%) führten unmittelbar zum Tod des Patienten.

Tabelle 7 gibt einen Überblick über die Erreger, die betroffenen Organsysteme und den Verlauf der invasiven Pilzinfektionen sowie über die Einteilung nach der EORTC-Klassifikation.

Tabelle 7: Einteilung der invasiven Mykosen nach EORTC-Klassifikation

| Zeitpunkt Diagnose (d+x) | Organ-system                   | Erreger                      | Klinisches Kriterium* | Mikrobiologisches Kriterium  | EORTC-Klassifikation | Behandlung                              | Verlauf (Tage nach allogener HSCT***)  |
|--------------------------|--------------------------------|------------------------------|-----------------------|--|----------------------|---|--|
| d+4                      | Lunge                          | Nicht bekannt                | 1b**                  | Nicht erfüllt  | possible             | Voriconazol, Caspofungin                | d+111, - (GvHD)  |
| d+5                      | Lunge                          | <i>Aspergillus fumigatus</i> | 1b                    | <i>Aspergillus</i> -AG (Serum)   | probable             | Caspofungin, Posaconazol, Voriconazol   | d+365, +   |
| d+5                      | Lunge                          | <i>Aspergillus fumigatus</i> | 1a**, 1b, 3**         | <i>Aspergillus</i> -AG (Serum, BAL), Wachstum von <i>Aspergillus fumigatus</i> in Kultur aus BAL | probable             | Liposomales Amphotericin B              | d+93, - (septisches Multiorganversagen bei Infektion mit <i>Aspergillus fumigatus</i> )                  |
| d+6                      | Lunge                          | <i>Aspergillus fumigatus</i> | 1b                    | <i>Aspergillus</i> -AG (Serum)   | probable             | Liposomales Amphotericin B, Voriconazol | d+ 365, +  |
| d+11                     | Lunge                          | <i>Aspergillus fumigatus</i> | 1a, 1b                | <i>Aspergillus</i> -AG (BAL)   | probable             | Liposomales Amphotericin B              | d+120, +   |
| d+13                     | Lunge                          | <i>Aspergillus fumigatus</i> | 1b, 2**               | <i>Aspergillus</i> -AG (Serum, Pleurapunktat)  | probable             | Caspofungin, Amphotericin B             | d+365, +   |
| d+17                     | Lunge                          | <i>Aspergillus fumigatus</i> | 3                     | <i>Aspergillus</i> -AG (BAL)   | probable             | Caspofungin                             | d+365, +   |
| d+17                     | Von Lunge ausgehend systemisch | <i>Mucor</i> spp.            |                       | Nachweis durch Obduktion, <i>prä mortem</i> kein Erregernachweis                                 | proven               | Fluconazol, Caspofungin                 | d+23, - (systemische invasive Mucormykose mit hämorrhagisch-nekrotisierender Pneumonie)                  |
| d+18                     | Lunge                          | <i>Aspergillus fumigatus</i> | 1b, 2, 3              | <i>Aspergillus</i> -AG (Serum)   | probable             | Caspofungin, Voriconazol                | d+300, +   |
| d+24                     | Lunge                          | Nicht bekannt                | 1a, 1b                | Nicht erfüllt  | possible             | Voriconazol, Caspofungin, Posaconazol   | d+272, - (Kreislaufversagen bei Leberversagen)   |
| d+27                     | Lunge                          | <i>Aspergillus fumigatus</i> | 1a, 1b                | <i>Aspergillus</i> -AG (Serum), Pilzhyphen in BAL  | probable             | Caspofungin, Liposomales Amphotericin B | d+52, - (respiratorisches und kardiovaskuläres Versagen bei Infektion mit <i>Aspergillus fumigatus</i> ) |
| d+47                     | Lunge                          | <i>Aspergillus fumigatus</i> | 1b                    | <i>Aspergillus</i> -AG <sup>a</sup> (Serum)  | probable             | Liposomales Amphotericin B, Caspofungin | d+62, - (Pilzinfektion und GvHD)   |
| d+83                     | Lunge                          | <i>Aspergillus fumigatus</i> | 1b                    | <i>Aspergillus</i> -AG (Serum), vereinzelt <i>Aspergillus</i> in BAL                             | probable             | Voriconazol                             | d+365, +   |
| d+123                    | BSI                            | <i>Candida glabrata</i>      |                       | <i>Candida glabrata</i> in Blutkulturen  | proven               | k.A.                                    | d+365, +   |
| d+141                    | Lunge                          | <i>Aspergillus fumigatus</i> | 1b                    | <i>Aspergillus</i> -AG (BAL)   | probable             | Amphotericin B                          | d+157, - (Hirnblutung,   |

|       |       |                              |    |                                     |          |  |   |
|-------|-------|------------------------------|----|-------------------------------------|----------|--|---|
| d+145 | Lunge | <i>Aspergillus fumigatus</i> | 1a | <i>Aspergillus</i> -AG (Serum, BAL) | probable | Amphotericin B, Caspofungin, Voriconazol | Wasting-Syndrom)<br>d+171, -<br>(septisches Kreislaufver-<br>sagen)<br>d+300, + |
| d+174 | Lunge | <i>Aspergillus fumigatus</i> | 1b | <i>Aspergillus</i> -AG (BAL)        | probable | Caspofungin, Voriconazol                 |   |

- \*: Auf CT-Untersuchungen der Lunge bezogen  
 \*\*: 1a: Dichte, gut umschriebene Läsion mit Halo-Zeichen  
 1b: Dichte, gut umschriebene Läsion ohne Halo-Zeichen  
 2: Air-crescent-Zeichen  
 3: Hohlraumbildung  
 \*\*\*: +: Patient zum letzten Beobachtungszeitpunkt lebend  
 -: Patient verstorben, Todesursache in Klammern

Abkürzungen: s. Abkürzungsverzeichnis

Anmerkung: Bei drei Patienten lag ein mikrobiologisches Kriterium vor (Nachweis von *Aspergillus*-Antigen im Serum (2 Patienten), mikroskopisch *Aspergillus* spp. in Kultur aus BAL (1 Patient)), im CT wurde allerdings kein Kriterium erfüllt, deshalb sind diese Patienten hier nicht aufgeführt.

