

Aus dem Zentrum für Innere Medizin der Universität zu Köln
Klinik und Poliklinik für Innere Medizin I
Direktor: Universitätsprofessor Dr. med. M. Hallek

Risikofaktoren und der Einfluss einer antibiotischen
Fluorchinolonprophylaxe auf die Entwicklung von
intestinalen Graft-versus-Host-Erkrankungen sowie das
Ein-Jahres-Überleben nach allogener
Stammzelltransplantation

Inaugural-Dissertation zur Erlangung der Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät
der Universität zu Köln

vorgelegt von
Jan Eike Sacks
aus Wuppertal

promoviert am 21. Dezember 2022

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität zu Köln

2023

Danksagung

Eine solche Arbeit ist nicht ohne verschiedenartige Unterstützung anderer Menschen möglich. Darum geht mein Dank an Jessica, für ihren geduldigen Weitblick und das Erkennen der wesentlichen Dinge im Leben. Außerdem an Eckhard für sein ausdauerndes Ohr und stille Hilfe bei allen Herausforderungen, an Barbara für lange Gespräche über Erwartungen, Enttäuschungen und das Anerkennen von Erfolg sowie Moritz für seine bedingungslose Freude bei jedem Wiedersehen. Darüber hinaus gebührt Gaby Dank für kluge Fragen und ihren guten Schnitt, wenn die Unordnung zu groß wurde. Ebenfalls danken möchte ich Tom, der stets positiv beweist, dass Freundschaft keine Frage der Entfernung ist.

Dank geht auch an Universitätsprofessor Dr. med. Jörg Janne Vehreschild für die Betreuung meiner Arbeit sowie ganz besonders an Carolin Jakob für Datenabfragen, Listen und Erklärungen. Außerdem danken möchte ich Sandra Fuhrmann für pragmatische Tipps und Tricks bei der Suche nach fehlenden Patienteneinträgen und Angelina Menke für ihre engagierte Terminorganisation.

Klara & Adolf

Inhaltsverzeichnis

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	7
1. ZUSAMMENFASSUNG	9
2. EINLEITUNG	11
2.1. Ablauf der allogenen Stammzelltransplantation	12
2.2. Nicht-infektiöse Komplikationen nach allogener Stammzelltransplantation	14
2.2.1. Graft-versus-Host-Erkrankungen	14
2.3. Infektiöse Komplikationen nach allogener Stammzelltransplantation	17
2.3.1. Nosokomiale Infektionen	17
2.3.2. <i>Clostridium difficile</i>	19
2.3.3. Zytomegalievirus	20
2.4. Die Rolle des Mikrobioms	21
2.5. Studienziele und Hypothesen	23
3. MATERIAL UND METHODEN	25
3.1. Studiendesign	25
3.2. Datenerhebung	25
3.3. Einschlusskriterien	26
3.4. Variablen	27
3.4.1. Definition der Variablen	28
3.4.2. Einteilungen der Variablen	31
3.5. Statistische Analyse	32
3.5.1. Datenverarbeitung und Analyseprogramme	32
3.5.2. Deskriptive Statistik	32
3.5.3. Mittelwertanalyse	32
3.5.4. Häufigkeitsverteilung	33
3.5.5. Überlebenszeitanalyse	33
3.5.6. Regressionsanalyse	34
3.6. Fehlende Einträge	34
4. ERGEBNISSE	35
4.1. Beschreibung des Patientenkollektivs	35

4.2. Mittelwertanalyse: Intestinale Graft-versus-Host-Erkrankung	40
4.2.1. Test auf Normalverteilung	40
4.2.2. Vergleich der Varianzen	40
4.2.3. Ergebnisse der Mittelwertanalyse	40
4.3. Mittelwertanalyse: Ein-Jahres-Überleben	43
4.3.1. Test auf Normalverteilung	43
4.3.2. Vergleich der Varianzen	43
4.3.3. Ergebnisse der Mittelwertanalyse	43
4.4. Häufigkeitsverteilung und Überlebenszeitanalyse: Intestinale Graft-versus-Host-Erkrankung	46
4.5. Häufigkeitsverteilung und Überlebenszeitanalyse: Ein-Jahres-Überleben	58
4.6. Häufigkeitsverteilung und Überlebenszeitanalyse: Durchführung und Dauer einer antibiotischen Prophylaxe	71
4.7. Regressionsanalyse: Intestinale Graft-versus-Host-Erkrankung	78
4.7.1. Komplettes Cox-Modell	78
4.7.2. Cox-Modell nach Rückwärtselimination	80
4.8. Regressionsanalyse: Ein-Jahres-Überleben	84
4.8.1. Komplettes Cox-Modell	84
4.8.2. Cox-Modell nach Rückwärtselimination	86
4.9. Regressionsanalyse: Antibiotische Prophylaxe	89
4.9.1. Durchführung einer antibiotischen Prophylaxe	89
4.9.2. Dauer einer antibiotischen Prophylaxe	89
5. DISKUSSION	92
5.1. Risikofaktoren für die Entwicklung einer intestinalen Graft-versus-Host-Erkrankung	92
5.2. Risikofaktoren für ein reduziertes Ein-Jahres-Überleben	96
5.3. Einfluss der antibiotischen Prophylaxe	100
5.4. Limitierungen der Studie	105
5.5. Bewertung	105
6. LITERATURVERZEICHNIS	108

Abkürzungsverzeichnis

A

ALL	Akute lymphatische Leukämie
AML	Akute myeloische Leukämie
aSCT	Allogene Stammzelltransplantation (allogeneic stem cell transplantation)

B

C

cGvHD	Kutane Graft-versus-Host-Erkrankung (cutaneous graft-versus-host-disease)
CI	95%iges Konfidenzintervall
CLL	Chronische lymphatische Leukämie
CML	Chronische myeloische Leukämie
CMV	Zytomegalievirus
CoCoNut	Cologne Cohort of Neutropenic Patients

D

df	Freiheitsgrade (degrees of freedom)
----	-------------------------------------

E & F

G

G-CSF	Granulozyten-Kolonie-stimulierender-Faktor (granulocyte colony stimulating factor)
GvHD	Graft-versus-Host-Erkrankung (graft-versus-host-disease)
GvL	Graft-versus-Leukämie (graft-versus-leukemia)
Gy	Gray

H

hGvHD	Hepatische Graft-versus-Host-Erkrankung (hepatic graft-versus-host-disease)
HLA	Humanes Leukozytenantigen
HR	Gefahrenquote (hazard ratio)

I

iGvHD	Intestinale Graft-versus-Host-Erkrankung (intestinal graft-versus-host-disease)
IQR	Interquartilsabstand (interquartile range)

J, K, L

M

M	Mittelwert
Md	Median
MHC	Haupthistokompatibilitätskomplex (major histocompatibility complex)
MiHC	Geringerer Histokompatibilitätskomplex (minor histocompatibility complex)
MMRD	Nicht-übereinstimmender, verwandter Spender (mismatched related donor)
MMUD	Nicht-übereinstimmender, unverwandter Spender (mismatched unrelated donor)
MRD	Übereinstimmender, verwandter Spender (matched related donor)
MUD	Übereinstimmender, unverwandter Spender (matched unrelated donor)

N

NK-Zellen	Natürliche Killerzellen
-----------	-------------------------

O

P

PBSC	Stammzellen des peripheren Blutes (peripheral blood stem cell transplantation)
PCP	<i>Pneumocystis-jirovecii</i> -Pneumonie

Q

R

RIC	Konditionierung mit reduzierter Intensität (reduced intensity conditioning)
-----	---

S

SD	Standardabweichung (standard deviation)
----	---

T

TBI	Ganzkörperbestrahlung (total body irradiation)
TTE	Zeit bis zum erfolgreichen Transplantatanwachsen (time to engraftment)

U, V, W, X, Y, Z

1. Zusammenfassung

Allogene Stammzelltransplantationen (aSCT) sind eine kurative Therapieoption, vor allem für Patienten mit hämato-onkologischen Grunderkrankungen, die auch aufgrund ihrer zweifachen Immunsuppression durch Erkrankung und Therapie ein hohes Risiko für (nicht-) infektiöse Komplikationen haben. Der Einsatz von Fluorchinolonen, die vielfach zur Prophylaxe bakterieller Infektionen verabreicht werden, ist aufgrund von Resistenzbildungen und dem möglichen negativen Einfluss auf das intestinale Mikrobiom umstritten. Ein intaktes Mikrobiom hingegen kann die Ausbildung und Schwere einer Graft-versus-Host-Erkrankung (GvHD) verhindern und abmildern.

Diese retrospektive Kohortenstudie mit 870 Patienten, die zwischen 2007 und 2018 an der Uniklinik Köln eine aSCT erhielten, ermittelt die Risikofaktoren für eine intestinale GvHD (iGvHD) und ein verkürztes Ein-Jahres-Überleben. Außerdem wird der Einfluss der Fluorchinolonprophylaxe auf die Entwicklung und Ausprägung einer iGvHD, das Überleben im ersten Therapiejahr, das Auftreten von Fieber und *Clostridium difficile* betrachtet. Die Datenanalyse erfolgte deskriptiv mit anschließendem Mittelwertvergleich sowie schrittweise über eine Häufigkeits-, Überlebenszeit- und Regressionsanalyse.

Der Behandlungszeitraum ($p = 0,002$), eine antimykotische Prophylaxe ($p = 0,013$), die Krankenhausaufenthaltsdauer ($p = 0,002$), das Auftreten und der Grad einer kutanen GvHD (cGvHD) ($p < 0,001$), eine hepatische GvHD (hGvHD) ($p < 0,001$), das Auftreten von Fieber ($p = 0,003$) und *Clostridium difficile* ($p = 0,001$) wurden als signifikante Risikofaktoren für eine iGvHD ausgemacht. Eine Zytomegalievirus-Reaktivierung (CMV) war ein signifikanter Risikofaktor sowohl für eine iGvHD ($p = 0,027$), als auch für ein verkürztes Ein-Jahres-Überleben ($p = 0,005$). Das Patientenalter ($p = 0,001$), die Art des Stammzellspenders ($p < 0,001$), das Auftreten und der Grad einer iGvHD ($p < 0,001$), eine hGvHD ($p = 0,038$) und ein Intensivaufenthalt ($p < 0,001$) erhöhten signifikant das Sterberisiko im ersten Therapiejahr.

Der Einsatz einer Fluorchinolonprophylaxe zeigte keinen signifikanten Einfluss auf die Entwicklung ($p = 0,232$) und Schwere ($p > 0,05$) einer iGvHD oder das Ein-Jahres-Überleben ($p = 0,635$). Auf Clostridieninfektionen wirkte eine Prophylaxe insgesamt protektiv ($p = 0,041$), wobei eine signifikante Verbindung zwischen der Dauer der Antibiotikagabe mit *Clostridium difficile* bestand ($p = 0,035$), bei dem sich ein erhöhtes Risiko bei kurzzeitiger Fluorchinolonexposition ergab ($p = 0,008$). Die Fluorchinolonprophylaxe hatte insgesamt keinen signifikanten Effekt auf das Auftreten von Fieber ($p = 0,546$). Allerdings stand die Prophylaxedauer signifikant mit dem Auftreten von Fieber in Zusammenhang ($p = 0,011$), wobei das Fiebrisiko bei längerer Antibiotikagabe stieg ($p < 0,05$).