#### 4.5.2.3. Computertomographische Zeichen mykotischer Infektionen der Lunge

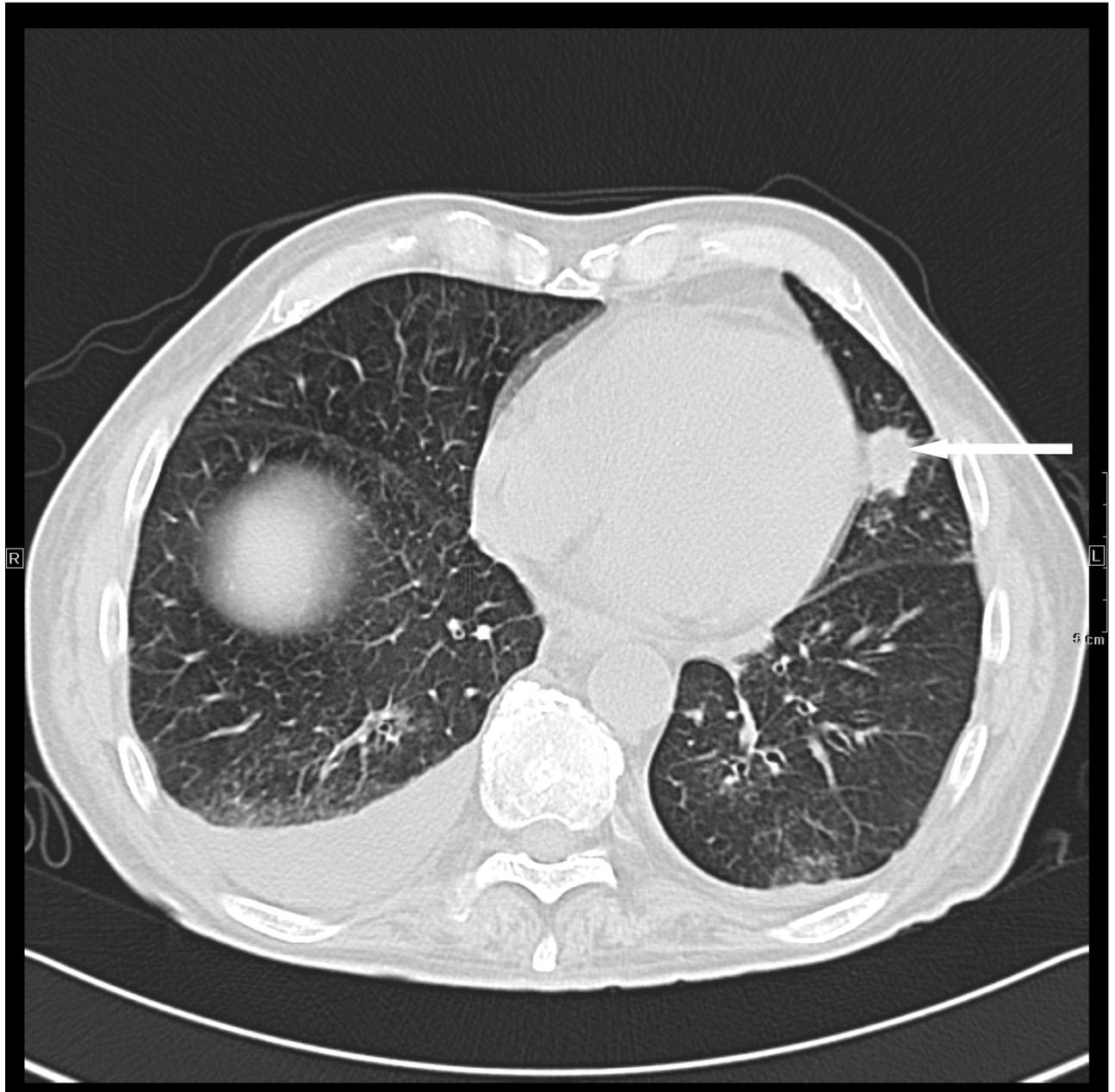
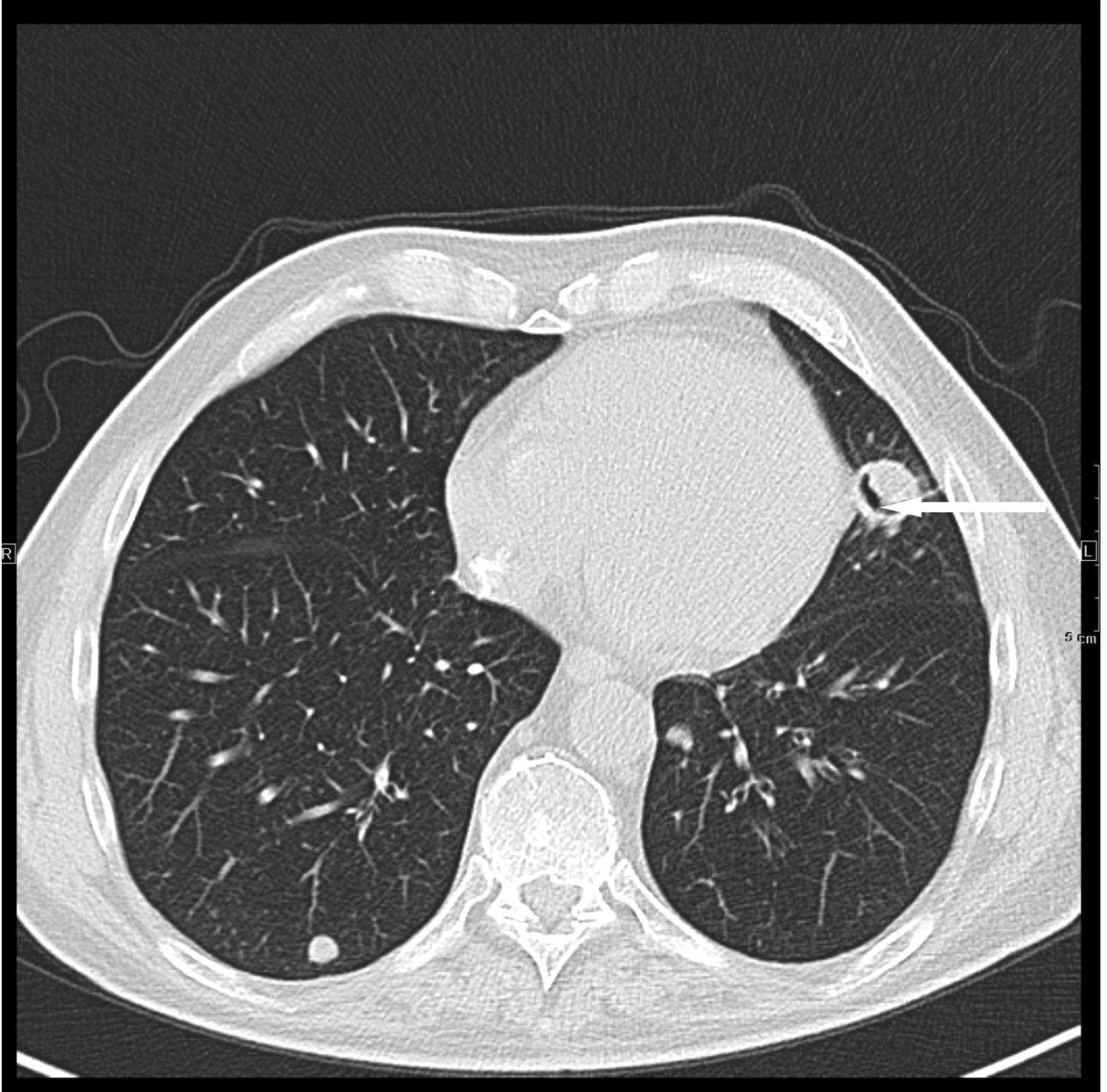
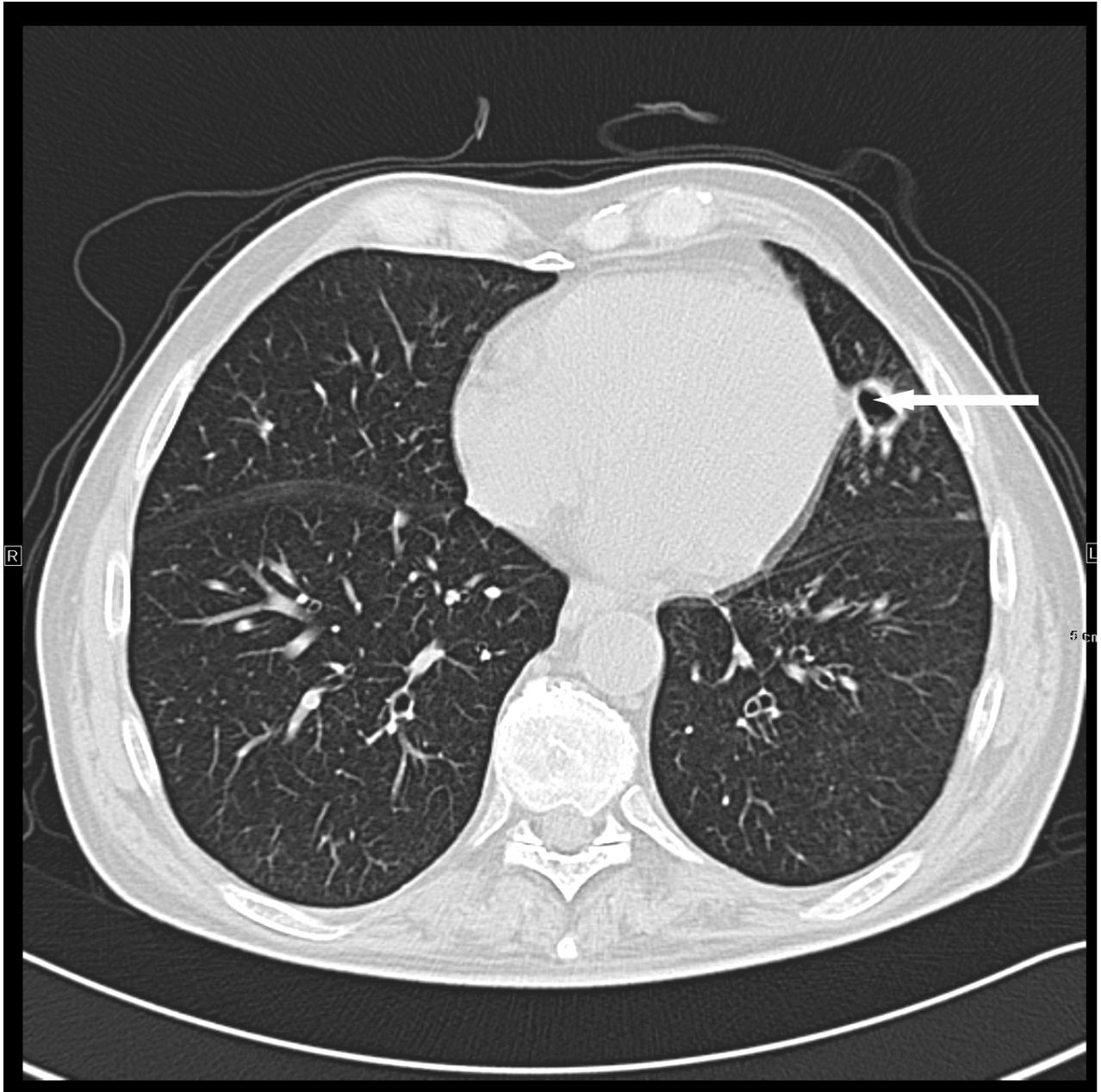


Abbildung 7: CT-Aufnahme des Thorax: Dichte, gut umschriebene Läsion ohne Halo-Zeichen.



*Abbildung 8: CT-Aufnahme des Thorax: Air-crescent-sign.*



*Abbildung 9: CT-Aufnahme des Thorax: Hohlrumbildung.*

Anmerkung: Die CT-Aufnahmen in den Abbildungen 7, 8 und 9 stammen von demselben Patienten, sodass hier sehr gut der zeitliche Verlauf der pilztypischen Veränderungen zu beobachten ist.

#### 4.6. Einfluss von Patienten- und Transplantationscharakteristika auf das Auftreten bakterieller und invasiver mykotischer Infektionen

Der Einfluss von Patienten- und Transplantationscharakteristika auf das Auftreten bakterieller und invasiver mykotischer Infektionen ist in Tabelle 8 zusammengefasst. Keines der untersuchten Charakteristika erwies sich in den statistischen Analysen als signifikanter Risikofaktor für das Auftreten einer bakteriellen oder invasiven mykotischen Infektion.

Der Spendertyp „andere als MRD“ erwies sich als tendenziell signifikant für das Auftreten bakterieller Infektionen (Hazard ratio 1,9). Weiterhin zeigte sich überraschenderweise in der univariaten Cox-Regression, dass das Geschlechterverhältnis „weiblicher Spender zu männlichem Empfänger“ ein tendenziell niedrigeres Risiko für das Auftreten invasiver mykotischer Infektionen hat (Hazard ratio 0,5). Gerade dieses Geschlechterverhältnis wurde in einigen Arbeiten mit einer ungünstigen Prognose assoziiert (13, 44).

**Tabelle 8:** Einfluss von Patienten- und Transplantationscharakteristika auf bakterielle und invasive mykotische Infektionen in der univariaten Cox-Regressions-Analyse

|  | Bakterielle und mykotische Infektionen<br>(N=92) |        | Bakterielle Infektionen<br>(N=75) |        | Mykotische Infektionen<br>(N=17) |        |
|--|--|--------|-----------------------------------|--------|----------------------------------|--------|
|  | HR (95%-CI)                                      | p-Wert | HR (95%-CI)                       | p-Wert | HR (95%-CI)                      | p-Wert |
| Alter bei allogener HSCT                   |  |        |                                   |        |                                  |        |
| >Median                                    | 1,5  | ns     | 1,4                               | ns     | 1,0                              | ns     |
| ≤Median*                                   | (0,9-2,6)  |        | (0,8-2,4)                         |        | (0,4-2,3)                        |        |
| Geschlecht des Empfängers                  |  |        |                                   |        |                                  |        |
| männlich*                                  | 1,0  | ns     | 1,0                               | ns     | 1,0                              | ns     |
| weiblich                                   | (0,6-1,7)  |        | (0,5-1,8)                         |        | (0,4-2,4)                        |        |
| Grunderkrankung                            |  |        |                                   |        |                                  |        |
| AML, ALL oder MDS*                         | 0,8  | ns     | 0,7                               | ns     | 0,8                              | ns     |
| andere                                     | (0,4-1,3)  |        | (0,4-1,3)                         |        | (0,3-2,1)                        |        |
| Geschlecht Spender zu Geschlecht Empfänger |  |        |                                   |        |                                  |        |
| weiblich zu männlich                       | 1,0  | ns     | 1,5                               | ns     | 0,5                              | 0,08   |
| andere Kombinationen*                      | (0,6-1,8)  |        | (0,8-3,0)                         |        | (0,2-1,1)                        |        |
| CMV-Serostatus                             |  |        |                                   |        |                                  |        |
| Empfänger+                                 | 1,0  | ns     | 1,0                               | ns     | 0,6                              | ns     |
| Empfänger-*                                | (0,6-1,7)  |        | (0,5-1,9)                         |        | (0,3-1,5)                        |        |
| Spendertyp                                 |  |        |                                   |        |                                  |        |
| MRD*                                       | 1,3  | ns     | 1,9                               | 0,07   | 0,8                              | ns     |
| anderer                                    | (0,7-2,2)  |        | (1,0-3,6)                         |        | (0,3-1,9)                        |        |
| Konditionierung                            |  |        |                                   |        |                                  |        |
| Konventionell*                             | 1,5  | ns     | 1,7                               | ns     | 1,0                              | ns     |
| andere                                     | (0,7-3,2)  |        | (0,7-3,9)                         |        | (0,3-2,8)                        |        |
| GvHD-Prophylaxe mit MMF                    |  |        |                                   |        |                                  |        |
| ja   | 0,7  | ns     | 0,8                               | ns     | 0,5                              | ns     |
| nein*                                      | (0,4-1,3)  |        | (0,4-1,6)                         |        | (0,1-1,6)                        |        |
| In vivo TCD                                |  |        |                                   |        |                                  |        |
| ja   | 1,1  | ns     | 1,0                               | ns     | 1,5                              | ns     |
| nein*                                      | (0,6-1,8)  |        | (0,5-1,7)                         |        | (0,6-3,5)                        |        |

\*: Referenzkategorie  
 HR: Hazard ratio  
 95%-CI: 95%-Konfidenzintervall  
 ns: nicht signifikant (p-Werte <0,1 angegeben)

#### 4.7. Einfluss von Immunrekonstitution und Engraftment auf das Auftreten bakterieller und invasiver mykotischer Infektionen

Wie in Tabelle 9 dargestellt, zeigte sich, dass eine Anzahl sowohl der CD4<sup>+</sup> T-Lymphozyten als auch der CD8<sup>+</sup> T-Lymphozyten, die an d+30 größer als der Median war, mit einer Tendenz für das Auftreten bakterieller Infektionen einherging (Hazard ratio 3,8 bzw. 3,6). Ein signifikanter Risikofaktor konnte nicht ausgemacht werden.

**Tabelle 9:** Einfluss der Immunrekonstitution und des Engraftment auf bakterielle und invasive mykotische Infektionen in der univariaten Cox-Regressions-Analyse

|   | Bakterielle und mykotische Infektionen (N=92) |        | Bakterielle Infektionen (N=75) |        | Mykotische Infektionen (N=17) |        |
|---|---|--------|--------------------------------|--------|-------------------------------|--------|
|   | HR (95%-CI)                                   | p-Wert | HR (95%-CI)                    | p-Wert | HR (95%-CI)                   | p-Wert |
| IgG-Konzentration an d+30                     |   |        |                                |        |                               |        |
| >Median                                       | 1,4   | ns     | 0,5                            | ns     | 67,2                          | ns     |
| ≤Median*                                      | (0,4-5,1)                                     |        | (0,1-1,7)                      |        | (0,1-90098,6)                 |        |
| Anzahl NK-Zellen an d+30                      |   |        |                                |        |                               |        |
| >Median                                       | 0,5   | ns     | 2,0                            | ns     | 0                             | ns     |
| ≤Median*                                      | (0,1-2,1)                                     |        | (0,5-7,9)                      |        | (0-204,2)                     |        |
| Anzahl CD4 <sup>+</sup> T-Lymphozyten an d+30 |   |        |                                |        |                               |        |
| >Median                                       | 1,5   | ns     | 3,8                            | 0,1    | 0,3                           | ns     |
| ≤Median*                                      | (0,4-6,4)                                     |        | (0,8-18,3)                     |        | (0,1-1,9)                     |        |
| Anzahl CD8 <sup>+</sup> T-Lymphozyten an d+30 |   |        |                                |        |                               |        |
| >Median                                       | 3,6   | ns     | 3,6                            | 0,09   | 1,4                           | ns     |
| ≤Median*                                      | (0,7-18,4)                                    |        | (0,8-15,3)                     |        | (0,1-22,3)                    |        |
| Thrombozyten-Engraftment                      |   |        |                                |        |                               |        |
| >Median                                       | 0,9   | ns     | 0,2                            | ns     | 1,9                           | ns     |
| ≤Median*                                      | (0,3-2,6)                                     |        | (0,0-1,4)                      |        | (0,6-6,6)                     |        |
| Leukozyten-Engraftment                        |   |        |                                |        |                               |        |
| >Median                                       | 0,8   | ns     | 0,8                            | ns     | 0,6                           | ns     |
| ≤Median*                                      | (0,3-1,9)                                     |        | (0,3-2,0)                      |        | (0,2-1,9)                     |        |

\*: Referenzkategorie  
 HR: Hazard ratio  
 95%-CI: 95%-Konfidenzintervall  
 ns: nicht signifikant (p-Werte <0,1 angegeben)

Anmerkung: Patienten, die vor d+30 bakterielle und/oder mykotische Infektionen entwickelten, wurden von den Analysen der Immunparameter an d+30 als Einflussfaktoren ausgeschlossen. In gleicher Weise wurden Patienten, die vor dem Tag des jeweiligen Engraftment bakterielle und/oder mykotische Infektionen zeigten, von den Analysen des Engraftment als Einflussfaktor ausgeschlossen.

#### 4.8. Überleben und Todesursachen

Wie Tabelle 10 zeigt, erreichten 32 Patienten (39%) mit d+365 nach Erhalt der allo- genen HSCT das Ende des Beobachtungszeitraums, konnten also ein ganzes Jahr lang beobachtet werden. Neun Patienten (11%) wurden vor d+365 zum letzten Mal beobachtet; Gründe hierfür waren z.B. Wegzug oder Wechsel zu einer anderen am- bulanten Betreuung (v.a. bei Patienten, die außerhalb Berlins lebten). 20 Patienten (24%) erlitten ein fulminantes Rezidiv und 21 Patienten (26%) starben, wobei hier solche Patienten nicht mitgezählt wurden, die infolge eines fulminanten Rezidivs starben, denn das fulminante Rezidiv bildet einen eigenen Endpunkt für die Beob- achtung.

*Tabelle 10: Endpunkte*

| Endpunkt   | N=82 (%) |
|--|----------|
| d+365 (zensiert)                                   | 32 (39%) |
| Letzter Beobachtungszeitpunkt vor d+365 (zensiert) | 9 (11%)  |
| Fulminantes Rezidiv                                | 20 (24%) |
| Tod  | 21 (26%) |

Für 21 Patienten (26%) bildete der Tod den Endpunkt der Beobachtung. Mit Aus- nahme eines Patienten, der an einem Rezidiv starb, auf das nicht die Definition des fulminanten Rezidivs zutrifft, starben die anderen infolge der Behandlung; diese To- desursachen werden deshalb unter dem Begriff „therapie-assoziiert“ zusammenge- fasst.

In Tabelle 11 sind die Todesursachen aufgelistet:

*Tabelle 11: Todesursachen*

| Todesursache           | N=21 (%) |
|------------------------|----------|
| Rezidiv                | 1 ( 5%)  |
| Therapie-assoziiert    |          |
| Infektion <sup>a</sup> | 11 (52%) |
| GvHD                   | 3 (14%)  |
| Infektion und GvHD     | 4 (19%)  |
| Andere <sup>b</sup>    | 2 (10%)  |

<sup>a</sup>: bakteriell (4), mykotisch (3), viral (4)

<sup>b</sup>: Hirnblutung und Wasting-Syndrom (1), medikamentenassoziiertes Leberversagen (1)

Das Auftreten bakterieller und mykotischer Infektionen zeigte in den statistischen Analysen mittels Kaplan-Meier-Methode und Cox-Regression keinen Einfluss auf das Überleben.

## 5. Diskussion

Die vorliegende Arbeit befasst sich mit Häufigkeiten und Charakteristika bakterieller und mykotischer Infektionen im ersten Jahr nach allogener HSCT. Ein Schwerpunkt der Untersuchung lag auf der Analyse des Einflusses bestimmter Patienten- und Transplantationscharakteristika sowie der Immunrekonstitution und des Engraftment auf das Auftreten von Infektionen. Weiterhin wurden statistische Analysen zum Einfluss der aufgetretenen Infektionen auf das Überleben der Patienten durchgeführt. Bei der Erfassung invasiver mykotischer Infektionen wurde insbesondere die klinische Anwendbarkeit der EORTC-Klassifikation für invasive Mykosen in ihrer revidierten Fassung von 2008 evaluiert (38).

Viele Studien beschäftigen sich mit der Häufigkeit bakterieller und invasiver mykotischer Infektionen sowie mit deren Erregern und den betroffenen Organsystemen, da Infektionen nach allogener HSCT nach wie vor zu den gefürchteten Komplikationen mit hoher Morbidität und Mortalität gehören (45). Allerdings unterscheiden sich die untersuchten Patientenpopulationen häufig durch wichtige Merkmale voneinander (z.B. Alter, Grunderkrankung); außerdem ist das Studiendesign nicht einheitlich angelegt (z.B. prospektiv *versus* retrospektiv). Dies erschwert es, die eigenen Daten mit denen publizierter Studien unmittelbar zu vergleichen.

In den Tabellen 12-14 werden exemplarisch die Ergebnisse aus sieben Veröffentlichungen über BSI nach HSCT mit den selbst erhobenen Daten verglichen. Die Tabelle 15 zieht Vergleiche zwischen den Ergebnissen der wissenschaftlichen Literatur und den eigenen Untersuchungen zu invasiven Mykosen nach HSCT.

Zum Vergleich mit den vorliegenden Ergebnissen konnten nur wenige Studien gefunden werden, in denen ausschließlich Patienten nach allogener HSCT analysiert wurden, meist wurden zugleich die Daten von Patienten nach autologer HSCT erhoben. Hier bietet die vorliegende Untersuchung den Vorteil, ein deutlich homogeneres Kollektiv vorzuweisen, da ausschließlich Patienten mit allogener HSCT untersucht wurden.

Die Literatur berichtet von Häufigkeiten bakterieller BSI nach HSCT (teils sowohl autolog als auch allogene) von etwa 20-40% (47-53). Die eigenen Ergebnisse korrelieren damit; von den hier untersuchten Patienten erkrankten 35% an einer bakteriellen BSI. Geringe Unterschiede zwischen der vorliegenden Arbeit und publizierten Daten

bestehen in den prozentualen Anteilen für grampositive und gramnegative Erreger: Nach den hier ausgewählten Studien werden 57-68% der BSI durch grampositive Erreger, 21-38% durch gramnegative Erreger ausgelöst (47, 49, 52, 53). Die vorliegende Arbeit zeigt mit 77% für grampositive höhere und mit 19% für gramnegative Erreger für BSI niedrigere Häufigkeiten (s. Tabelle 6, S.35). Die Unterschiede sind jedoch geringfügig und z.B. dadurch zu erklären, dass die zum Vergleich herangezogenen Studien autolog und allogene transplantierte Patienten zusammengefasst betrachten und möglicherweise unterschiedliche Regime zur antibiotischen Prophylaxe verwendet wurden. Auch wird in den hier aufgeführten Studien von einem Wechsel im Verhältnis grampositiver zu gramnegativen Erregern berichtet, der je nach Erhebungszeitraum der oben angeführten Arbeiten (frühe 90er bis zu den letzten Jahren) Unterschiede in den Ergebnissen hervorrufen kann. Je später die Erhebungszeiträume liegen, desto mehr nähern sich die Ergebnisse der Vergleichsstudien den hier dargestellten eigenen Ergebnissen an. So wurden in den 1970er Jahren in der Mehrheit (rund 70%) gramnegative Erreger im Blut neutropener Patienten mit Fieber isoliert (47). Dank verbesserter antimikrobieller Prophylaxe gegen gramnegative Keime einerseits und aufgrund veränderter klinischer Bedingungen andererseits (Schädigung der Schleimhautbarriere durch intensivere Chemotherapie-Regimes und konsekutives Eintreten der oralen und gastrointestinalen Flora in die Blutbahn, Entstehung von Eintrittspforten für Hautkeime durch intravaskuläre Katheter mit längerer Verweildauer) werden seit der Mitte der 1980er Jahre grampositive Erreger für rund 70% der Infektionen verantwortlich gemacht (47, 54). Diese Beobachtung wird durch die vorliegende Arbeit bestätigt: 73% der MDI insgesamt wurden durch grampositive Erreger verursacht; in rund 40% der grampositiven Isolate handelte es sich um *Staphylococcus epidermidis*, der als typischer Hautkeim entlang intravaskulärer Verweilkatheter in die Blutbahn einwandern kann. So wurde in 80% der Fälle katheter-assoziiertes BSI *Staphylococcus epidermidis* als Erreger nachgewiesen. Verunreinigungen sind hier nicht sicher auszuschließen, sie sind aber eher unwahrscheinlich, da der Nachweis in mindestens zwei Blutkulturen gefordert war. Rund 26% der durch grampositive Erreger verursachten MDI wurden durch *Enterococcus* spp. hervorgerufen, Keime, die in der menschlichen Darmflora vorkommen und bei Schädigung der Darmschleimhautbarriere durch Chemotherapeutika oder GvHD in die Blutbahn gelangen können. Der ebenfalls zur Darmflora gehörende gramnegative Keim *Escherichia coli* war für rund 13% der BSI und 20% aller MDI insgesamt verantwortlich (s.

Tabelle 6, S.35). Auch andere Studien konnten *Staphylococcus* spp. als häufigste grampositive und *Escherichia coli* als häufigsten gramnegativen Erreger einer bakteriellen BSI bei Patienten nach allogener HSCT nachweisen (49, 51, 52, vgl. Tabelle 14).