Diese Studie gibt einen umfangreichen Überblick über relevante Risikofaktoren für die Entwicklung einer iGvHD und ein reduziertes Ein-Jahres-Überleben nach aSCT. Die

antimykotische Prophylaxe als Risikofaktor für die iGvHD ist bis dato nicht vorbeschrieben und sollte weiter untersucht werden. Im Hinblick auf den Einsatz von Fluorchinolonen konnte kein negativer Effekt auf Entwicklung und Ausprägung einer iGvHD bestätigt werden. Gleichzeitig zeigte sich kein Vorteil der Prophylaxe auf das Überleben oder infektiöse Komplikationen, sodass eine selektive Fluorchinolonanwendung sinnvoll erscheint.

2. Einleitung

Hämatopoetische Stammzelltransplantationen stellen eine potentiell kurative Behandlungsoption für Patienten mit benignen und malignen Erkrankungen dar und sind darum für ein breites Spektrum an Indikationen als eine der Standardtherapien etabliert ^{1,2}. Eingesetzt werden sie vor allem bei Patienten, bei denen weniger intensive Behandlungen nicht angeschlagen haben oder nicht erfolgversprechend sind ³.

Häufigste Indikation für eine Stammzelltransplantation sind hämatologische Neoplasien ². Weitere Gründe sind eine Insuffizienz des blutbildenden Systems, zum Beispiel myelodysplastische Syndrome und aplastische Anämien oder gutartige Erkrankungen des Blutes, wie Hämoglobinopathien mit Sichelzellerkrankung oder β -Thalassämie ^{2,4}. Seltener finden Stammzelltransplantationen Einsatz bei genetischen oder metabolischen Erkrankungen, beispielsweise angeborene Immundefizienzsyndrome, Mucopolysaccharidosen und Glykogenspeicherkrankheiten, oder in der Therapie solider Tumore ^{2,4}. In Deutschland werden Stammzelltransplantationen am häufigsten bei Patienten mit akuter myeloischer Leukämie (AML) eingesetzt ⁵. Die zweit-, dritt- und vierthäufigste Indikation sind myelodysplastische Syndrome, Non-Hodgkin Lymphome und akute lymphatische Leukämien (ALL) ⁵.

Die während der Therapie verwendete Stammzellquelle lässt sich orientierend in autologe und allogene Spender unterscheiden. Von einem autologen Spender wird gesprochen, wenn es sich um die eigenen Stammzellen handelt, die zum Beispiel vor einem hochdosierten, myelotoxischen Chemotherapiezyklus gesammelt und im Anschluss dem Patienten zum Wiederaufbau der Blutbildung und des Immunsystems reinfundiert werden ^{1,2}. Allogene Stammzellen stammen hingegen von einer anderen Person ^{1,2}. Im Jahr 2014 wurden in Europa rund 40.000 Stammzelltransplantationen erfasst, wovon 57% autolog und 43% allogene durchgeführt wurden ⁶.

Hintergrund der aSCT ist die Übertragung von gesunden hämatopoetischen Stammzellen eines Spenders, die das krankhafte oder maligne entartete blutbildende System des Empfängers ersetzen und das Immunsystem wieder aufbauen ^{1,2}. Im Fall einer malignen Grunderkrankung hilft die allogene Stammzellspende zusätzlich bei der Eradikation von in den Vortherapien nicht erfassten Krebszellen, was als Graft-versus-Leukämie (GvL) Effekt beschrieben wird ⁷.

Seit dem Jahr 2018 werden in Deutschland jährlich über 7000 Stammzelltransplantationen vorgenommen ⁸. Die erfolgreiche Behandlung von Stammzelltransplantationspatienten ist kostenintensiv und hochspezialisiert, sodass Experten aus verschiedenen medizinischen Fachbereichen und eine gut ausgebaute, interdisziplinäre Infrastruktur benötigt werden ⁹. Das Universitätsklinikum Köln führt als regionaler Maximalversorger mit Betreuung

hämatologischer und hämatoonkologischer Patienten regelmäßig aSCTs durch. Der grundlegende Ablauf sowie wichtige Komplikationen der Therapie werden im Folgenden dargestellt.

2.1. Ablauf der allogenen Stammzelltransplantation

Die wichtigste Überlegung vor einer aSCT ist die Übereinstimmung zwischen Spender und Empfänger, da dies nicht nur Einfluss auf den Transplantationserfolg hat, sondern auch maßgeblich den Ausprägungsgrad transplantatassoziierter Komplikationen bestimmt ^{1,2,4}. Spender können dabei grob in verwandte und unverwandte, übereinstimmende und nicht-übereinstimmende eingeteilt werden. Dabei ist die Wahrscheinlichkeit einer guten Übereinstimmung bei Verwandten höher, sodass für eine aSCT oftmals Geschwisterspender zum Einsatz kommen ². Kriterium für das Maß an Übereinstimmung ist das Humane Leukozytenantigen (HLA) System, welches sich in den Haupthistokompatibilitätskomplex (MHC) I (HLA-A, -B, -C) und II (HLA-DP, -DQ, -DR) unterteilt und bei dem es sich um interindividuelle Zelloberflächenantigene handelt ^{1,10}. Durch diese Interindividualität kommt es bei Inkompatibilität zwischen zwei Systemen zur Fremderkennung durch das Immunsystem mit nachgeschalteter Immunantwort im Sinne einer GvHD oder eines Transplantatversagens ^{1,10}. Aber auch Antigene des geringeren Histokompatibilitätskomplexes (MiHC) können das Auftreten einer GvHD beeinflussen ^{10,11}.

Obwohl ein übereinstimmender, verwandter Spender für eine aSCT bevorzugt wird, verfügt nicht jeder Patient über diese Möglichkeit ². Darum kommt es vermehrt zu Transplantationen mit nicht-übereinstimmenden und/oder unverwandten Spender-Empfänger-Konstellationen ⁶. Zur Suche nach passenden Spendern wurden hierfür Fremdspenderdatenbanken eingerichtet ¹. Im deutschen Spenderegister sind zurzeit mehr als neun Millionen Menschen als potentielle Spender erfasst, weltweit gibt es über 35 Millionen registrierte Spender ⁵.

Ist ein passender Spender gefunden, wird vor der Transplantation eine Konditionierungstherapie durchgeführt. Diese dient zum Einen der Suppression des Wirtsimmunsystems, damit ein erfolgreiches Anwachsen der transplantierten Stammzellen erfolgen kann, und zum Anderen zur Vernichtung neoplastischer Zellen bei Patienten mit maligner Grunderkrankung ¹². Myeloablative Konditionierungsprotokolle werden als hochdosierte Chemotherapie mit oder ohne eine zusätzliche Radiatio durchgeführt und resultieren in einer vollständigen Zerstörung des Knochenmarks, sodass der Patient zum Überleben auf körperfremde Stammzellen für die Rekonstitution der Knochenmarkfunktion angewiesen ist ^{4,12}. Chemotherapeutisch verwendet werden häufig Alkylanzien (beispielsweise Busulfan oder Cyclophosphamid) aufgrund ihrer Wirksamkeit gegen sich nicht teilende, neoplastische Zellen, kombiniert mit Nukleosidanaloga (zum Beispiel

Fludarabin), die mit der Alkylanzienwirkung synergisieren und die DNA-Reparatur der Tumorzellen unterbinden ¹². Strahlentherapeutisch kann zusätzlich eine Ganzkörperbestrahlung (TBI) durchgeführt werden ¹². Diese Konditionierungsprotokolle stellen aufgrund ihrer erheblichen Medikamententoxizität eine enorme Therapiebelastung für Patienten dar und sind darum vor allem jungen, ansonsten weitgehend gesunden Menschen zugänglich ^{1,12}. Patienten mit hämatoonkologischen Erkrankungen haben jedoch oftmals Vorerkrankungen oder sind im fortgeschrittenen Alter, sodass eine Hochdosiskonditionierung nicht mehr toleriert werden kann ^{1,12}. Darum kommen zunehmend Konditionierungsprotokolle mit reduzierter Intensität (RIC) zum Einsatz ^{1,12}. Hierbei ist die Chemotherapeutika- und Strahlendosis um mindestens 30% gegenüber myeloablativen Verfahren reduziert, sodass der antineoplastische Konditionierungseffekt weitgehend vernachlässigt wird ¹². Ziel ist es vielmehr, eine Ausbreitung der Grunderkrankung zu verzögern und das Wirtsimmunsystem effektiv zu supprimieren, sodass nach der aSCT und erfolgreichem Transplantatanwachsen Spender-T-Lymphozyten im Rahmen des GvL-Effekts zur Tumoreradikation führen ^{10,12}. Konditionierungsprotokolle unterscheiden sich oftmals zwischen den Therapiezentren, wobei sich die Auswahl und Dosierung der Präparate an der Grunderkrankung des Patienten, dem Remissionstatus vor Konditionierung, dem Patientenalter, dem zur Verfügung stehenden Spender und der Schwere von Komorbiditäten orientiert ¹². Die anschließende Übertragung von Stammzellen erfüllt zwei generelle Funktionen: Zum Einen die sichere Anwendung einer, in unterschiedlichem Maße, zytotoxischen und immunsuppressiven Chemotherapie und zum Anderen die zur Verfügungstellung von Immunzellen mit antineoplastischer Aktivität ¹³. Als Stammzellquelle können heutzutage Knochenmark, peripheres Blut und Nabelschnurblut verwendet werden ^{2,14}. In der klinischen Praxis kommt meist eine Transplantation von Stammzellen des peripheren Blutes (PBSC) zum Einsatz ¹⁵. Im Vergleich zur Entnahme von Knochenmarkstammzellen ist die Gewinnung von PBSC mit einem weniger invasiven Eingriff verbunden und erfordert nicht den Einsatz einer Allgemeinanästhesie ². Außerdem wird ein schnelleres Anwachsen des Transplantats im Vergleich zu Knochenmarkstammzellen beobachtet ^{2,14}. Darum machen Transplantationen mit PBSC heutzutage einen Anteil von 75% aus ¹⁵. Bei der Transplantation von PBSC wird dem Spender zur Mobilisierung von Stammzellen in die Blutbahn Granulozyten-Kolonie-stimulierender-Faktor (G-CSF) appliziert ¹⁵. Sobald ausreichend Zellen mit dem CD34-Oberflächenmarker im Blut vorhanden sind, können diese per Apherese entnommen und im Anschluss dem Empfänger transfundiert werden ^{2,14}. Insgesamt ist eine PBSC mit einem geringeren Transplantatversagen und Rückfallrisiko verbunden, steigert aufgrund des hohen Lymphozytenanteils jedoch das Risiko für schwere GvHD-Reaktionen ^{14,15}. Die Transplantation von Stammzellen aus Nabelschnurblut spielt wegen der limitierten Verfügbarkeit eine untergeordnete Rolle ^{2,6}. Obwohl sich die Prognose von Stammzelltransplantationspatienten in den vergangenen

Jahrzehnten durch Fortschritte in der Spenderauswahl, der Konditionierung und der supportiven Therapie positiv entwickelt hat, gibt es neben dem Risiko eines Wiederauftretens der Grunderkrankung wichtige behandlungsassoziierte Komplikationen, die den Therapierfolg limitieren ^{1,3,10,13}.