Die zum Vergleich herangezogenen Studien berichten von mykotischen BSI mit Häufigkeiten von 4-11% (bezogen auf invasive mykotische Infektionen insgesamt). Das eigene Ergebnis liegt mit 3% knapp darunter. Dabei muss beachtet werden, dass die EORTC-Klassifikation für invasive mykotische Infektionen in den hier angeführten Studien nicht explizit verwendet wurde. Wie Barnes *et al.* berichten, kann die Inzidenz invasiver Mykosen außerdem von Studienort zu Studienort variieren; als möglichen Grund hierfür ziehen die Autoren auch geographische Unterschiede in Betracht (55).

Als häufigste Erreger invasiver mykotischer Infektionen wurden in vorliegender Arbeit *Aspergillus* spp. und *Candida* spp. ausgewiesen (s. Tabelle 7, S. 39), übereinstimmend mit den Ergebnissen anderer wissenschaftlicher Studien (55, 56). Als ubiquitär vorkommende und fakultativ pathogene Keime sind *Aspergillus* spp. und *Candida* spp. in der Phase mit stark geschwächter Abwehrlage nach HSCT typische Erreger invasiver Infektionen. Hierbei geschieht eine Infektion mit *Aspergillus* spp. typischerweise über die Atemwege, wenn Sporen eingeatmet werden und sich wegen mangelnder Immunabwehr in den Atemwegen einnisten, v.a. in der Lunge. Dort keimen sie aus und können auf dem Blutweg in den gesamten Organismus streuen; ein ZNS-Befall verläuft meist tödlich. Eine invasive Infektion mit *Candida* spp. ist dagegen meist endogen, d.h. bei mangelnder Immunabwehr gelangt *Candida* über die Schleimhäute von Mund, Rachen und Verdauungstrakt, die er bei den meisten Menschen kolonisiert, in die Blutbahn und siedelt sich von dort v.a. in parenchymatösen Organen ab. Studien berichten von einer Zunahme invasiver Mykosen durch *Aspergillus* spp. und seltene Pilze wie z.B. *Zygomycetes* spp.; gleichzeitig sinkt die Zahl der durch *Candida* spp. hervorgerufenen invasiven Mykosen, die in den 1980er Jahren noch am häufigsten waren (57, 58). Als Gründe für diesen Wandel werden u.a. die verbesserten Prophylaxe- und Therapiemöglichkeiten von Candidosen durch Fluconazol und, in neuerer Zeit, durch den Einsatz von Echinocandinen (insbesondere Caspofungin) und neueren Azolen wie z.B. Posaconazol und Voriconazol gesehen. Aus dem Jahr 2000 wird eine verminderte Infektionsrate an invasiven Candidosen und ein Überlebensvorteil von Patienten durch die Gabe einer Prophylaxe mit Fluco-

nazol über 75 Tage nach allogener HSCT im Vergleich zu einem Placebo bestätigt (59). Dabei werden nun über 80% der Candidosen durch Fluconazol-resistente bzw. dosisabhängig-sensible *Candida* spp. (z.B. *Candida krusei*, *Candida glabrata*) verursacht (57, 58). Ullmann et al. berichten 2007 von einem signifikanten Vorteil von Posaconazol im Vergleich zu Fluconazol in der Prävention invasiver Aspergillosen bei Patienten nach allogener HSCT und damit einer Reduktion der Pilz-assoziierten Mortalität (60). Wingard et al. konnten 2010 keinen Unterschied in den ersten 6 Monaten nach allogener HSCT bezüglich des Auftretens invasiver Mykosen und des Gesamtüberlebens ausmachen zwischen einer Pilzprophylaxe mit Fluconazol oder mit Voriconazol (61). Allerdings sind diese Studien nach Abschluss der Datenerfassung für die vorliegende Arbeit erschienen, sodass diese Ergebnisse noch keinen Einfluss auf die Pilzprophylaxe für die hier beobachteten Patienten hatten. Auch wenn die Anzahl der in dieser Arbeit dargelegten Fälle invasiver mykotischer Infektionen klein ist, so passt die Erregerverteilung doch zu den oben erwähnten Tendenzen: Rund 77% der invasiven Mykosen wurden durch *Aspergillus fumigatus* hervorgerufen, während *Candida glabrata* und *Mucor* spp. nur bei jeweils einem Patienten (je rund 6%) als Infektionserreger beobachtet wurden (s. Tabelle 7, S. 39).

**Tabelle 12: Häufigkeit von BSI bei Patienten nach HSCT; Ergebnisse im Vergleich**

| Autor (Literaturverweis)  | Beobachtungszeitraum         | Anzahl Patienten | Allogene HSCT    | Autologe HSCT | Anzahl erkrankter Patienten     | Anzahl Episoden | Anzahl Isolate |
|---------------------------|------------------------------|------------------|------------------|---------------|---------------------------------|-----------------|----------------|
| Ortega et al. (52)        | 10 Jahre (1991-2000)         | 796              | 369 (46%)        | 427 (54%)     | 330 (41%)                       | 489             | k.A.           |
| Mikulska et al. (49)      | 4 Jahre (2004-2007)          | 343 <sup>a</sup> | 343 (100%)       | 0             | 132 bzw. 116 (34%) <sup>a</sup> | 168             | 182            |
| Poutsiaka et al. (53)     | 3,5 Jahre (1997-2000)        | 243              | 75 (71%)         | 31 (29%)      | 106 (43%)                       | 159             | 185            |
| Meyer et al. (48)         | 4,5 Jahre (2000-2004)        | 1616             | 913 (56%)        | 703 (44%)     | 319 <sup>b</sup> (20%)          | k.A.            | k.A.           |
| Collin et al. (47)        | 7 Jahre (1991-1997)          | 519 <sup>c</sup> | (55%)            | (45%)         | 189 (36%)                       | k.A.            | 250            |
| Ninin et al. (50)         | 4 Jahre (1993-1996)          | 446              | 92 (21%)         | 354 (79%)     | 176 (39%)                       | 253             | k.A.           |
| Orasch et al. (51)        | 5 Jahre (2003-2008)          | 255              | 255 (100%)       | 0             | 70 (28%)                        | k.A.            | k.A.           |
| <b>Vorliegende Arbeit</b> | <b>2,8 Jahre (2005-2008)</b> | <b>82</b>        | <b>82 (100%)</b> | <b>0</b>      | <b>29 (35%)</b>                 | <b>31</b>       | <b>31</b>      |

<sup>a</sup>: Kalkulationen zur Inzidenz von BSI ergaben, dass von 343 Patienten nach allogener HSCT 116 Patienten (34%) mindestens eine BSI erlitten. In die Studie eingeschlossen wurden jedoch insgesamt 132 an BSI erkrankte Patienten; auf diese 132 beziehen sich die Anzahl an Episoden und Isolaten sowie die Angaben zur Erregerhäufigkeit.

- b: Bewertet wurden ausschließlich BSI, die während der Neutropeniephase auftraten; mit Ende der Neutropeniephase endete die Nachbeobachtung
- c: 28% pädiatrische Patienten (18 Jahre und jünger)

**Tabelle 13: Erregerspektrum und Mortalität von BSI bei Patienten nach HSCT; Ergebnisse im Vergleich**

| Autor (Literaturverweis)     | Erreger                   |                          |            |                                      | Mortalität               |
|------------------------------|---------------------------|--------------------------|------------|--------------------------------------|--------------------------|
|                              | Grampositive Bakterien    | Gramnegative Bakterien   | Anaerobier | Pilze                                |                          |
| Ortega <i>et al.</i> (52)    | 310<br>(63%)              | 142<br>(29%)             | 18<br>(4%) | 19 <sup>a</sup><br>(4%)              | 47 <sup>b</sup><br>(10%) |
| Mikulska <i>et al.</i> (49)  | (57%)                     | (37%)                    | k.A.       | (6%) <sup>a</sup>                    | 34 <sup>b</sup><br>(20%) |
| Poutsiaka <i>et al.</i> (53) | (68%)                     | (21%)                    | k.A.       | (11%) <sup>a</sup>                   | (50%) <sup>c</sup>       |
| Meyer <i>et al.</i> (48)     | k.A.                      | k.A.                     | k.A.       | k.A.                                 | 5 <sup>d</sup><br>(2%)   |
| Collin <i>et al.</i> (47)    | 155<br>(62%)              | 95<br>(38%)              | k.A.       | k.A.                                 | (7%) <sup>e</sup>        |
| Ninin <i>et al.</i> (50)     | k.A.                      | k.A.                     | k.A.       | 4 <sup>a</sup>                       | k.A.                     |
| Orasch <i>et al.</i> (51)    | k.A.                      | k.A.                     | k.A.       | k.A.                                 | k.A.                     |
| <b>Vorliegende Arbeit</b>    | <b>24</b><br><b>(77%)</b> | <b>6</b><br><b>(19%)</b> | <b>0</b>   | <b>1</b> <sup>a</sup><br><b>(3%)</b> | <b>3</b><br><b>(10%)</b> |

<sup>a</sup>: verursacht durch *Candida* spp.

<sup>b</sup>: Zahlen beziehen sich auf Anzahl der Episoden; Mortalität ermittelt 30 Tage nach Auftreten der BSI

<sup>c</sup>: Gesamtmortalität der an BSI erkrankten Patienten am Ende des Beobachtungszeitraums; auch andere unmittelbare Todesursache möglich

<sup>d</sup>: fünf der 319 an BSI erkrankten Patienten (während Neutropeniephase)

<sup>e</sup>: Tod innerhalb von sieben Tagen nach Auftreten der BSI

**Tabelle 14: Häufigste bakterielle Erreger von BSI im Vergleich**

| Autor (Literaturverweis)     | Grampositiv                       | Gramnegativ   |
|------------------------------|-----------------------------------|---|
| Ortega <i>et al.</i> (52)    | <i>Staphylococcus</i> spp.        | <i>Escherichia coli</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i> |
| Mikulska <i>et al.</i> (49)  | <i>Staphylococcus</i> spp.        | <i>Escherichia coli</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i> |
| Poutsiaka <i>et al.</i> (53) | <i>Staphylococcus</i> spp.        | <i>Klebsiella</i> spp., <i>Enterobacter</i> spp.        |
| Meyer <i>et al.</i> (48)     | k.A.                              | k.A.  |
| Collin <i>et al.</i> (47)    | <i>Streptococcus</i> spp.         | <i>Escherichia coli</i> , <i>Klebsiella</i> spp.        |
| Ninin <i>et al.</i> (50)     | <i>Staphylococcus</i> spp.        | k.A.  |
| Orasch <i>et al.</i> (51)    | <i>Staphylococcus</i> spp.        | <i>Escherichia coli</i>                                 |
| <b>Vorliegende Arbeit</b>    | <b><i>Staphylococcus</i> spp.</b> | <b><i>Escherichia coli</i></b>                          |

**Tabelle 15: Häufigkeit und Erregerspektrum invasiver Mykosen im Vergleich**

| Autor                           | Beobachtungszeitraum         | Anzahl Patienten mit allogener HSCT | Anzahl erkrankter Patienten (%) | Anzahl Episoden | Häufigste Erreger  |
|---------------------------------|------------------------------|-------------------------------------|---------------------------------|-----------------|--|
| Neofytos <i>et al.</i> (56)     | 3,2 Jahre (2004-2007)        | k.A.                                | 161                             | 173             | <i>Aspergillus</i> spp. (57%), <i>Candida</i> spp. (25%), <i>Zygomycetes</i> spp. (7%)       |
| Kontoyiannis <i>et al.</i> (46) | 4,5 Jahre (2001-2005)        | 16.200                              | 639 (4%)                        | 718             | <i>Aspergillus</i> spp. (43%), <i>Candida</i> spp. (28%), <i>Zygomycetes</i> spp. (8%)       |
| <b>Vorliegende Arbeit</b>       | <b>2,8 Jahre (2005-2008)</b> | <b>82</b>                           | <b>16 (20%)</b>                 | <b>17</b>       | <b><i>Aspergillus</i> spp. (77%), <i>Candida</i> spp. (6%), <i>Zygomycetes</i> spp. (6%)</b> |

In vorliegender Arbeit traten 73% der bakteriellen und mykotischen BSI in der Zeit bis d+99 und 27% in der Zeit von d+100 bis d+365 auf (s. Abbildung 5, S. 33 und Abbildung 6, S. 37). In der Literatur wird eine ähnliche Häufigkeitsverteilung gesehen (vgl. Busca *et al.*: 75% der BSI in der Zeit bis d+99, 25% in der Zeit von d+100 bis d+365 (62)).

Im Median traten in vorliegender Arbeit bakterielle und invasive mykotische Infektionen an d+18 (Spanne d+1 bis d+349) nach allogener HSCT auf. Zum Vergleich: Poutsiaka *et al.* berichten von einem Auftreten bakterieller und mykotischer Infektionen im Median an d+15, allerdings in einer Kohorte von Patienten sowohl mit allogener als auch mit autologer HSCT (53). Bei Mikulska *et al.* traten bakterielle und mykotische Infektionen nach allogener HSCT im Median an d+10 auf, allerdings beginnt die Spanne mit d-8 bereits vor der Transplantation, während in vorliegender Arbeit nur Infektionen nach Transplantation gewertet wurden (49). Die Tatsache, dass ein Großteil der Infektionen in der frühen Posttransplantationsphase auftrat, weist auf die Schwere der Immundysfunktion in der Präengraftment- und frühen Postengraftment-Phase hin. Dies ist ein Argument für eine standardmäßig durchgeführte antimikrobielle Prophylaxe und unterstreicht die Notwendigkeit einer regelmäßigen und frühzeitigen Diagnostik.

Bei der Bewertung der Diagnostik invasiver mykotischer Infektionen wurde in dieser Arbeit ein besonderes Augenmerk auf den Stellenwert der EORTC-Klassifikation in ihrer revidierten Fassung von 2008 gerichtet (38). Die EORTC-Klassifikation invasiver Mykosen wurde mit drei Zielen entwickelt: Die Identifizierung vergleichbarer Pati-

entengruppen für die klinische und epidemiologische Forschung sollte erleichtert werden, die klinischen Studien zur Diagnostik und Therapie mykotischer Infektionen sollten nach Entwicklung und Durchführung besser vergleichbar sein und die internationale Kommunikation zwischen Forschern verschiedener Länder sollte gefördert werden (38). Die EORTC-Klassifikation ist also mehr für Forschungszwecke und weniger für die Diagnostik und Therapie invasiver Mykosen in der klinischen Routine gedacht, auch wenn sie u.a. mit Blick auf diesen Zweck bewertet wurde (63, 64). Gleichwohl muss sie, um ihre Zwecke für die Forschung zu erfüllen, auch im klinischen Alltag angewendet werden können. Hier stellt sich die Frage, inwiefern das möglich ist, gerade wenn sich die unmittelbare Therapie des einzelnen Patienten häufig nicht an der Klassifizierung durch die EORTC-Kriterien orientiert. Für epidemiologische Zwecke müssen Episoden invasiver Mykosen zudem auch retrospektiv klassifizierbar sein.

Die Wirtsfaktoren (s. Tabelle 2, S. 24) sind nach der Revision der EORTC-Klassifikation von 2008 einfach anzuwenden; sie erfassen eine Vielzahl immunsupprimierter Patienten, so auch Transplantatempfänger eines soliden Organs oder Patienten mit angeborenen Fehlern des Immunsystems. Hingegen ist das unspezifische Kriterium „Fieber“ als Wirtsfaktor bei der Revision herausgenommen worden (38). Auch die klinischen Kriterien haben im Vergleich zur ersten Fassung von 2002 durch die Revision Änderungen erfahren und sind nun leichter anzuwenden: Die frühere Unterscheidung in „minor“ und „major“ entfällt und es wurde versucht, spezifischere und objektivere Kriterien festzulegen (38). So gelten für die Kategorie „probable“ in der revidierten Fassung nur solche klinischen Kriterien, die durch Bildgebung (CT, MRT, Röntgen, Ultraschall) oder apparative Diagnostik (Bronchoskopie) festgestellt werden können. Die früher unter „minor“ fallenden klinischen Kriterien wie z.B. Husten, Thoraxschmerz, Dyspnoe oder Pleurareiben sind dagegen herausgenommen worden, was die retrospektive Erfassung klinischer Kriterien erleichtert und eindeutiger macht (38). Dies ist auch bei dieser Arbeit deutlich geworden: Klinische Symptome der Patienten wie Husten oder Dyspnoe konnten retrospektiv nicht bei allen Patienten sicher eruiert werden, die durch Bildgebung festgehaltenen Krankheitszeichen jedoch schon. Insofern erweisen sich die Änderungen durch die Revision als vorteilhaft. Nachteilig ist aber die Tatsache, dass Patienten, bei denen durch Bildgebung oder apparative Diagnostik kein für Mykosen spezifischer Befund erhoben werden kann, jedoch die klinischen Symptome und mikrobiellen Befunde auf das Vorliegen einer

Pilzinfektion hinweisen, im Zweifel nicht nach den EORTC-Kriterien klassifiziert werden können. Auch in der vorliegenden Arbeit war dies bei 3 Patienten der Fall. Auch gibt es keine Stellungnahme zu postmortalen Befunden.

In der Durchschau der computertomographischen Lungenaufnahmen der 15 Episoden von Aspergillenpneumonie wurde bei 13 (87%) eine „dichte, gut umschriebene Läsion ohne Halo-Zeichen“ gesehen; dieses klinische Kriterium trat somit im Vergleich zu den anderen deutlich am häufigsten auf („dichte, gut umschriebene Läsion mit Halo-Zeichen“ bei 5 Patienten (33%), „Hohlraum“ bei 3 Patienten (20%), „Air-crescent-Zeichen“ bei 2 (13%)) (s. Tabelle 7, S. 39). Auch wenn die Fallzahl mit 15 klein ist, so weist dieses Ergebnis doch eine gewisse Parallele zu den Beobachtungen von Caillot *et al.* auf: Diese Autoren haben gezeigt, dass die von der EORTC-Klassifikation geforderten Zeichen in ihrem Auftreten vom zeitlichen Verlauf der Pilzpneumonie abhängen. So tritt laut Caillot *et al.* das „Halo-Zeichen“ nur in der ersten Woche nach der Infektion auf, das „Air-crescent-Zeichen“ dafür typischerweise in der dritten Woche (65). Insofern ist das „Air-crescent-Zeichen“ für eine frühe Diagnose nicht hilfreich. Gleichzeitig können in der zweiten Erkrankungswoche, in der möglicherweise die meisten CT-Untersuchungen durchgeführt werden, nur unspezifische Befunde gesehen werden; die Diagnose eines pulmonalen Pilzbefalls wäre hier, hielte man sich an die EORTC-Klassifikation, nur sehr eingeschränkt möglich (64). Die exemplarisch gezeigten CT-Aufnahmen in Abschnitt 4.5.2.3 (S. 41) dokumentieren die Veränderung eines pilztypischen Befundes von einer „dichten, gut umschriebenen Läsion ohne Halo-Zeichen“ über das „Air-crescent-Zeichen“ zur „Hohlraumbildung“.

Auch die mikrobiologischen Kriterien wurden etwas vereinfacht; so reicht z.B. der einmalige Nachweis von Galactomannan-Antigen im Serum für die Einstufung in die Kategorie „probable“ aus (s. Tabelle 4, S. 25), während 2002 noch mindestens zwei positive *Aspergillus*-Antigen-Nachweise im Blut gefordert wurden. Erwähnenswert ist hier auch die deutliche Verbesserung der diagnostischen Möglichkeiten: 1999 war die Bedeutung der diagnostischen Bronchoskopie bei Aspergillose der Lunge mit einer Spezifität von ca. 100%, aber einer Sensitivität von nur ca. 43% noch umstritten (66). Mit der Entwicklung des Galactomannan-Assay zum Nachweis von *Aspergillus*-Antigen in der BAL steht mittlerweile ein Diagnostikum mit einer Spezifität von 93% und einer Sensitivität von nahezu 100% zur Verfügung (67). Galactomannan ist ein Bestandteil der Zellwand von *Aspergillus* spp., das während einer invasiven Infektion

freigesetzt wird und im Serum mit einer Sensitivität von knapp 90% und einer Spezifität von rund 98% nachgewiesen werden kann (68). Aus diesem Grund und wegen seiner Non-Invasivität kann der Galactomannan-Nachweis im Blut oder im Bronchialsekret hilfreich in der Diagnostik invasiver Aspergillosen sein (68, 69). Auch in dieser Arbeit trug in allen 13 Fällen invasiver Pilzinfektionen durch *Aspergillus fumigatus* ein positiver Antigennachweis entweder im Serum (7 Fälle, 54% der invasiven Aspergilleninfektionen), in der BAL (4 Fälle, 31% der invasiven Aspergilleninfektionen) oder sowohl im Serum als auch in der BAL (2 Fälle, 15% der invasiven Aspergilleninfektionen) zur Diagnose und zur Klassifizierung gemäß den EORTC-Kriterien bei. Doch trotz der Nachweismöglichkeit von *Aspergillus*-Antigenen in der BAL dank Galactomannan-Assay bleibt die Diagnose einer pulmonalen Aspergillose häufig erschwert, denn auch bei Menschen ohne Immundefizienz kann eine reine Kolonisation der Atemwege durch *Aspergillus* spp. vorliegen (70).

Bei schwer kranken Patienten ist die EORTC-Klassifikation weiterhin oft nur eingeschränkt anwendbar. Grund dafür ist die Tatsache, dass einige der geforderten Kriterien nicht erhoben werden können. Bei einem beatmeten Patienten können z.B. nicht ohne Aufwand CT-Aufnahmen angefertigt werden, auch wenn dies prinzipiell möglich ist; im klinischen Alltag werden zur Verlaufskontrolle in der Regel konventionelle Röntgenaufnahmen angefertigt, deren Ergebnis für die EORTC-Klassifizierung mykotischer Pneumonien ohne Relevanz ist. Dies war in dieser Arbeit bei mehreren Patienten der Fall. Auch auf invasive Diagnostik zum mikrobiologischen Nachweis (z.B. Biopsien, die für die Einstufung „proven“ gefordert werden) muss gerade aufgrund ihrer Invasivität und der damit verbundenen möglichen Komplikationen bei den vorliegenden Risikofaktoren (Immundefizite bei Leukopenie, Gerinnungsstörungen bei Thrombopenie) verzichtet werden (64, 71). So können einige Fälle invasiver Mykosen mit der EORTC-Klassifikation nicht erfasst oder nur als „possible“ eingestuft werden, obwohl der klinische Verlauf dafür spricht, dass die Wahrscheinlichkeit einer invasiven Pilzinfektion größer ist. Entsprechend zeigt eine Studie von 2002 (d.h. vor der Revision der EORTC-Klassifikation) mit 22 Patienten, bei denen in der Autopsie die invasive Mykose gesichert werden konnte, dass laut EORTC-Kriterien *prae mortem* nur 2 Patienten als „proven“, 6 als „probable“ und 13 als „possible“ eingestuft wurden (64). Interessant wäre hier, dieselben Patienten retrospektiv erneut einzustufen, diesmal nach den Kriterien der revidierten EORTC-Klassifikation. Möglicherweise ergäbe sich ein realistischeres Bild. In dieser Arbeit wurde eine Episode einer in-

vasiven Pilzinfektion, eine systemische Mukormykose, ebenfalls erst nach dem Tod des Patienten durch Obduktion diagnostiziert und retrospektiv als „proven“ eingestuft. Vor dem Tod des Patienten wurde lediglich der geforderte Wirtsfaktor erfüllt, weder mikrobiologisch noch klinisch konnten die von der EORTC-Klassifikation geforderten Nachweise erbracht werden.