2.2. Nicht-infektiöse Komplikationen nach allogener Stammzelltransplantation

2.2.1. Graft-versus-Host-Erkrankungen

Das Auftreten einer GvHD ist eine entscheidende Komplikation im Anschluss an eine aSCT und nach dem Rückfall der Grunderkrankung am häufigsten für eine erhöhte Krankheitslast und frühes Versterben verantwortlich ^{3,16,17}. Die Grundlage für eine GvHD bilden alloreaktive Spender-T-Zellen, die Antigene auf Empfängerzellen als fremd erkennen, angreifen und so das Gewebe im für den Patienten potentiell tödlichen Ausmaß schädigen ^{11,18,19}. In der akuten Form sind am häufigsten die Haut, der Gastrointestinaltrakt und die Leber betroffen ^{18,20}. Eine Hautaffektion ist meist das erste Zeichen einer sich anbahnenden GvHD und fällt oft mit dem Transplantatanwachsen zusammen ^{10,21}. Beteiligungen der Haut und des Darms bestehen in vielen Fällen gleichzeitig ¹³. Bei der chronischen Form kommt es zu Symptomen an Haut, Augen, Mundschleimhaut, Leber, Darm, Lunge und Genitalien ²².

Die Unterscheidung zwischen akuten und chronischen Formen der GvHD wurde klassischerweise auf zeitlicher Basis begründet, wobei GvHDs innerhalb der ersten 100 Tage nach der aSCT als akut und GvHDs nach diesem Zeitraum als chronisch bezeichnet wurden ^{10,22}. Eine akute GvHD kann jedoch auch nach Tag 100 auftreten, sodass heute das klinische Bild mit möglichst anschließender bioptischer Diagnosesicherung entscheidend ist ^{21,23,24}. Die akute Form der GvHD basiert dabei primär auf einer Entzündung, die durch alloreaktive T-Zellen hervorgerufen wird ^{10,18,19}. Chronische GvHDs sind hingegen eine Mischung aus allo- und autoreaktiven Prozessen und ähneln damit im Bild Autoimmunerkrankungen mit der Neigung zum fibrotischen Gewebeumbau ²². Beteiligt sind dabei persistierende alloreaktive T-Zellen, autoreaktive T-Zellen und autoantikörperproduzierende B-Zellen, die die chronische Entzündung unterhalten ²². Die Einteilung der GvHD erfolgt anhand ihrer Schwere in vier Grade: mild (I), moderat (II), schwer (III) und sehr schwer (IV) ¹⁰.

Die Wahrscheinlichkeit für eine GvHD steigt mit sinkender HLA-Übereinstimmung zwischen Spender und Empfänger ^{11,18,20}. Aber auch bei vollständiger Übereinstimmung können Unterschiede im MiHC eine GvHD nach Durchführung der aSCT auslösen ^{11,19,20}. Weitere Risikofaktoren für das Auftreten von GvHD sind: das Alter des Patienten ^{20,22}, die Schwere der Grunderkrankung ^{10,21}, die Art des angewandten Konditionierungsprotokolls ^{11,22,23}, die Durchführung einer TBI ²⁰, der Einsatz von PBSC aufgrund der erhöhten Anzahl an

transfundierten T-Lymphozyten im Vergleich zu anderen Stammzellquellen^{14,15}, die Art der GvHD-Prophylaxe^{20,22,23} und das Auftreten von Infektionen^{11,20}.

So entwickelt sich in Abhängigkeit vom individuellen Risikoprofil eine akute GvHD in 10 bis 80% der Fälle nach der aSCT und manifestiert sich oft innerhalb der ersten zwei bis drei Wochen nach Transplantation²². In rund 50% der Fälle wird ein klinisch signifikanter Grad von II oder höher dokumentiert¹⁹. Zu einer Mitbeteiligung des Gastrointestinaltrakts kann es in mehr als 50% der Fälle kommen²⁵. Patienten, die die ersten 100 Tage nach einer aSCT überleben, entwickeln zu 30 bis 70% eine chronische GvHD, welche sich hauptsächlich vier bis sechs Monate nach Transplantation manifestiert²².

Obwohl die Entwicklung einer GvHD ein wichtiger Prognosefaktor für den Therapieerfolg ist, ist die Pathogenese noch nicht vollständig verstanden und basiert in der Hauptsache auf Mausmodellen^{23,26}. Ein weit verbreitetes Modell der Pathogenese einer akuten GvHD nach durchgeführter aSCT geht von einem dreistufigen Entwicklungsprozess aus¹⁰. Durch die Konditionierung wird ein Gewebeschaden mit Mukositis induziert^{10,16,19}. Nach Verlust der Epithelzellintegrität kommt es zu einer Translokation von Bakterien und deren Bestandteilen in tiefere Gewebeschichten, vor allem im Darm^{16,27,28}. Zusammen führt dies zu einem proinflammatorischen Milieu^{16,19}, welches durch Neutrophilenaktivität amplifiziert wird²⁸.

Über antigenpräsentierende Zellen, zum Beispiel dendritische, B- und Langerhans-Zellen, sowie Zytokinausschüttung kommt es zur alloreaktiven Aktivierung von Spender-T-Lymphozyten^{10,19,23} mit Sensibilisierung gegen die Antigene des Empfängers^{18,19,27} und anschließender Proliferation und Migration zu den Zielgeweben^{10,19}.

Der durch Effektorzellen (CD8-positive T-Zellen, natürliche Killerzellen (NK-Zellen), CD4-positive T-Zellen) ausgelöste und medierte Gewebeschaden führt zu einer weiteren Ausschüttung von proinflammatorischen Zytokinen, sodass in einem sich verstärkenden Kreislauf eine akute Entzündung mit zunehmendem Gewebeschaden entsteht und unterhalten wird²³. Diese mündet oftmals in einem langwierigen und therapierefraktären Krankheitsverlauf, da auch zur Geweberegeneration benötigte Stammzellen angegriffen werden^{17,29}. Die häufig von einer akuten GvHD betroffenen Organe sind diejenigen, die in besonderem Maße gegenüber Bakterien beziehungsweise mikrobiellen Produkten exponiert sind: Die Haut über die residente bakterielle Mikroflora und die Leber über den Portalvenenkreislauf als direktes Abflussgebiet des Darms²⁷.

Eine wichtige Überschneidung ergibt sich zwischen einer GvHD und dem GvL-Effekt, der ebenfalls auf Spender-T-Lymphozyten basiert und essentiell für den Therapieerfolg einer aSCT ist, da ansonsten das Risiko eines Krankheitsrückfalls besteht⁷. Für einen dauerhaften GvL-Effekt ist ein stabiles Transplantatanwachsen mit (mindestens teilweisen) Spenderchimärismus notwendig¹². Gerade RIC-Protokolle vertrauen darauf, dass Tumorzellen von transplantierten T-Zellen als fremd erkannt und durch den GvL-Effekt

vernichtet werden ^{1,23}. Wird über die Konditionierung nicht ausreichend Zeit zur Ausprägung eines effektiven GvL-Effekts erkaufte oder handelt es sich um eine aggressive, schnell proliferierende Grunderkrankung, haben Patienten ein hohes Risiko bereits in der Frühphase nach der aSCT einen Krankheitsrückfall zu erleiden ³. Ein erfolgreicher Erhalt des nützlichen GvL-Effekts bei gleichzeitig vollständigem Ausschalten der GvHD-Reaktion ist bis dato allerdings nicht möglich ^{7,23}. Gerade bei benignen Grunderkrankungen muss daher im Vorfeld einer aSCT eine sorgfältige Nutzen-Risiko-Abwägung getroffen werden, da die schwerwiegende Komplikation einer GvHD nicht durch den positiven GvL-Effekt ausgeglichen wird ².

Zur Vorbeugung einer GvHD-Manifestation nach der aSCT werden Patienten prophylaktisch behandelt. Fast vollständig verhindern kann eine GvHD dabei ein T-Zell-depletiertes Transplantat, welches beispielsweise mit Antithymozytenglobulin vorbehandelt wurde ^{10,22}. Dieses birgt allerdings den Nachteil, dass ohne Spender-T-Lymphozyten die Rekonstitution des T-zellulären Immunsystems verzögert wird, der GvL-Effekt ausbleibt und die Patienten somit ein höheres Rückfallrisiko haben ^{7,19,20}. Klinischer Standard ist darum die medikamentöse Prophylaxe mit immunsuppressiv wirksamen Präparaten ^{16,18,20}. Dabei muss eine Balance zwischen Verhinderung einer GvHD-Symptomatik und dem Erhalt des GvL-Effekts erreicht werden ^{3,21}. Verwendet werden größtenteils Calcineurin-Inhibitoren, wie zum Beispiel Cyclosporin A oder Tacrolimus ²⁰⁻²². Diese verhindern die Aktivierung und Proliferation von T-Lymphozyten ^{10,11}. Kombiniert werden Calcineurin-Inhibitoren oftmals mit Methotrexat oder Mycophenolatmofetil ²⁰⁻²². Entwickelt sich keine GvHD, kann die medikamentöse Prophylaxe über vier bis sechs Monate ausgeschlichen werden ¹³.

Kommt es trotz Prophylaxe zu einer GvHD, besteht die Erstlinientherapie in der Gabe von Kortikosteroiden ^{18,26,30}. Dabei kann bei einer erstgradigen GvHD eine topische Therapie ausreichen ^{10,22,24}. Ab einer GvHD Grad II erfolgt die Behandlung systemisch, gegebenenfalls unter Zusatz nicht absorbierbarer Steroidpräparate bei Darmbeteiligung zur Reduktion der systemischen Glukokortikoidexposition ^{20,22,24}. Gleichzeitig wird die medikamentöse Prophylaxe in ihrer Dosis angepasst ^{18,22,24}. Bildet der Patient im Behandlungsverlauf eine Immuntoleranz aus, kann die Therapie ausgeschlichen werden ³¹. Abhängig vom Ausprägungsgrad der GvHD ist die Therapie lediglich in rund 50% der Fälle dauerhaft erfolgreich ^{22,30}. Gleichzeitig ist die Anwendung mit Kortikosteroiden mit einer Vielzahl an unerwünschten Medikamentennebenwirkungen verbunden. Dazu zählen eine zusätzliche Immunsuppression, die Entwicklung von Hyperglykämien, arterielle Hypertonie, Osteopenien und Osteoporose ^{10,21,22}. Zudem kann die Kortisontherapie negativen Einfluss auf den GvL-Effekt und die Immunregeneration nach einer aSCT haben ²³.

Eine etablierte und wissenschaftlich belegte Zweitlinientherapie für die Therapie der steroidrefraktären GvHD ist nicht vorhanden ^{22,26,32}. Zum Einsatz kommen unter anderem die

extrakorporale Photopherese oder Anti-Tumornekrosefaktor-alpha-Inhibitoren^{22,24,32}. Da die Zweitlinienbehandlung häufig ineffektiv verläuft, ist der wichtigste Prognosefaktor für das Langzeitüberleben nach Auftreten einer GvHD das Ansprechen auf die Kortisontherapie³². Zeigt sich die GvHD initial steroidrefraktär, haben die Patienten ein drastisch erhöhtes Mortalitätsrisiko^{23,30,32}.

Neben den direkten Auswirkungen der GvHD ist ein wichtiger Aspekt in der Behandlung, dass aSCT-Patienten durch die GvHD-Prophylaxe und -Therapie zusätzlich immunsupprimiert sind^{17,18,30}. Gleichzeitig schwächt eine auftretende GvHD das Immunsystem und sorgt über die zusätzliche Zerstörung der natürlicher Barrieren dafür, dass infektiöse Komplikationen vermehrt auftreten können^{18,30}.

2.3. Infektiöse Komplikationen nach allogener Stammzelltransplantation

Patienten, die eine aSCT erhalten, haben ein hohes Risiko für infektiöse Komplikationen im Laufe ihrer oft längerfristigen Therapie^{13,33}. Infektionen sind ein häufiger Grund für Morbidität und Mortalität bei Stammzelltransplantationspatienten². Gerade diejenigen mit einer hämatoonkologischen Grunderkrankung leiden an einer zweifachen Immunsuppression, die zum Einen funktionell auf der Grunderkrankung und zum Anderen auf den immunsuppressiven Eigenschaften der spezifischen Therapie mit Ausbildung einer Neutropenie basiert^{34,35}. Dabei kann die Immundefizienz für Monate andauern und wird zusätzlich vom Auftreten einer GvHD bestimmt^{1,13}. Diese führt zu einer zusätzlichen Unterdrückung des Immunsystems, weiter verstärkt durch die notwendige immunsuppressive Therapie, sodass das Infektionsrisiko in diesem Patientenkollektiv erhöht ist^{17,18,30}.

2.3.1. Nosokomiale Infektionen

Als oftmals einziges klinisches Zeichen einer Infektion tritt bei neutropenischen Patienten Fieber auf, welches sich zumeist innerhalb der ersten drei bis fünf Tage nach Neutropenieeintritt entwickelt und oft ohne Erregernachweis bleibt^{13,36}. So gelingt dieser nur in rund 30% der Blutkulturen³⁷. Bei circa 50% der hämatoonkologischen Patienten bleibt das Fieber ohne definierbaren Fokus³⁸. Da Fieber in Neutropenie beziehungsweise der Nachweis einer Bakteriämie mit einer erheblichen Morbidität und Mortalität verbunden ist³⁹, ist eine rasche empirische Antibiotikatherapie mit Breitspektrumpräparaten indiziert^{13,34,36}. Hier gilt schon eine Temperatur von 38,0°C als Handlungsindikation^{34,36}.

Ursache einer Bakteriämie mit anschließendem neutropenischen Fieber sind oftmals Gram-positive Kokken (vor allem *Staphylococcus epidermidis*, Viridans-Streptokokken und *Staphylococcus aureus*), die sich über Wunden der (Schleim-) Haut systemisch ausbreiten oder Gram-negative Stäbchen (vor allem *Enterobacter spp.*, *Escherichia coli*, *Klebsiella spp.*,

Pseudomonas aeruginosa und *Stenotrophomonas maltophilia*), die aus dem Gastrointestinaltrakt ins Blut gelangen^{13,40}.

Um die Infektionsgefahr für aSCT-Patienten zu senken, sind besondere Hygienemaßnahmen während der Therapie erforderlich^{36,41}. Zusätzlich kann zur Vorbeugung von Fieberepisoden und Bakteriämien während der Neutropenie eine antibiotische Prophylaxe mit Fluorchinolonen durchgeführt werden^{41,42}. Gelegentlich kommt auch Cotrimoxazol zum Einsatz, welches auch einer *Pneumocystis-jirovecii*-Pneumonie (PCP) vorbeugt^{41,42}. Antibiotikaprophylaxen werden gemeinhin von Beginn der Konditionierung bis zur Regeneration der Leukozyten beziehungsweise bis zum Beginn einer empirischen Antibiotikatherapie bei Infektionsverdacht durchgeführt⁴³. Ciprofloxacin und Levofloxacin sind am besten für die antimikrobielle Prophylaxe bei neutropenischen Patienten evaluiert^{36,38}. In Deutschland besitzt Levofloxacin jedoch keine Zulassung für den prophylaktischen Einsatz³⁸.

Eine antibiotische Prophylaxe soll die Rate an Fieberepisoden und nachgewiesenen Bakteriämien reduzieren³⁵. Im Rahmen der allogenen Stammzelltransplantation ist auch eine Verringerung der Hospitalisierungsdauer und des Verbrauchs empirisch eingesetzter Antibiotika beschrieben³⁷. Einen klaren Vorteil für das Patientenüberleben hat eine antibiotische Prophylaxe hingegen nicht^{35,42}. Gleichzeitig steigt die Gefahr bakterieller Resistenzbildungen, die die Effektivität antibiotischer Prophylaxe- und gegebenenfalls anschließend notwendiger Therapiemaßnahmen schmälern könnte^{35,42}. So konnte eine Zunahme resistenter Bakterien unter Levofloxacinprophylaxe beobachtet werden³⁹. Nach aktuellen Empfehlungen ist eine Fluorchinolonprophylaxe im Rahmen der aSCT darum bei einem lokal niedrigen Vorkommen an resistenten Bakterien sinnvoll⁴¹. Eine vorbeugende Gabe von Fluorchinolonen soll ebenfalls für Patienten erwogen werden, deren Neutropeniedauer aller Voraussicht nach länger als sieben Tage andauert, sodass aSCT-Patienten üblicherweise darunter fallen³⁶. Eine generelle Empfehlung für Patienten mit niedrigem Risiko für eine Infektion besteht nicht³⁶.

Am Universitätsklinikum Köln wurden Stammzelltransplantationspatienten im Behandlungszeitraum zwischen Januar 2007 bis April 2013 mit Fluorchinolonantibiotika prophylaktisch behandelt. Vor dem Hintergrund steigender Resistenzen wurde diese Praxis im Zeitraum von Mai 2013 bis zum Ende des Beobachtungszeitraums im Mai 2018 nicht mehr regelhaft durchgeführt.

Neben bakteriellen Infektionen spielen opportunistische Pilzkrankungen eine große Rolle in der Nachsorge von Stammzelltransplantationspatienten. Diese stellen eine erhebliche Gefahr für die besonders immunsupprimierte Patientengruppe dar^{44,45}. Darum ist nach einer aSCT eine Pilzprophylaxe gegen Schimmelpilz- und Candidainfektionen für mindestens 75 bis 100 Tage empfohlen^{41,44}. Tritt bei Patienten eine GvHD auf, ist das Risiko für eine

Pilzinfektion nochmals erhöht, sodass die Pilzprophylaxe für 16 Wochen oder bis zur Reduktion der Kortikoiddosis fortgesetzt werden sollte ⁴⁴.

Medikamentös zum Einsatz kommen oftmals Azolmykotika ^{41,44}. Diese sind unter anderem aufgrund ihrer großen Wirkbreite besser für die Prophylaxe geeignet als beispielsweise Amphotericin B und Echinocandine ⁴⁵. Im Vergleich zu anderen Triazolen ist Posaconazol am effektivsten in der Vorbeugung invasiver Pilzkrankungen ^{45,46}. Aus diesem Grund ist es für den Einsatz bei Hochrisikopatienten, besonders bei zusätzlichem Auftreten einer GvHD, empfohlen ⁴⁴. Gleichzeitig treten bei Posaconazol im Vergleich zu anderen Azolen die häufigsten unerwünschten Medikamentennebenwirkungen auf ⁴⁶. Patienten mit einem niedrigen Risiko können darum beispielsweise mit Fluconazol prophylaktisch abgedeckt werden ⁴⁴.

2.3.2. *Clostridium difficile*

Toxinproduzierende *Clostridium difficile* sind der häufigste Auslöser infektiösen Durchfalls im Krankenhaus und damit eine wichtige Differentialdiagnose zu anderen Durchfallursachen bei aSCT-Patienten, wie beispielsweise Mukositis-, iGvHD- oder CMV-assoziierte Diarrhoe ^{13,47,48}. Bei *Clostridium difficile* handelt es sich um ein anaerobes, sporenbildendes Gram-positives Bakterium mit hoher Umweltresistenz, sodass es bei unzureichenden Hygienemaßnahmen leicht verschleppt werden kann ^{49,50}.

Stammzelltransplantationspatienten haben eine deutlich höhere Prävalenz an Clostridieninfektionen im Vergleich zum allgemeinen Krankenhauskollektiv ⁵¹. Dies liegt einerseits an der immunsuppressiv wirkenden Therapie sowie der meist schweren Grunderkrankung ^{52,53}. Zusätzlich sind aSCT-Patienten häufig und oftmals längerfristig hospitalisiert und bekommen aufgrund ihrer Infektanfälligkeit vielfach prophylaktisch oder therapeutisch Antibiotika verabreicht, was das Auftreten von Clostridien begünstigt ^{47,48,52}. Auch eine GvHD erhöht das Risiko für eine Infektion mit *Clostridium difficile* ^{47,50}.

Studien legen nahe, dass ein großer Teil der für eine aSCT in Frage kommenden Patienten bereits vor der Durchführung der Transplantation mit Clostridien besiedelt ist ⁵³. Kommt es durch den Einsatz von Antibiotika zu einer Störung der Darmflora, können sich die Bakterien im Darm ausbreiten ^{54,55}. Eine entscheidende Rolle spielen dabei offenbar breit wirksame Beta-Laktame, wie zum Beispiel Cephalosporine der dritten und vierten Generation ⁵² oder Carbapeneme ⁴⁸.

Kommt es zu einer Vermehrung von *Clostridium difficile* wird die Darmschleimhaut durch die produzierten Endotoxine A und B geschädigt ^{49,54}. Symptome treten insbesondere in der Frühphase nach aSCT auf ^{50,51,53}. Eine symptomatische Clostridieninfektion reicht dabei von leichten Durchfällen bis hin zu lebensbedrohlichen Verläufen mit Perforation der Darmwand

oder der Entwicklung eines toxischen Megakolon⁵². Zusätzlich steigt das Risiko der Patienten, eine Blutstrominfektion zu entwickeln⁵². Da Stammzelltransplantationspatienten aufgrund ihrer Vorerkrankung und Therapie besonders vulnerabel sind, ist das Vollbild der Clostridieninfektion mit einer deutlich gesteigerten Morbidität und Mortalität assoziiert⁵².