Risikofaktoren für das Auftreten einer bakteriellen Infektion nach allogener HSCT sind laut Literatur z.B. das Auftreten einer GvHD oder Neutropenie (72, 73), die Dauer einer parenteralen Ernährung (45) und das Vorhandensein eines ZVK (45, 73). Dies sind Faktoren, die überwiegend zum Zeitpunkt der HSCT noch nicht feststehen bzw. nicht festgelegt werden können, deshalb sind sie in der vorliegenden Arbeit nicht als mögliche Risikofaktoren erfasst und statistisch untersucht worden. Marena *et al.* beschreiben weiterhin eine GvHD-Prophylaxe ohne Methotrexat als Risikofaktor (45); in dieser Arbeit wurde jedoch untersucht, ob die Gabe von Mycophenolatmofetil (MMF) in der GvHD-Prophylaxe ein Risiko für das Auftreten einer bakteriellen oder mykotischen Infektion darstellt. Es zeigte sich, dass der Einsatz von MMF im Vergleich zu anderen Medikamenten zur GvHD-Prophylaxe das Risiko, an einer bakteriellen oder invasiven mykotischen Infektion zu erkranken, nicht signifikant verändert (s. Tabelle 8, S. 45).

Patienten, die eine Stammzellspende eines HLA-identen verwandten Spenders empfangen, haben der Literatur zufolge ein geringeres Risiko für bakterielle Infektionen als Patienten, die eine HLA-idente Stammzellspende eines unverwandten Spenders oder eine HLA-teilidente Stammzellspende eines verwandten Spenders erhalten (16, 45). Demgegenüber konnte in vorliegender Arbeit kein signifikanter Risikofaktor für das Auftreten einer bakteriellen Infektion im ersten Jahr nach Erhalt einer allogenen HSCT ausgemacht werden, wobei Patientencharakteristika wie Alter, Geschlecht, Grunderkrankung, Transplantationscharakteristika wie Spendertyp, Geschlecht des Spenders, Konditionierung, GvHD-Prophylaxe, CMV-Serostatus und *in vivo* T-Zell-Depletion und der Verlauf der Immunrestitution sowie der Zeitpunkt des Engraftment in die Analyse einbezogen wurden. Dass Patienten, die eine Stammzellspende eines HLA-identen verwandten Spenders empfangen hatten, ein geringeres Risiko für bakterielle Infektionen haben, war tendenziell zwar auch in dieser Arbeit zu beobachten, allerdings nicht signifikant (s. Tabelle 8, S.45). Für das Fehlen der Signifikanz könnte z.B. die geringe Stichprobengröße verantwortlich sein.

Männliche Empfänger eines Stammzelltransplantats von einem weiblichen Spender zeigten in vorliegender Untersuchung ein tendenziell niedrigeres Risiko für das Auftreten einer invasiven mykotischen Infektion (s. Tabelle 8, S. 45). Insbesondere dieses Geschlechterverhältnis wurde in einigen Arbeiten mit einer ungünstigen Prognose auch im Hinblick auf infektiologische Komplikationen assoziiert (13, 16, 44).

Für das Auftreten invasiver Mykosen nach HSCT wird in der Literatur eine große Anzahl von Risikofaktoren genannt. Marr *et al.* beschreiben, vergleichbar mit den Berichten über Risikofaktoren für bakterielle Infektionen, die Stammzellgabe von einem HLA-identen verwandten Spender gegenüber anderen Konstellationen (HLA-teilidenter verwandter Spender, HLA-identer unverwandter Spender) als risikoreduzierenden Faktor, höheres Alter des Patienten hingegen erhöhe das Risiko für eine invasive Mykose (74). Als weitere Risikofaktoren nennen Marr *et al.* u.a. eine *in vitro* T-Zell-Depletion des Transplantats, das Auftreten einer GvHD, Neutropenie, Empfang von Stammzellen aus Nabelschnurblut (im Vergleich zu Stammzellen aus peripherem Blut oder aus dem Knochenmark), längere Einnahme von Corticosteroiden und das Auftreten einer CMV-Infektion (74). Auch bei Barnes *et al.* wird ein höheres Lebensalter als Risikofaktor beschrieben, ebenso CMV-Seropositivität des Empfängers vor Transplantation; weiterhin werden Eisenüberladung, Schädigung der mukosalen Barrierefunktion durch vorangegangene Infektionen, Konditionierung oder GvHD, Hochdosis-TBI, Diabetes, intravenöse Katheter und, vergleichbar mit den Ergebnissen von Marr *et al.*, das Auftreten einer akuten oder chronischen GvHD, eine längere Steroidgabe und der Empfang von Stammzellen aus Nabelschnurblut genannt (55). Die immunsuppressive Behandlung bei Auftreten einer GvHD sehen auch Bhatti *et al.* als Risikofaktor an (75). Aus den für diese Arbeit erhobenen Daten konnte nach statistischer Analyse kein signifikanter Risikofaktor für das Auftreten invasiver mykotischer Infektionen ausgemacht werden (s. Tabelle 8, S.45). Die Stichprobengröße in dieser Arbeit ist allerdings mit 17 Episoden invasiver Mykosen in 16 Patienten vergleichsweise gering und das Ergebnis insofern wenig aussagekräftig.

Ein weiteres Ziel vorliegender Untersuchung war es, die Rekonstitutionskinetiken verschiedener Immunparameter nach allogener HSCT zu erfassen und hierbei mögliche Einflüsse auf das Auftreten von Infektionen zu eruieren. Es zeigte sich, dass die Anzahl an CD4<sup>+</sup> T-Lymphozyten im Median bis d+360 zu jedem Untersuchungszeitpunkt unter dem unteren Referenzwert lag. Die Medianwerte der NK-Zellzahlen lagen dagegen an d+30 noch im unteren Referenzbereich, fielen dann bis d+120 ab,

um danach erneut anzusteigen. Die Mediane der CD8<sup>+</sup> T-Zellzahlen erreichten ab d+120 wieder normale Werte. Die medianen IgG-Serumkonzentrationen lagen während des gesamten Beobachtungszeitraums über dem unteren Referenzwert (s. Abbildungen 1-4, S. 30-32). Somit sind die beobachteten Verläufe vergleichbar mit in der Literatur beschriebenen Rekonstitutionskinetiken nach allogener HSCT (76).

Bei der Beobachtung der Rekonstitutionskinetiken von CD4<sup>+</sup> und CD8<sup>+</sup> T-Lymphozyten, NK-Zellen und IgG-Serumkonzentration konnte kein Risikofaktor für das Auftreten einer Infektion nachgewiesen werden (s. Tabelle 9, S. 46). Allerdings wurden Daten aus der Analyse ausgeschlossen, wenn vor der ersten Erhebung der Immunparameter an d+30 eine Infektion auftrat, da Infektionen an sich einen Einfluss auf die Immunrekonstitution haben können. Dies war bei 43 der 82 Patienten der Fall, somit reduzierte sich die Datenanzahl für die statistische Analyse erheblich. Im weiteren Verlauf war die regelmäßige monatliche Erfassung der Blutwerte nicht immer möglich, teils, weil die ambulante Weiterbetreuung in einer anderen Einrichtung stattfand, teils, weil bei stabilem Allgemeinzustand der Patient in größeren Abständen wiedervorgelegt wurde, sodass wieder weniger Daten erhoben werden konnten. Möglicherweise waren auch die zeitlichen Abstände des Immunmonitoring mit jeweils 30 Tagen zu groß gewählt, sodass kurzfristige Veränderungen nicht erfasst wurden. Zu überlegen wäre auch, ob nicht vielleicht die Anzahl z.B. der neutrophilen Granulozyten eine größere Rolle hinsichtlich des Infektionsrisikos spielt als die Anzahl an CD4<sup>+</sup> und CD8<sup>+</sup> T-Lymphozyten und NK-Zellen.

Von den hier erfassten 17 invasiven Mykosen verliefen 3 (18%) innerhalb von 30 Tagen nach Auftreten der Infektion tödlich. Ortega *et al.* und Mikulska *et al.* berichten über eine Mortalität mykotischer BSI innerhalb von 30 Tagen nach Auftreten der Infektion von 42% (Ortega) bzw. 22% (Mikulska) (49, 52). Bei der geringen Anzahl an Episoden von 19 (Ortega), 10 (Mikulska) und 17 (vorliegende Arbeit) sind diese Unterschiede nicht erheblich. Die Mortalität bei Ortega *et al.* ist möglicherweise höher, weil in den 90er Jahren hochwirksame Antimykotika wie Caspofungin und Voriconazol noch nicht in der klinischen Routine zur Verfügung standen.

Von den 75 bakteriellen Infektionen verliefen in dieser Untersuchung 4 tödlich (5%), die höchste Mortalität wiesen hierbei die BSI auf mit 7,5%. Collin *et al.* berichten mit 7% von einer ähnlichen Mortalität bakterieller BSI nach HSCT, allerdings sind hier auch autolog transplantierte und pädiatrische Patienten berücksichtigt worden (47).

Sowohl die hier erhobene bakterien- als auch pilz-assoziierte Mortalität sind recht gering (5% bzw. 18%). Dies spricht bei der hohen Häufigkeit an Infektionen für eine gute Wirksamkeit der antibakteriellen bzw. antimykotischen Therapien, insbesondere der neueren Antimykotika wie Caspofungin und Voriconazol, mit denen in dieser Arbeit 76% der invasiven Mykosen behandelt wurden.

In der vorliegenden Untersuchung hatte das Auftreten sowohl von bakteriellen als auch von invasiven mykotischen Infektionen keinen signifikanten Einfluss auf das Überleben der Patienten. Möglicherweise ist für diesen Aspekt die Nachbeobachtungszeit von einem Jahr zu kurz gewählt und auch hier ist die Stichprobengröße von 82 Patienten gering.

Ein Problem bei der Anfertigung dieser Arbeit bestand in der retrospektiven Dokumentation der klinischen Kriterien für die invasiven Mykosen des unteren Respirationstrakts: In den vorliegenden Befundungen der CT-Thorax-Aufnahmen wurden die von der EORTC-Klassifikation geforderten Kriterien nicht erwähnt. Deshalb wurden in Zusammenarbeit mit Kollegen der Klinik und Hochschulambulanz für Radiologie der Charité, Campus Benjamin Franklin, alle in Frage kommenden CT-Aufnahmen erneut evaluiert und die entsprechenden radiologischen Zeichen dokumentiert. Es wäre sinnvoll, wenn diese Zeichen explizit in der Befundung beschrieben würden, denn damit wäre eine Zuordnung der Infektion in „possible“ oder „probable“ eventuell schon zum Zeitpunkt der Infektion selbst möglich und nicht erst retrospektiv; dies gäbe dem behandelnden Arzt zumindest einen Hinweis auf die Wahrscheinlichkeit einer Pilzpneumonie, selbst wenn sich die Therapie nicht zu allererst nach dieser Zuordnung richten sollte. Auch ließen sich dadurch retrospektive Erhebungen praktisch erheblich leichter und in weit größerem Umfang durchführen, was in wissenschaftlicher Hinsicht ein wichtiges Argument darstellt.

Ein weiteres Problem zeigte sich bei der Literaturrecherche zum Vergleich der Ergebnisse: Viele Studien unterscheiden sich in ihrem Design, z.B. was das Patientenkollektiv betrifft; allogene und autologe transplantierte Patienten werden getrennt beobachtet oder zu einem Kollektiv zusammengefasst, teilweise werden pädiatrische Patienten mit in das Kollektiv aufgenommen. Invasive Mykosen werden nicht von allen Autoren nach der EORTC-Klassifikation eingeteilt, von den auftretenden bakteriellen Infektionen werden häufig nur BSI ausgewertet. Die Mortalität von Infektionen wird unterschiedlich wiedergegeben; so werden bakterielle und mykotische Infektionen zusammengefasst oder Mortalitäten nach Erreger aufgeschlüsselt angegeben.