2.3.3. Zytomegalievirus

Neben bakteriellen spielen auch virale Infektionen eine wichtige Rolle in der Behandlung von Stammzelltransplantationspatienten. Durch die Zerstörung des Immunsystems während der Konditionierung und der Neubildung im Anschluss an die aSCT kommt es bei den Patienten in der Frühphase nach Transplantation vermehrt zu Virusinfektionen^{13,56}. Hauptursache für die Anfälligkeit gegenüber viralen Erregern ist dabei die zelluläre Immunschwäche³⁵.

Ein wichtiger Grund für Morbidität und Mortalität nach einer Transplantation ist die Ansteckung mit oder Reaktivierung einer CMV-Infektion^{57,58}. Bei CMV handelt es sich um weit verbreitete Vertreter der Herpesviridae, welche sich ausschließlich in menschlichen Zellen replizieren und nach Stammzelltransplantation reaktiviert werden können⁵⁶. Schätzungen zufolge passiert dies in 37% der Fälle nach aSCT⁵⁹. Eine CMV-Infektion kann dabei sowohl weitestgehend asymptomatisch verlaufen oder zu Pneumonie, Ösophagitis und Enterokolitis führen^{13,56}. Darüber hinaus kann es zu weiteren infektiösen Komplikationen, Transplantatversagen und der Entwicklung einer GvHD kommen⁵⁶. Andersherum stellt die GvHD einen Risikofaktor für eine CMV-Erkrankung dar^{60,61}.

Wichtiges Kriterium für die Risikoabschätzung einer CMV-Komplikation nach der aSCT ist der individuelle Serostatus des Spenders und Empfängers vor Transplantation^{41,57,62}. CMV-positive Empfänger sind dabei als Hochrisikopatienten einzuschätzen⁵⁹. Die geringste Wahrscheinlichkeit für CMV-assoziierte Komplikationen haben CMV-negative Empfänger von Stammzellen eines CMV-negativen Spenders, weshalb diese Kombination angestrebt werden sollte^{41,60,62}. Zur Verhinderung einer CMV-Reaktivierung kann nach der aSCT eine medikamentöse Prophylaxe durchgeführt werden^{41,56}. Als Präparate kommen dabei Aciclovir, Valaciclovir, Ganciclovir, Valganciclovir und Foscarnet zum Einsatz^{41,62}. Als Alternative zur medikamentösen Prophylaxe kann eine präemptive Strategie mit regelmäßigen PCR-Testungen durchgeführt werden, die aktuell für aSCT-Patienten empfohlen ist^{41,56}.

Ein wichtiger Aspekt in der Nachsorge von Stammzelltransplantationspatienten ergibt sich aus der Beziehung zwischen CMV-Reaktivierung und der Entwicklung einer GvHD^{56,62}. Bei diesen Phänomenen wird eine wechselseitige Beeinflussung vermutet⁶³. Das Auftreten und die Therapie einer GvHD führt zu einer Unterdrückung des Immunsystems^{17,18,30}. Die eingesetzten Glukokortikoide wirken dabei lymphozytär supprimierend, sodass die Gefahr

der Reaktivierung viraler Infektionen steigt ^{10,35}. Andererseits führt eine CMV-Reaktivierung zur Auseinandersetzung des Immunsystems mit dem Virus sowie zur Beeinflussung der HLA-Expression und Zytokinproduktion ⁶². So kommt es beispielsweise zu einer Vermehrung von T-Lymphozyten, die wiederum das Risiko für eine GvHD erhöhen ^{56,63}. Dabei kann bereits eine subklinische CMV-Reaktivierung zu einer schwereren GvHD führen ⁶³. In diesem Zusammenhang wird kontrovers diskutiert, ob eine CMV-Reaktivierung durch die Stimulation des Immunsystems sowie Ausbildung von NK-Zellen einen Schutz vor einem Krankheitsrückfall bewirken kann ⁶⁴⁻⁶⁶.

2.4. Die Rolle des Mikrobioms

Der Mensch beherbergt ein diverses mikrobiologisches Ökosystem, welches vor allem auf der Haut und im Darm präsent ist. Insbesondere das Mikrobiom des Darms hat in den vergangenen Jahren gesteigerte Aufmerksamkeit aufgrund seiner Bedeutung in Patho- und Salutogenese erhalten ⁶⁷⁻⁶⁹. Die intestinale Mikroflora besteht zu einem Großteil aus Bakterien mit der höchsten Dichte im Kolon ⁶⁷. Hier siedeln vielfach anaerobe Bakterienarten ⁷⁰. Neben Bakterien gehören auch Pilze, Archaeen, Protozoen und Viren zur natürlichen Darmflora ⁶⁷. Aufgrund ihrer anteilmäßigen Überlegenheit liegt das Hauptaugenmerk aktueller Forschung auf der Rolle der Bakterien innerhalb des Darmökosystems und für den Menschen ⁶⁷.

Das Mikrobiom ist essentiell für den Menschen als Wirt, da beispielsweise einige Verdauungsschritte oder bestimmte Vitamine nicht ohne die Unterstützung von Bakterien stattfinden beziehungsweise bereitgestellt werden können ^{68,71}. Außerdem sorgt die residente Darmflora für die Verhinderung von Wirtsinfektionen und trägt zur Immunhomöostase bei ^{68,70}. So wird beispielsweise die Produktion von antimikrobiellen Peptiden in Paneth-Zellen durch residente Bakterien stimuliert ⁷². Dadurch dass deren Aktivität spezifisch gegen Fremdbakterien gerichtet ist und die residente Darmflora unbeeinträchtigt bleibt, wird die natürliche Darmdiversität gestärkt ^{29,72}. Über die Kolonisierung des Darms sorgen Bakterien zudem dafür, dass sich keine ökologischen Nischen für (fakultativ) pathogene Erreger bilden, die diese zur Proliferation ausnutzen können ^{49,68}. Diese indirekte Form des Wirtsschutzes bezeichnet man als Kolonisationsresistenz ^{49,68}.

Stammzelltransplantationspatienten sind aufgrund ihrer Erkrankung und Therapie vielen Faktoren ausgesetzt, die das Gleichgewicht des intestinalen Mikrobioms stören und zu einem Verlust der Gesamtdiversität führen können ⁷⁰. Ein wichtiger Stressor für das Darmmikrobiom von aSCT-Patienten ist der Einsatz von therapeutischen und/oder prophylaktischen Antibiosen ^{68,73}. Gerade beta-Laktame konnten in der Vergangenheit mit einem erheblichen negativen Einfluss auf die natürliche Mikrobiomkomposition in Verbindung

gebracht werden ^{25,74}. Aber auch bei Fluorchinolonen konnte eine Störung des Mikrobioms nachgewiesen werden ^{71,75}. Eine Erholung der bakteriellen Gemeinschaften nach Antibiotikaexposition verläuft oftmals inkomplett ^{39,71}. Durch Suppression residenter Bakterienstämme und dem Verlust der Kolonisationsresistenz kommt es nachfolgend zur Überwucherung mit pathogenen und oftmals resistenten Keimen ^{49,67,70}. Nach antibiotikainduziertem Auftreten von Resistenzgenen entsteht im Darm ein zunehmendes Reservoir resistenter Bakterien ^{49,75}. Zusätzlich kann es nach bakterieller Durchwanderung der Darmschleimhaut und Aussiedelung ins Blut zu einer Bakteriämie kommen ^{40,70}. Dadurch können Antibiotika paradoxerweise die Gefahr für infektiöse Komplikationen erhöhen ^{67,68,73}. Die Aufrechterhaltung der Kolonisationsresistenz ist essentiell für die Verhinderung einer Infektion mit *Clostridium difficile* ⁵⁵. Gerade Patienten mit einer aSCT leiden häufig an einer Infektion mit *Clostridium difficile* ⁵¹. In Studien wurde mehrfach die Verbindung zwischen Antibiotikagaben, einer Störung des Mikrobioms und der Verbreitung von Clostridien aufgezeigt ^{48,55}.

Auch die Entwicklung einer GvHD kann in einer Störung des Mikrobioms resultieren ⁶⁹. Da die Transplantatreaktion unter anderem die Paneth-Zellen schädigt, werden weniger alpha-Defensine produziert und es kommt zu einem Überwuchs mit, normalerweise nur vereinzelt auftretenden, pathogenen Keimen ²⁹. Hier zeigt sich eine Wechselbeziehung zwischen Darmbakterien und dem Auftreten einer GvHD. So sind der mikrobielle Diversitätsverlust und die Schwere der GvHD verknüpft ²⁹. Gleichzeitig spielen Darmbakterien eine zentrale Rolle in der Pathogenese der GvHD ^{16,27,28}. Dies führte zu der Annahme, dass ohne die Anwesenheit von Bakterien keine GvHD entstehen könne, sodass der Versuch der Eradizierung der residenten Flora mittels Darmdekontamination bei aSCT-Patienten unternommen wurde ^{27,69}. Obwohl sich hierdurch eine GvHD-Reduktion beobachten ließ ⁷⁶, ergaben sich Zweifel, ob eine vollständige Darmdekontamination tatsächlich erfolgte und möglich war, da ein steriler Darmzustand nur kulturell und nicht molekularbiologisch bestätigt wurde ⁷⁷.

Aktuell mehren sich die Hinweise auf einen protektiven Effekt des Mikrobioms in Bezug auf die Ausbildung und Ausprägung einer GvHD ¹⁷. So trägt das intestinale Mikrobiom zur Immunhomöostase und Epithelzellintegrität bei ⁷⁸. Bestimmte Bakterienstämme, vor allem anaerobe Clostridiales, stabilisieren das intestinale Mikrobiom ⁷⁹, wirken antiinflammatorisch ^{80,81} und vermitteln so einen Schutz vor iGvHD-Komplikationen ^{69,80}. Ein gesundes Mikrobiom ist höchstwahrscheinlich in der frühen Phase nach einer aSCT essentiell, in der Spender-Lymphozyten in Empfängerorgane einwandern ^{68,79}. Vor dem Hintergrund dieser Erkenntnisse ist eine vollständige Darmdekontamination nicht nur schwierig zu erreichen, sondern nicht wünschenswert ^{72,74}. Im Rahmen von Stammzelltransplantationen konzentrieren sich heutige Therapieansätze darauf, Darmbakterien zu erhalten beziehungsweise Diversität nach Verlust von Teilen der residenten Flora wiederherzustellen,

um so deren antiinfektive und iGvHD-protective Eigenschaften zu stärken^{82,83}. Beispiele hierfür sind die strenge Indikationsstellung und der Einsatz möglichst spezifischer und schmal wirksamer Antibiotika sowie der fäkale Mikrobiomtransfer^{67,82,83}.

2.5. Studienziele und Hypothesen

Es wurde vielfach gezeigt, dass Antibiotikatherapien, insbesondere mit breit wirksamen beta-Laktamen, negative Effekte auf das Mikrobiom und damit schlussendlich auf Therapiekomplicationen und -ausgang haben^{25,74,79}. Der Einfluss prophylaktischer Antibiotikaregime auf intestinale, mikrobiologische Gemeinschaften findet in der aktuellen Literatur hingegen nur eingeschränkt Beachtung. Bei Stammzelltransplantationspatienten werden zur Vorbeugung von Fieber und Bakteriämien in der Phase der Neutropenie vielfach Fluorchinolone verabreicht^{41,42}. Es konnte gezeigt werden, dass die Anwendung von Fluorchinolonantibiotika zu einer intestinalen Dysbiose mit Diversitätsverlust führt^{71,75}, sodass die Prophylaxe der erste Baustein für eine erhöhte Rate an GvHDs und Mortalität bei Patienten mit einer aSCT sein könnte.

Die dieser Arbeit zugrundeliegende Hypothese ist, dass durch den Verzicht auf Fluorchinolone als allgemeine prophylaktische Antibiotikatherapie bei der Nachbehandlung von Stammzelltransplantationspatienten ein wichtiger Stressfaktor auf das intestinale Mikrobiom entfällt. Durch eine intakte Mikroflora wiederum wird die Transplantatakzeptanz erhöht, was zu einem verminderten Auftreten der iGvHD, therapieassoziierten Infektionen und schlussendlich zu einem verbesserten Therapieergebnis in Form einer verlängerten Überlebenszeit bei den betreffenden Patienten führt. Zur Einordnung der Ergebnisse in den Rahmen der komplexen Stammzelltransplantationstherapie mit multiplen Einflussgrößen während der Nachsorge soll vorab eine Identifikation allgemeiner Risikofaktoren für die Entwicklung einer iGvHD und eines letalen Therapieausgangs innerhalb des ersten Therapiejahres erfolgen.

Konkret lassen sich somit folgende Hypothesen festhalten:

1. Durch eine intakte Darmflora wird die Transplantatakzeptanz verbessert, sodass die Zahl der diagnostizierten Fälle von iGvHDs signifikant gesenkt wird.
2. Bei diagnostizierter iGvHD ist deren Ausprägungsgrad ohne prophylaktische Antibiotikatherapie signifikant geringer.
3. Eine prophylaktische Therapie mit Fluorchinolonantibiotika während der Konsolidierungsphase führt bei Stammzelltransplantationspatienten nicht zu einer signifikant erhöhten Überlebensrate im ersten Therapiejahr.
4. Durch den Verzicht auf eine prophylaktische Fluorchinolontherapie ist die Zahl der

Infektionen mit *Clostridium difficile* signifikant geringer.

5. Fieberepisoden als Zeichen einer Infektionen während der Therapie sind ohne die prophylaktische Anwendung von Fluorchinolonen nicht signifikant erhöht, sodass der positive Effekt auf eine verminderte Anzahl von iGvHD-Fällen beziehungsweise deren geringere Ausprägung die möglichen positiven Effekte der Fluorchinolone in der Infektprophylaxe aufwiegen.

3. Material und Methoden

3.1. Studiendesign

Bei der vorliegenden wissenschaftlichen Arbeit handelt es sich um eine retrospektive und nicht interventionelle Kohortenstudie auf der Basis von Patienten des Universitätsklinikums Köln, welche sich aufgrund einer hämatologischen Erkrankung einer aSCT unterzogen haben. Ziel der Studie ist die Identifikation von Risikofaktoren und deren Einfluss auf den Therapieerfolg auf Grundlage von Patientendaten zum Therapieverlauf. Als Messgrößen für eine erfolgreiche Therapie wurden das Auftreten einer iGvHD und das Ein-Jahres-Überleben gewählt.

Darüber hinaus wird der Einfluss einer prophylaktischen Antibiotikatherapie im Anschluss an die aSCT auf die Entwicklung und die Ausprägung einer iGvHD sowie auf das Auftreten von therapieassoziierten Infektionen beleuchtet.

3.2. Datenerhebung

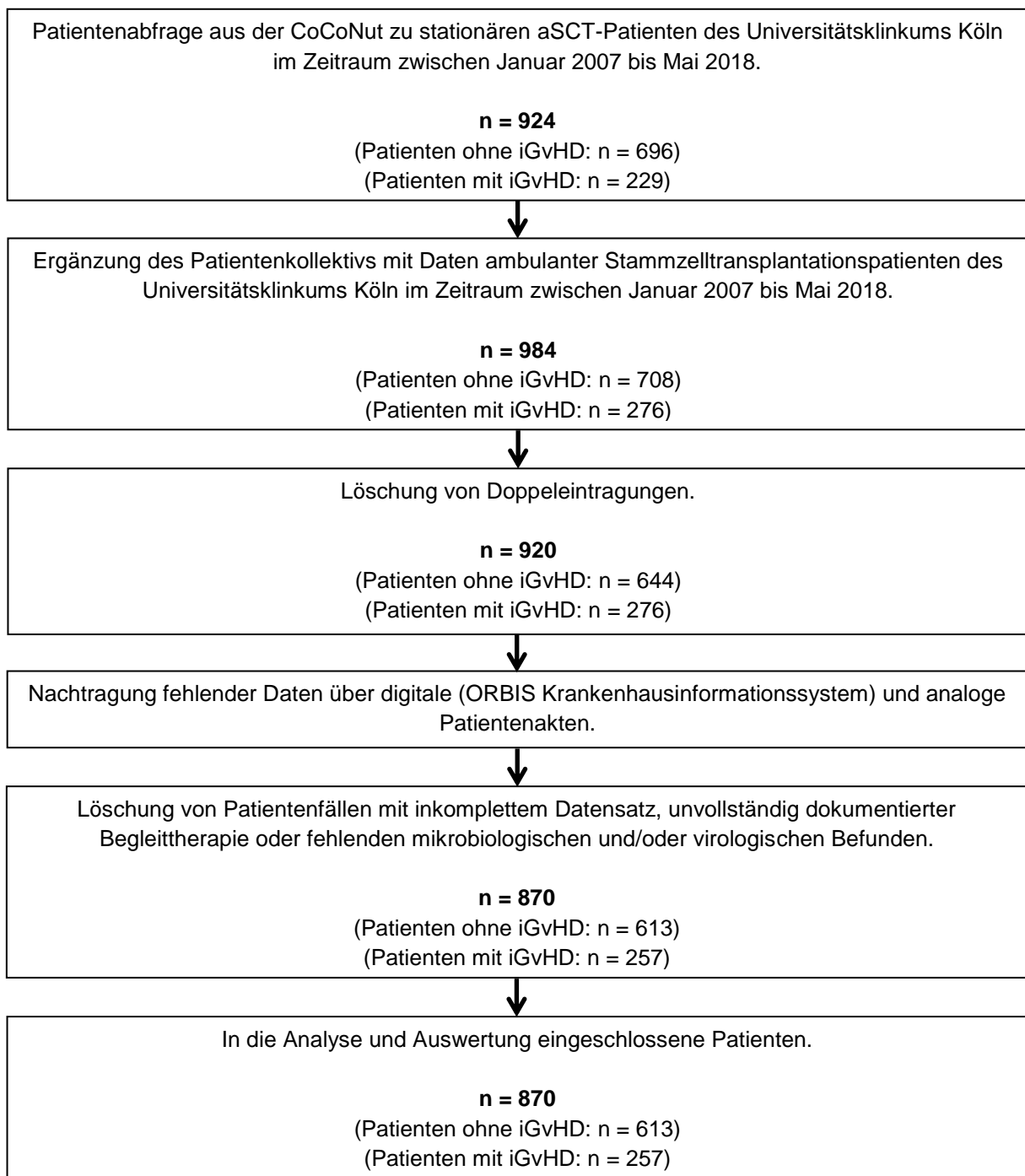
Die in dieser Studie verwendeten Daten stammen von Patienten des Universitätsklinikums Köln, welche sich im Zeitraum zwischen Januar 2007 und Mai 2018 einer aSCT unterzogen haben. Die Erhebung des Hauptteils der Daten erfolgte aus der Datenbank der Cologne Cohort of Neutropenic Patients (CoCoNut) des Universitätsklinikums Köln (Clinical Trials Identifier: NCT01821456), welche Informationen zu immunsupprimierten Patienten und deren Therapie enthält. Die CoCoNut-Datenbank ist durch die Ethikkommission der Universität zu Köln geprüft und akkreditiert worden (ID 13-108).

Im ersten Schritt konnten durch die Datenbankabfrage 924 Patienten identifiziert werden (Grafik 1). Diese wurden nachfolgend durch Daten ambulanter Patientenfälle ergänzt (Grafik 1). Mehrfach eingetragene Patienten wurden herausgefiltert und fehlende Datenpunkte digital über das ORBIS Krankenhausinformationssystem des Universitätsklinikums Köln (ORBIS AG, Saarbrücken) sowie analog über das krankenhausinterne Archiv ergänzt (Grafik 1). Nach Löschung von Patientenfällen mit inkomplettem Datensatz, unvollständig dokumentierter Begleittherapie sowie fehlenden virologischen und mikrobiologischen Befunden umfasste das analysierte und ausgewertete Patientenkollektiv insgesamt 870 Fälle.

Die Erhebung, Dokumentation und Auswertung der Daten erfolgte unter Berücksichtigung der im STROBE-Statement (strengthening the reporting of observational studies in epidemiology) dargelegten Empfehlungen⁸⁴.

3.3. Einschlusskriterien

Einschluss in die Analyse fanden Patienten, die aufgrund einer hämatologischen Erkrankung zwischen Januar 2007 und Mai 2018 eine aSCT erhielten (Grafik 1). In der CoCoNut geführte, immunsupprimierte Patienten ohne eine aSCT wurden nicht berücksichtigt. Eine weitere Eingrenzung des Patientenkollektivs fand nicht statt.



Grafik 1: Übersicht über die Akquirierung und Auswahl der Patienten für die vorliegende Studie.

3.4. Variablen

Erhobene Patientendaten umfassten das Geschlecht, das Alter in Jahren und die hämatologische Grunderkrankung. Seltene hämatologische Erkrankungen wie aplastische Anämien, β -Thalassämien sowie nicht spezifizierte Leukämien wurden zur besseren Übersicht in der Unterkategorie „Andere“ zusammengefasst dargestellt. Darüber hinaus wurde die Dauer der ersten und gegebenenfalls zweiten Konditionierungschemotherapie in Tagen zusammen mit dem Protokoll des ersten Chemotherapiezyklus erfasst. Bei Patienten, die zusätzlich eine adjuvante Radiotherapie erhielten, wurde die kumulative Dosis in Gray (Gy) dokumentiert. Außerdem wurde erhoben, ob es sich um eine TBI handelte. Der für die Transplantation verwendete Stammzellspender inklusive der CMV-Kompatibilität zwischen Empfänger und Spender wurden dokumentiert. Im Hinblick auf die supportive Begleittherapie wurde erhoben, ob G-CSF in der Aplasiephase gegeben wurde, ob die Patienten eine GvHD-, CMV- und antimykotische Prophylaxe erhielten, ob die PCP-Prophylaxe mit Cotrimoxazol durchgeführt wurde und ob eine antibiotische Prophylaxe mit Fluorchinolonen erfolgte. Bei der Antibiotikaprophylaxe wurden zusätzlich der Beginn und das Ende der Therapie erhoben, woraus sich die Gesamtdauer in Tagen errechnete.