Die Zeiträume für das Auftreten von Infektionen werden verschieden festgelegt: Einige Autoren legen Zeiträume von d+0 bis d+100 und d+101 bis d+365 fest, andere wiederum von d+0 bis d+30 und d+31 bis d+180. Länder- und klinikspezifisch bestehen unterschiedliche Prophylaxeschemata (bzw. wird bewusst auf eine antimikrobielle Prophylaxe verzichtet) und auch die Standards in der empirischen Therapie bei Auftreten einer Infektion differieren. Dies alles erschwert einen effektiven Vergleich der Daten und somit mögliche Verbesserungen in Prophylaxe, Diagnostik und Therapie von Infektionen. Eine größere Standardisierung in Studiendesign, Auswertung und Datenwiedergabe von Untersuchungen, die sich mit Infektionen nach allogener HSCT befassen, ist somit für den Versuch, die infektiologischen Komplikationen zu verringern, höchst wünschenswert. Ein großer Vorteil besteht darin, dass weltweit bereits viele Daten erfasst und veröffentlicht wurden, ebenfalls besteht teilweise Zugriff auf diese Daten dank der Speicherung in Datenbanken (z.B. der European Group for Blood and Marrow Transplantation, EBMT), sodass prinzipiell eine retrospektive Reevaluierung möglich ist. Prospektive Studien müssen ihr Augenmerk auf den Vergleich unterschiedlicher Prophylaxeschemata legen, wobei beachtet werden muss, dass sich Erregerspektren und Resistenzen ändern können.

Schwierig bleibt nach wie vor die Diagnostik mykotischer Infektionen, wobei auch hier durch die Entwicklung sensitiverer Antigen-Nachweisverfahren und die hohe Qualität moderner computertomographischer Aufnahmen bereits Fortschritte verzeichnet werden konnten.

Die allogene HSCT stellt nach wie vor für einige Erkrankungen die einzige Therapie dar und ist eine Transplantation mit großem therapeutischem Potential, die in der Regel keine lebenslange Immunsuppression erfordert. Sie ist mit Komplikationen behaftet; von diesen können aber insbesondere die Infektionen zunehmend besser verhindert, erkannt und behandelt werden.

## Literaturverzeichnis

- 1 Ferrara J, Anasetti C, Stadtmauer E, *et al.* Blood and marrow transplant clinical trials network state of the science symposium 2007. *Biol Blood Marrow Transplant* 2007;13:1268-1285.
- 2 Gocheva LB. Nonmyeloablative conditioning regimens and bone marrow transplantation - some contemporary aspects. *Folia Med (Plovdiv)* 2010;52:12-17.
- 3 Dreger P, Brand R, Hansz J, *et al.* Treatment-related mortality and graft-versus-leukemia activity after allogeneic stem cell transplantation for chronic lymphocytic leukemia using intensity-reduced conditioning. *Leukemia* 2003;17:841-848.
- 4 Buchholz S, Ganser A. Hämatopoetische Stammzelltransplantation. Indikationen, Grundlagen und Ausblick. *Internist* 2009; 50:572-580.
- 5 Wingard JR, Vogelsang GB, Deeg HJ. Stem cell transplantation: supportive care and long-term complications. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2002:422-444.
- 6 Barton-Burke M, Dwinell DM, Kafkas L, *et al.* Graft-versus-host disease: a complex long-term side effect of hematopoietic stem cell transplant. *Oncology (Williston Park)* 2008;22:31-45.
- 7 Mir MA, Battiwalla M. Immune deficits in allogeneic hematopoietic stem cell transplant (HSCT) recipients. *Mycopathologia* 2009;168:271-282.
- 8 Lüllmann-Rauch R. *Histologie: Verstehen – Lernen – Nachschlagen.* Stuttgart; New York: Thieme 2003.

- 9 Schulz C, von Andrian UH, Massberg S. Hematopoietic stem and progenitor cells: their mobilization and homing to bone marrow and peripheral tissue. *Immunol Res* 2009;44:160-168.
- 10 Alenzi FQ, Alenazi BQ, Ahmad SY, Salem ML, Al-Jabri AA, Wyse RK. The haemopoietic stem cell: between apoptosis and self renewal. *Yale J Biol Med* 2009;82:7-18.
- 11 Weidt C, Niggemann B, Kasenda B, Drell TL, Zänker KS, Dittmar T. Stem cell migration: a quintessential stepping stone to successful therapy. *Curr Stem Cell Res Ther* 2007;2:89-103.
- 12 Alencar S, Garnica M, Luiz RR, *et al.* Cryopreservation of peripheral blood stem cell: the influence of cell concentration on cellular and hematopoietic recovery. *Transfusion* 2010;50:2402-2412.
- 13 Petersen SL. Alloreactivity as therapeutic principle in the treatment of hematologic malignancies. Studies of clinical and immunologic aspects of allogeneic hematopoietic cell transplantation with nonmyeloablative conditioning. *Dan Med Bull* 2007;54:112-139.
- 14 Ezzone SA. History of hematopoietic stem cell transplantation. *Semin Oncol Nurs* 2009;25:95-99.
- 15 Schmit-Pokorny K. Expanding indications for stem cell transplantation. *Semin Oncol Nurs* 2009;25:105-114.
- 16 Ljungmann P, Bregni M, Brune M, *et al.* Allogeneic and autologous transplantation for haematological diseases, solid tumours and immune disorders: current practice in Europe 2009. *Bone Marrow Transplant* 2010;45:219-234.
- 17 Krüger WH, Bohlius J, Cornely OA, *et al.* Antimicrobial prophylaxis in allogeneic bone marrow transplantation. Guidelines of the infectious diseases wor-

king party (AGIHO) of the German Society of Haematology and Oncology. *Ann Oncol* 2005;16:1381-1390.

- 18 Leung Y, Geddes M, Storek J, Panaccione R, Beck PL. Hematopoietic cell transplantation for Crohn's disease; is it time? *World J Gastroenterol* 2006;12:6665-6673.
- 19 Marmont AM. Allogeneic haematopoietic stem cell transplantation for severe autoimmune diseases: great expectations but controversial evidence. *Bone Marrow Transplant* 2006;38:1-4.
- 20 Frenette PS, Atweh GF. Sickle cell disease: old discoveries, new concepts, and future promise. *J Clin Invest* 2007;117:850-858.
- 21 Bhatia M, Walters MC. Hematopoietic cell transplantation for thalassemia and sickle cell disease: past, present and future. *Bone Marrow Transplant* 2008;41:109-117.
- 22 Huang M, Lucas K. Current therapeutic approaches in metastatic and recurrent Ewing sarcoma. *Sarcoma* 2011;2011:863210.
- 23 Gratwohl A, Baldomero H, Demirer T, *et al.* Hematopoietic stem cell transplantation for solid tumors in Europe. *Ann Oncol* 2004;15:653-660.
- 24 Müller AM, Ihorst G, Waller CF, Dölken G, Finke J, Engelhardt M. Intensive chemotherapy with autologous peripheral blood stem cell transplantation during a 10-year period in 64 patients with germ cell tumor. *Biol Blood Marrow Transplant* 2006;12:355-365.
- 25 Possinger K, Regierer AC. *Facharzt Hämatologie Onkologie*. Urban & Fischer Verlag/Elsevier GmbH, München; Auflage: 1 (19. Oktober 2006).
- 26 Provan D, Singer CR, Baglin T, Dokal I. *Oxford Handbook of Clinical Haematology*. 3rd ed. Oxford, England: Oxford University Press, 2009.

- 27 Mohty M, Kuentz M, Michallet M, *et al.* Chronic graft-versus-host disease after allogeneic blood stem cell transplantation: long-term results of a randomized study. *Blood* 2002;100:3128-3134.
- 28 Wollmer E, Neubauer A. Nebenwirkungen der medikamentösen Tumorthera-  
pie. Was Internisten wissen sollten. *Internist* 2011;52:1429-1446.
- 29 Membreno FE, Ortiz J, Foster PF, *et al.* Liver transplantation for sinusoidal obstructive syndrome (veno-occlusive disease): case report with review of the literature and the UNOS database. *Clin Transplant* 2008;22:397-404.
- 30 Broers AE, van der Holt B, Haze S, *et al.* A comparison of postengraftment infectious morbidity and mortality after allogeneic partially T cell-depleted peripheral blood progenitor cell transplantation versus T cell-depleted bone marrow transplantation. *Exp Hematol* 2005;33:912-919.
- 31 McCoy D, Depestel DD, Carver PL. Primary antifungal prophylaxis in adult hematopoietic stem cell transplant recipients: current therapeutic concepts. *Pharmacotherapy* 2009;29:1306-1325.
- 32 Schmidt-Hieber M, Schwender J, Heinz WJ, *et al.* Viral encephalitis after allogeneic stem cell transplantation: a rare complication with distinct characteristics of different causative agents. *Haematologica* 2011;96:142-149.
- 33 Jacobsohn DA, Vogelsang GB. Acute graft versus host disease. *Orphanet J Rare Dis* 2007;2:35.
- 34 Cahn JY, Klein JP, Lee SJ, *et al.* Prospective evaluation of 2 acute graft-versus-host (GVHD) grading systems: a joint Société Française de Greffe de Moëlle et Thérapie Cellulaire (SFGM-TC), Dana Farber Cancer Institute (DFCI), and International Bone Marrow Transplant Registry (IBMTR) prospective study. *Blood* 2005;106:1495-1500.

- 35 Crawley C, Lalancette M, Szydlo R, *et al.* Outcomes for reduced-intensity allogeneic transplantation for multiple myeloma: an analysis of prognostic factors from the Chronic Leukaemia Working Party of the EBMT. *Blood* 2005;105:4532-4539.
- 36 Savani BN, Goodman S, Barrett AJ. Can routine posttransplant HPV vaccination prevent commonly occurring epithelial cancers after allogeneic stem cell transplantation? *Clin Cancer Res* 2009;15:2219-2221.
- 37 Savani BN, Mielke S, Reddy N, Goodman S, Jagasia M, Rezvani K. Management of relapse after allo-SCT for AML and the role of second transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2009;44:769-777.
- 38 De Pauw B, Walsh TJ, Donnelly JP, *et al.* 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. *Clin Infect Dis* 2008;46:1813-1821.
- 39 Iravani M, Evazi MR, Mousavi SA, *et al.* Fludarabine and busulfan as a myeloablative conditioning regimen for allogeneic stem cell transplantation in high- and standard-risk leukemic patients. *Bone Marrow Transplant* 2007;40:105-110.
- 40 Kröger N1, Schwerdtfeger R, Kiehl M, *et al.* Autologous stem cell transplantation followed by a dose-reduced allograft induces high complete remission rate in multiple myeloma. *Blood* 2002;100(3):755-60.
- 41 Shamsi TS, Farzana T, Ansari SH, Ahmed A, Ishaque A. Febrile Neutropenia in Haematological Disorders: a Single Centre review of Antibiotic Policy and the Outcome. *JPMA (Journal Of Pakistan Medical Association)* Vol 53, No.5, May 2003.
- 42 CDC: Centers for Disease Control and Prevention. Guidelines for the Preven-

tion of Intravascular Catheter-Related Infections. MMWR 2002;51(No. RR-10): 27-28.