Über die Dokumentation des Datums der Krankenhauseinweisung und -entlassung wurde die Krankenhausaufenthaltsdauer der Patienten in Tagen kalkuliert. Bei Patienten, die im Laufe ihres Aufenthaltes im Krankenhaus verstarben, wurde das Sterbedatum als Entlassdatum gewertet. Darüber hinaus erfolgte eine Erhebung des ersten und letzten Tages der Patienten in Aplasie, woraus die Aplasiedauer in Tagen und weitergehend über das Datum der aSCT die Zeit bis zum erfolgreichen Transplantatanwachsen (TTE) in Tagen errechnet wurde. Zusätzlich wurden Informationen zu Fällen von iGvHD, cGvHD und hGvHD festgehalten. Bei allen GvHD-Varianten erfolgte eine Erhebung der Gradeinteilung. Außerdem wurde bei einer iGvHD das Datum des höchsten dokumentierten Grades sowie die Art der Diagnose erfasst. An infektiologischen Komplikationen während der Therapie wurde zuvorderst das Auftreten von Fieber mit Beginn und Ende der febrilen Episode erhoben. Bei Patienten mit mindestens einer Fieberepisode im Verlauf wurde dokumentiert, ob sich eine nosokomiale Infektion labortechnisch bestätigen ließ. Des Weiteren wurden Infektionen mit *Clostridium difficile* sowie CMV-Reaktivierungen während des Aufenthalts erfasst. Bei Clostridieninfektionen wurde zudem das Diagnosedatum dokumentiert. Fälle, in denen während der Therapie ein Intensivaufenthalt notwendig war, wurden mitsamt dem Datum der Verlegung festgehalten.

Über die Erhebung des letzten bekannten Nachsorgedatums konnte die Überlebenszeit errechnet werden. Bei Patienten, die während der initialen Therapie verstarben, galt das Sterbedatum als Nachsorgedatum.

3.4.1. Definition der Variablen

Stammzellspender: Stammzellspender wurden erhoben als übereinstimmend, verwandt (MRD), übereinstimmend, unverwandt (MUD), nicht-übereinstimmend, verwandt (MMRD), nicht-übereinstimmend, unverwandt (MMUD), eineiig oder mit unbekanntem Spenderstatus.

CMV-Kompatibilität: Eine Kompatibilität zwischen Spender und Empfänger wurde angenommen, wenn diese serologisch gleich hinsichtlich ihres CMV-Status waren.

G-CSF: Erfasst wurde, ob Patienten während ihres Krankenhausaufenthalts G-CSF in Form eines der Präparate aus Plerixafor, Filgrastim, Pegfilgrastim oder Lenograstim erhielten.

GvHD-Prophylaxe: Die Durchführung einer GvHD-Prophylaxe wurde angenommen, wenn dem Patienten zwischen dem Datum der Krankenseinweisung bis einschließlich dem für die aSCT angegebenen Tag mindestens eines der folgenden immunsuppressiven Medikamente verabreicht wurde: Calcineurin-Inhibitoren (Cyclosporin A oder Tacrolimus), Mechanistic-target-of-rapamycin-Inhibitoren (Sirolimus), Folsäure-Antagonisten (Methotrexat), Steroide (Dexamethason, Dexamethason-21-dihydrogenphosphat, Prednison, Prednisolon, Clobetasol, Clobetasolpropionat, Budesonid, Hydrocortison, Hydrocortisonacetat, Betamethason, Prednicarbat, Fludrocortison, Beclomethason, Formoterol, Clioquinol, Flumetason) oder Mycophenolatmofetil (auch Mycophenolatmofetil-Natrium oder Mycophenolsäure).

CMV-Prophylaxe: Als CMV-Prophylaxe wurde die mindestens einmalige Verabreichung von Aciclovir oder Valaciclovir während des gesamten Krankenhausaufenthaltes gezählt.

Antimykotische Prophylaxe: Eine antimykotische Prophylaxe wurde definiert als die Verabreichung von mindestens einem der folgenden Präparate im Zeitraum bis zu vier Wochen vor der aSCT: Azolmykotika (Fluconazol, Itraconazol, Voriconazol, Posaconazol), Allylamine (Terbinafin), Polyene (Amphotericin B, Nystatin), Echinocandine (Anidulofungin, Caspofungin, Micafungin) oder Pyrimidine (Flucytosin).

PCP-Prophylaxe: Die Durchführung einer PCP-Prophylaxe wurde angenommen, wenn die Patienten im Zeitraum zwischen 100 Tagen vor der aSCT bis zum Ende des Krankenhausaufenthalts mindestens einmal eines der folgenden Präparate erhielten: Pentamidin, Trimethoprim, Sulfamethoxazol. Eingeschlossen wurden zudem Gaben von Kombinationspräparaten aus Trimethoprim und verschiedenen Sulfonamiden (Sulfamethoxazol (entspricht Cotrimoxazol), Sulfadimidin, Sulfamerazin, Sulfametrol, Sulfamoxol). Für die Analyse und Darstellung wurden PCP-Prophylaxen, die mit oraler Medikation aus Trimethoprim, Sulfamethoxazol oder einer Kombination aus beiden durchgeführt wurden, verwendet. Diese wurden als PCP-Prophylaxe mit Cotrimoxazol zusammengefasst und definiert.

Antibiotische Prophylaxe: Als antibiotische Prophylaxe wurde die Gabe von

Fluorchinolonen (Ciprofloxacin, Levofloxacin, Moxifloxacin) an mindestens einem Tag während des gesamten Krankenhausaufenthalts eines Patienten ohne Nachweis einer bakteriellen Infektion gewertet. Dabei wurde über die Bestimmung des ersten und letzten Tages der prophylaktischen Fluorchinolongabe die Gesamtdauer der Antibiotikaprophylaxe errechnet.

Aplasiedauer: Aplasie wurde definiert als Blutproben mit dem Nachweis von < 500 Neutrophile/ μL im Zeitraum um die aSCT^{36,38}. In Fällen, in denen die Neutrophilen nicht bestimmt wurden, zählten Messungen von < 1000 Granulozyten/ μL als Aplasie^{34,38}. Ein Ende der Aplasie wurde wiederum definiert als mindestens zwei aufeinander folgende Tage mit dokumentierten Neutrophilenzahl von $> 500/\mu\text{L}$ beziehungsweise > 1000 Granulozyten/ μL . Aus den Daten von Beginn und Ende der Aplasie wurde die Apasiedauer errechnet. Bei während der andauernden Aplasie nicht dokumentierten Blutergebnissen wurde die Apasiedauer über die entsprechenden Tage interpoliert, wenn an den Tagen davor und danach eine Aplasie nach der oben angeführten Definition festgestellt werden konnte.

TTE: Die Berechnungsgrundlage für die TTE bildete der Zeitraum zwischen dem Tag der aSCT und Ende der Aplasie, definiert als zwei aufeinander folgende Tage mit > 500 Neutrophilen/ μL oder > 1000 Granulozyten/ μL .

iGvHD: Entscheidend für die in der Studie verwendeten Gradeinteilungen der iGvHD war der höchste dokumentierte Grad nach durchgeführter aSCT über den gesamten Beobachtungszeitraum der Patienten. In Fällen, in denen der iGvHD-Grad in den Patientenakten als Grad I-II, Grad II-III oder Grad III-IV angegeben wurde, wurde der jeweils höhere Grad in der Analyse verwendet. Die Diagnose einer iGvHD wurde über histopathologische Proben ($n = 126$) aus und makroskopische Beurteilung ($n = 99$) von Ösophagus, Magen und Darm gesichert (Koloskopie oder Ösophagogastroduodenoskopie) oder klinisch ($n = 32$) als Kombination aus den in Tabelle 1 aufgeführten Parametern sowie der zeitgleichen Applikation von Steroiden gestellt. Über das Datum der Erstdiagnose des höchsten dokumentierten iGvHD-Grades wurde der Zeitraum zwischen der aSCT und Auftreten der iGvHD errechnet.

cGvHD und hGvHD: Analog zur iGvHD war für die in der Studie verwendeten Gradeinteilungen der cGvHD und hGvHD der höchste dokumentierte Grad nach Durchführung der aSCT über den gesamten Beobachtungszeitraum der Patienten entscheidend. In Fällen, in denen der GvHD-Grad in den Patientenakten als Grad I-II, Grad II-III oder Grad III-IV angegeben wurde, wurde der jeweils höhere Grad in der Analyse verwendet. Die Diagnose einer cGvHD beziehungsweise einer hGvHD wurde klinisch auf Grundlage der in Tabelle 1 aufgeführten Parametern gestellt.

Tabelle 1: Klinische Einteilung der verschiedenen Formen der GvHD nach Harris et al. (2016) ⁸⁵.

	iGvHD	cGvHD	hGvHD
Grad I	< 500 mL/Tag oder < 3 Stuhlgänge/Tag	Makulopapulöses Exanthem (< 25% der Körperoberfläche)	Bilirubin 2 – 3 mg/dL
Grad II	< 1000 mL/Tag oder < 4 Stuhlgänge/Tag	Makulopapulöses Exanthem (< 50% der Körperoberfläche)	Bilirubin 3,1 – 6 mg/dL
Grad III	< 1500 mL/Tag oder < 7 Stuhlgänge/Tag	Makulopapulöses Exanthem (> 50% der Körperoberfläche)	Bilirubin 6,1 – 15 mg/dL
Grad IV	Symptomatik eines akuten Abdomens mit/ohne Ileus und blutigem Stuhl	Makulopapulöses Exanthem (> 50% der Körperoberfläche) mit Blasenbildung und Desquamationen	Bilirubin > 15 mg/dL

Fieber: Fieber wurde definiert als gemessene Körperkerntemperatur $\geq 38^{\circ}\text{C}$ ^{34,36} an mindestens zwei aufeinander folgenden Tagen im Zeitraum zwischen der aSCT und Ende des Krankenhausaufenthaltes. Temperaturmessungen lagen für alle Patienten über den gesamten Zeitraum des Krankenhausaufenthaltes vor.

Bestätigte nosokomiale Infektion: Bei Patienten mit mindestens einer Fieberepisode während ihrer Behandlung wurde der Nachweis einer nosokomialen Infektion in die Analyse mit eingeschlossen. Eine nosokomiale Infektion wurde angenommen, wenn innerhalb von 72 Stunden nach Fiebereintritt mittels mikrobiologischer oder virologischer Untersuchungsmethoden eine Infektion nachgewiesen werden konnte. Materialien, auf deren Grundlage der Nachweis stattfand, umfassten Blutproben und –kulturen, Liquorflüssigkeit, Urinproben und Schleimhautabstriche.

***Clostridium difficile*:** Als Diagnose einer Clostridieninfektion galt der Nachweis von Toxin A (Enterotoxin) oder B (Zytotoxin) in sowie die direkte Anzucht von *Clostridium difficile* aus Stuhlproben über den gesamten Zeitraum des Aufenthaltes im Krankenhaus.

CMV-Reaktivierung: Als CMV-Reaktivierung galt der Nachweis von CMV-DNA während des gesamten Krankenhausaufenthaltes des Patienten.