- 43 Wolf HH, Leithäuser M, Maschmeyer G, *et al.* Central venous catheter-related infections in hematology and oncology : guidelines of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Oncology (DGHO). *Ann Hematol* 2008;87:863-876.
- 44 Shimoni A, Hardan I, Ayuk F, *et al.* Allogenic hematopoietic stem-cell transplantation with reduced-intensity conditioning in patients with refractory and recurrent multiple myeloma: long-term follow-up. *Cancer* 2010;116:3621-3630.
- 45 Marena C, Zecca M, Carenini ML, *et al.* Incidence of, and risk factors for, nosocomial infections among hematopoietic stem cell transplantation recipients, with impact on procedure-related mortality. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2001;22:510-517.
- 46 Kontoyiannis DP, Marr KA, Park BJ, *et al.* Prospective surveillance for invasive fungal infections in hematopoietic stem cell transplant recipients, 2001-2006: overview of the Transplant-Associated Infection Surveillance Network (TRANSNET) Database. *Clin Infect Dis* 2010;50:1091-1100.
- 47 Collin BA, Leather HL, Wingard JR, Ramphal R. Evolution, incidence, and susceptibility of bacterial bloodstream isolates from 519 bone marrow transplant patients. *Clin Infect Dis* 2001;33:947-953.
- 48 Meyer E, Beyersmann J, Bertz H, *et al.* Risk factor analysis of blood stream infection and pneumonia in neutropenic patients after peripheral blood stem-cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2007;39:173-178.
- 49 Mikulska M, Del Bono V, Raiola AM, *et al.* Blood stream infections in allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipients: reemergence of Gram-negative rods and increasing antibiotic resistance. *Biol Blood Marrow Transplant* 2009;15:47-53.

- 50 Ninin E, Milpied N, Moreau P, *et al.* Longitudinal study of bacterial, viral, and fungal infections in adult recipients of bone marrow transplants. *Clin Infect Dis* 2001;33:41-47.
- 51 Orasch C, Weisser M, Mertz D, *et al.* Comparison of infectious complications during induction/consolidation chemotherapy versus allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2010;45:521-526.
- 52 Ortega M, Rovira M, Almela M, *et al.* Bacterial and fungal bloodstream isolates from 796 hematopoietic stem cell transplant recipients between 1991 and 2000. *Ann Hematol* 2005;84:40-46.
- 53 Poutsiaka DD, Price LL, Ucuzian A, Chan GW, Miller KB, Snyderman DR. Blood stream infection after hematopoietic stem cell transplantation is associated with increased mortality. *Bone Marrow Transplant* 2007;40:63-70.
- 54 Ashour HM, el-Sharif A. Microbial spectrum and antibiotic susceptibility profile of gram-positive aerobic bacteria isolated from cancer patients. *J Clin Oncol* 2007;25:5763-5769.
- 55 Barnes PD, Marr KA. Risks, diagnosis and outcomes of invasive fungal infections in haematopoietic stem cell transplant recipients. *Br J Haematol* 2007;139:519-531.
- 56 Neofytos D, Horn D, Anaissie E, *et al.* Epidemiology and outcome of invasive fungal infection in adult hematopoietic stem cell transplant recipients: analysis of Multicenter Prospective Antifungal Therapy (PATH) Alliance registry. *Clin Infect Dis* 2009;48:265-273.
- 57 Kume H, Yamazaki T, Abe M, Tanuma H, Okudaira M, Okayasu I. Increase in aspergillosis and severe mycotic infection in patients with leukemia and MDS: comparison of the data from the Annual of the Pathological Autopsy Cases in Japan in 1989, 1993 and 1997. *Pathol Int* 2003;53:744-750.

- 58 Leventakos K, Lewis RE, Kontoyiannis DP. Fungal infections in leukemia patients: how do we prevent and treat them? *Clin Infect Dis* 2010;50:405-415.
- 59 Marr KA, Seidel K, Slavin MA, *et al.* Prolonged fluconazole prophylaxis is associated with persistent protection against candidiasis-related death in allogeneic marrow transplant recipients: long-term follow-up of a randomized, placebo-controlled trial. *Blood*. 2000 Sep 15;96(6):2055-61.
- 60 Ullmann AJ, Lipton JH, Vesole DH, *et al.* Posaconazole or fluconazole for prophylaxis in severe graft-versus-host disease. *N Engl J Med*. 2007 Jan 25;356(4):335-47.
- 61 Wingard JR, Carter SL, Walsh TJ, *et al.* Randomized, double-blind trial of fluconazole versus voriconazole for prevention of invasive fungal infection after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Blood*. 2010 Dec 9;116(24):5111-8.
- 62 Busca A, Cavecchia I, Locatelli F, *et al.* Blood stream infections after allogeneic stem cell transplantation: a single-center experience with the use of levofloxacin prophylaxis. *Transpl Infect Dis* 2012;14:40-48.
- 63 Borlenghi E, Cattaneo C, Capucci MA, *et al.* Usefulness of the MSG/IFICG/EORTC diagnostic criteria of invasive pulmonary aspergillosis in the clinical management of patients with acute leukaemia developing pulmonary infiltrates. *Ann Hematol* 2007;86:205-210.
- 64 Subirà M, Martino R, Rovira M, Vazquez L, Serrano D, De La Cámara R. Clinical applicability of the new EORTC/MSG classification for invasive pulmonary aspergillosis in patients with hematological malignancies and autopsy-confirmed invasive aspergillosis. *Ann Hematol* 2003;82:80-82.

- 65 Caillot D, Couaillier JF, Bernard A, *et al.* Increasing volume and changing characteristics of invasive pulmonary aspergillosis on sequential thoracic computed tomography scans in patients with neutropenia. *J Clin Oncol* 2001;19:253-259.
- 66 Reichenberger F, Habicht J, Matt P, *et al.* Diagnostic yield of bronchoscopy in histologically proven invasive pulmonary aspergillosis. *Bone Marrow Transplant* 1999;24:1195-1199.
- 67 Luong ML, Filion C, Labbé AC, *et al.* Clinical utility and prognostic value of bronchoalveolar lavage galactomannan in patients with hematologic malignancies. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2010;68:132-139.
- 68 Maertens J, Verhaegen J, Lagrou K, Van Eldere J, Boogaerts M. Screening for circulating galactomannan as a noninvasive diagnostic tool for invasive aspergillosis in prolonged neutropenic patients and stem cell transplantation recipients: a prospective validation. *Blood*. 2001 Mar 15;97(6):1604-10.
- 69 Chai LY, Kullberg BJ, Johnson EM, *et al.* Early serum galactomannan trend as a predictor of outcome of invasive aspergillosis. *J Clin Microbiol*. 2012 Jul;50(7):2330-6.
- 70 Lass-Flörl C, Dierich MP. Epidemiology and prevention of pulmonary aspergillosis in patients with hematological malignancies. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 2004;47:379-383.
- 71 Verdaguer V, Walsh TJ, Hope W, Cortez KJ. Galactomannan antigen detection in the diagnosis of invasive aspergillosis. *Expert Rev Mol Diagn* 2007;7:21-32.
- 72 Almyroudis NG, Fuller A, Jakubowski A, *et al.* Pre- and post-engraftment bloodstream infection rates and associated mortality in allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipients. *Transpl Infect Dis* 2005;7:11-17.

- 73 Yuen KY, Woo PC, Hui CH, *et al.* Unique risk factors for bacteraemia in allogeneic bone marrow transplant recipients before and after engraftment. *Bone Marrow Transplant* 1998;21:1137-1143.
- 74 Marr KA, Bow E, Chiller T, *et al.* Fungal infection prevention after hematopoietic cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2009;44:483-487.
- 75 Bhatti Z, Shaukat A, Almyroudis NG, Segal BH. Review of epidemiology, diagnosis, and treatment of invasive mould infections in allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipients. *Mycopathologia* 2006;162:1-15.
- 76 Storek J, Dawson MA, Storer B, *et al.* Immune reconstitution after allogeneic marrow transplantation compared with blood stem cell transplantation. *Blood* 2001;97:3380-3389.

## Abkürzungsverzeichnis

|           |   |
|-----------|---|
| ALL       | Akute lymphatische Leukämie   |
| AML       | Akute myeloische Leukämie   |
| BAL       | Bronchoalveoläre Lavage   |
| BMT       | Blood marrow transplantation  |
| BSI       | Blood stream infection  |
| CD        | Cluster of Differentiation  |
| CDI       | Clinically defined infection  |
| CI        | Confidence Interval   |
| CML       | Chronische myeloische Leukämie  |
| CMV       | Cytomegalievirus  |
| CSA       | Ciclosporin A   |
| CT        | Computertomographie   |
| EBV       | Epstein-Barr-Virus  |
| EORTC/MSG | European Organisation for Research and Treatment of Cancer / Invasive Fungal Infections Cooperative Group and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group |
| FLAMSA    | Konditionierungsschema mit der Gabe von Fludarabin, Cytarabin und Amsacrine   |
| G-CSF     | Granulocyte-colony stimulating factor   |
| GvHD      | Graft- <i>versus</i> -host-disease  |
| Gy        | Gray  |
| HHV6      | Humanes Herpesvirus Typ 6   |
| HLA       | Human leukocyte antigen   |
| HR        | Hazard ratio  |
| HSC       | Haematopoietic stem cells   |
| HSCT      | Haematopoietic stem cell transplantation  |
| HSV       | Herpes-simplex-Virus  |
| HWI       | Harnwegsinfekt  |
| IgG       | Immunglobulin G   |
| MDI       | Microbiologically defined infection   |
| MDS       | Myelodysplastisches Syndrom   |
| MisMRD    | Mismatched related donor  |

|           |  |
|-----------|--|
| MisMUD    | Mismatched unrelated donor                   |
| MM        | Multiples Myelom                             |
| MMF       | Mycophenolatmofetil                          |
| MPS       | Myeloproliferatives Syndrom                  |
| MRD       | Matched related donor                        |
| MTX       | Methotrexat                                  |
| MUD       | Matched unrelated donor                      |
| NHL       | Non-Hodgkin-Lymphom                          |
| NK-Zellen | Natürliche Killerzellen                      |
| PBSCT     | Peripheral blood stem cell transplantation   |
| PTLD      | Post-transplant lymphoproliferative disorder |
| RIC       | Reduced intensitiy conditioning              |
| SCT       | Stem cell transplantation                    |
| SIRS      | Systemic inflammatory response syndrome      |
| SOS       | Sinusoidal obstructive syndrome              |
| TBI       | Total body irradiation                       |
| TCD       | T-cell depletion                             |
| TRM       | Treatment-related mortality                  |
| ZVK       | Zentraler Venenkatheter                      |

## Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Sophie Schubring-Giese versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Häufigkeit und Charakteristika bakterieller und mykotischer Infektionen bei Patienten nach allogener Stammzelltransplantation“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe. Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE -[www.icmje.org](http://www.icmje.org)) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§156,161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum

Unterschrift

## **Lebenslauf**

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

## **Danksagung**

Mein Dank gilt besonders meinem Doktorvater Herrn PD Dr. med. Martin Schmidt-Hieber für die exzellente Betreuung sowie Herrn Prof. Dr. med. Lutz Uharek für die Vergabe des Dissertationsthemas.

Weiterhin möchte ich Frau Dipl.-Math. Andrea Stroux danken, die die statistische Auswertung betreut hat und Frau Dr. med. Nadezhda Gerova, die bei der Reevaluierung der CT-Thorax-Aufnahmen wesentlich geholfen hat.

Dank gebührt ebenfalls den Mitarbeitern der hämatologischen Ambulanz im Karl-Landsteiner-Haus, insbesondere Fr. Grobecker, Fr. Tietze-Bürger und Fr. Ulrich-Noß, ohne deren Hilfe die Datenerhebung um vieles schwieriger gewesen wäre.

Nicht zuletzt möchte ich meinen Eltern, Schwiegereltern und meinem Mann großen Dank aussprechen, ohne deren stete Ermutigung ich diese Arbeit womöglich niemals abgeschlossen hätte. Großes Lob ergeht an unsere Tochter Anna für ihre Geduld!