Intensivaufenthalt: Als Intensivaufenthalt wurde die Verlegung eines Patienten auf eine Intermediate Care Station oder eine Intensivstation für mindestens einen Tag nach durchgeführter Transplantation definiert.

Überlebenszeit: Die Errechnung und Einteilung der Überlebenszeit erfolgte auf Grundlage des letzten bekannten Nachsorgetermins der Patienten bis einschließlich Ende Mai 2018. Bei Patienten, die vorher verstarben, galt das Sterbedatum als das letzte bekannte Nachsorgedatum.

3.4.2. Einteilungen der Variablen

Behandlungszeitraum: Da im Zeitraum zwischen Januar 2007 bis April 2013 Fluorchinolone ein fester Bestandteil in der infektionsprophylaktischen Therapie am Universitätsklinikum Köln waren, in der Folgezeit von Mai 2013 bis Mai 2018 aber keine allgemeine Anwendung mehr fanden, wurde eine Unterteilung des Patientenkollektivs in zwei Behandlungszeiträume vorgenommen und dies als separate Variable in die Analyse aufgenommen.

Alter: Zur Risikostratifizierung wurde im Laufe der Analyse eine klinische Unterteilung des Patientenalters in vier Kategorien vorgenommen. Diese waren: < 25 Jahre, 25 – 40 Jahre, 41 – 60 Jahre und > 60 Jahre.

Protokoll der ersten Konditionierung: Das Konditionierungsprotokoll des ersten Therapiezyklus wurde unterteilt in myeloablative Konditionierung, RIC und nicht spezifizierte Protokolle.

Stammzellspender: Stammzellkompatibilität wurde angenommen bei MRD, MUD sowie eineiigen Spendern. Als inkompatible Spender-Empfänger-Kombination galten MMRD und MMUD.

Dauer der antibiotischen Prophylaxe: Eine Einteilung der Dauer der erhaltenen Antibiotikaprophylaxe erfolgte im Laufe der Datenanalyse nach klinischen Gesichtspunkten in die drei Kategorien < 7 Tage, 7 – 14 Tage und > 14 Tage.

Krankenhausaufenthaltsdauer: Die Krankenhausaufenthaltsdauer der Stammzelltransplantationspatienten erfuhr im Verlauf der Risikoanalyse folgende klinische Unterteilung: < 4 Wochen, 4 – 6 Wochen, 7 – 9 Wochen und > 9 Wochen.

Aplasiedauer: Die Apasiedauer wurde im Rahmen der Datenanalyse klinisch in < 14 Tage, 14 – 21 Tage und > 21 Tage eingruppiert.

TTE: Die vom Tag der Stammzelltransplantation aus berechnete Zeit bis zum erfolgreichen Anwachsen des Transplantats wurde im Verlauf der Analyse in ≤ 14 Tage und > 14 Tage

unterteilt.

iGvHD: Bei diagnostizierter iGvHD wurde der Schweregrad von I bis IV dokumentiert und in der Analyse verwendet (Tabelle 1).

cGvHD: Fälle einer cGvHD wurden in Schweregrade I bis IV eingeteilt (siehe dazu auch Tabelle 1). Im Verlauf der Datenanalyse wurde eine Unterteilung nach klinischen Überlegungen in Grad I (topische Therapie) und Grad II – IV (systemische Therapie) vorgenommen.

hGvHD: Diagnostizierte Fälle einer hGvHD wurden ihrem Schweregrad nach in die Kategorie I bis IV eingeteilt (Tabelle 1).

Überlebenszeit: Zur besseren Übersicht und Einordnung der Ergebnisse wurde die Ein-Jahres-Überlebensrate betrachtet. Hierzu erfolgte im Verlauf eine Unterteilung in Patienten mit einer Überlebenszeit > 1 Jahr beziehungsweise Patienten mit einer Überlebenszeit < 1 Jahr.

3.5. Statistische Analyse

3.5.1. Datenverarbeitung und Analyseprogramme

Die Verarbeitung der Rohdaten aus der CoCoNut-Datenbankabfrage sowie aus den analogen Patientenakten erfolgte mit Microsoft Excel 2010 (Microsoft Corporation, USA). Die statistische Datenanalyse wurde mit SPSS 21 (IBM, USA) durchgeführt.

3.5.2. Deskriptive Statistik

Im ersten Schritt wurde das Patientenkollektiv deskriptiv analysiert. Dazu wurden die Grundgesamtheit der in die Studie eingeschlossenen Patienten sowie, bei kategorialen Datensätzen, die der erhobenen Variablen in natürlichen und Prozentzahlen aufgetragen. Bei metrischen Daten erfolgte die Bestimmung und Präsentation von Mittelwert (M) und Standardabweichung (SD) zusammen mit der Dokumentation von Median (Md) und Interquartilsabstand (IQR).

3.5.3. Mittelwertanalyse

Im Anschluss an die Übersicht über das Patientenkollektiv erfolgte eine vergleichende Mittelwertanalyse der metrischen Variablen bezogen auf die Entwicklung einer iGvHD sowie im Hinblick auf das Ein-Jahres-Überleben. Um die Verteilung der Daten zu prüfen, wurde ein Test auf Normalverteilung mittels Kolmogorov-Smirnov durchgeführt. Bei einem Wert von $p > 0,05$ wurde eine Normalverteilung angenommen. Zur Prüfung der Varianzgleichheit schloss sich danach ein Levene-Test an. Von einer gleichen Verteilung der Varianzen zwischen zwei

Datensätzen wurde bei einem Wert von $p > 0,05$ ausgegangen. Da die vorliegenden Daten nicht die Voraussetzungen für die Durchführung eines t-Tests erfüllten, wurde stattdessen mittels Mann-Whitney-U-Test auf statistisch signifikante Unterschiede getestet. Signifikanz wurde bei einem Wert von $p < 0,05$ angenommen. Die Präsentation der Ergebnisse erfolgte in M und SD sowie Md und IQR zusammen mit der Gesamtzahl der pro Parameter dokumentierten Patienten.

3.5.4. Häufigkeitsverteilung

Um Unterschiede zwischen beobachteter und erwarteter Häufigkeit im Hinblick auf die Ausbildung einer iGvHD, eines letalen Therapieausgangs vor Ablauf des ersten Jahres sowie die Durchführung und Dauer einer antibiotischen Prophylaxe zu beleuchten, wurde eine Chi-Quadrat-Test durchgeführt. Als statistisch signifikant galt ein p-Wert $< 0,05$. Die Ergebnisse wurden mit der Grundgesamtheit der Patienten in jeder Gruppe und in den einzelnen Variablenunterteilungen als natürliche Zahlen und als Prozentangabe präsentiert.

3.5.5. Überlebenszeitanalyse

Zur Analyse der Häufigkeitsverteilung bei der Ausbildung einer iGvHD beziehungsweise einer Überlebenszeit von mehr oder weniger als einem Jahr in Abhängigkeit vom Gesamtbeobachtungszeitraum wurde zusätzlich eine Kaplan-Meier-Überlebenszeitanalyse mit Log-Rank-Test durchgeführt. Dies galt gleichzeitig als Identifikationstest möglicher Risikofaktoren für die oben genannten Parameter, die im Anschluss Eingang in die weiterführende Regressionsanalyse fanden. Statistische Signifikanz wurde bei einem Wert von $p < 0,05$ angenommen. Die Ergebnisse der Überlebenszeitanalyse wurden zusammen mit denen der Analyse der Häufigkeitsverteilungen dokumentiert. Es erfolgte eine grafische Präsentation der Überlebenszeitkurven mit den kumulativen Gefährdungsraten, angegeben als Ereigniswahrscheinlichkeit in Abhängigkeit vom Zeitraum nach der aSCT.

Unter den gleichen statistischen Bedingungen wurde separat die Analyse der antibiotischen Prophylaxe inklusive deren Dauer als vermuteter eigenständiger Risikofaktor für die Ausbildung einer (höhergradigen) iGvHD, eine infektiologische Komplikation und schlussendlich eine erhöhte Mortalität durchgeführt. Die Darstellung erfolgte analog zu den Ergebnissen der Überlebenszeitanalyse bei einer iGvHD und dem Ein-Jahres-Überleben.

Zur besseren Übersichtlichkeit erfolgte die grafische Darstellung nur bei Variablen, die in der nachfolgenden Regressionsanalyse als signifikant bestätigt wurden. Variablen, die zur Testung der Hypothesen dienten, wurden unabhängig von ihrer Signifikanz in Grafiken präsentiert.

3.5.6. Regressionsanalyse

Um den spezifischen Einfluss der in der Überlebenszeitanalyse identifizierten, möglichen Risikofaktoren auf die Ausbildung einer iGvHD und eine verringerten Überlebenszeit zu beleuchten, wurde zunächst eine komplette Cox-Regression aller Variablen mit einem p-Wert $< 0,1$ im vorangegangenen Log-Rank-Test durchgeführt. Zur Stärkung der Analyseergebnisse wurde nachfolgend eine schrittweise Rückwärtselimination bei einem Wert von $p \geq 0,1$ bei den in das Cox-Modell eingeschlossenen Parametern vorgenommen. Präsentiert wurden die Ergebnisse als Gefahrenquote (HR) inklusive des 95%igen Konfidenzintervalls (CI). Als statistisch signifikant galt ein Wert von $p < 0,05$.

Wie schon bei der Überlebenszeitanalyse erfolgte eine separate Cox-Regression des individuell betrachteten, angenommenen Risikofaktors der antibiotischen Prophylaxe sowie dessen Dauer. Einzeln eingeschlossen wurden Variablen mit einem p-Wert $< 0,1$ im vorangegangenen Log-Rank-Test, da hier ein statistisch signifikanter Einfluss der prophylaktischen Antibiose vermutet wurde. Jeder Parameter wurde isoliert analysiert, sodass keine schrittweise Rückwärtselimination erfolgte. Statistische Signifikanz wurde bei Werten von $p < 0,05$ angenommen. Die Ergebnispräsentation erfolgte wie oben beschrieben.

3.6. Fehlende Einträge

Da einzelne Dateneinträge bei den verwendeten Variablen nur inkomplett dokumentiert waren, wurde die Statistik in einigen Analyseschritten mit einer reduzierten Grundgesamtheit berechnet. Im Rahmen der Datenerhebung und -bereinigung konnte bei einem Patienten die Dauer und das Protokoll der ersten Konditionierung nicht eruiert werden. Darüber hinaus war bei acht Konditionierungsschemotherapieprotokollen die Intensität nicht angegeben. Bei zwei Patienten fehlte die Angabe zum Bestrahlungsfeld und zur kumulativen Strahlendosis. In 169 Fällen war der Stammzellspender nicht dokumentiert, sodass diese Patienten nachfolgend nicht in Stammzellkompatibilität beziehungsweise -inkompatibilität zwischen Spender und Empfänger eingeteilt werden konnten. Die Aplasiedauer konnte bei fehlenden Laborwerten in zwei Fällen nicht zweifelsfrei nachvollzogen werden. Darüber hinaus wurde bei 19 Patienten zwar eine iGvHD diagnostiziert, allerdings zeigte sich eine Dokumentationslücke beim Datum der Erstdiagnose des höchsten Ausprägungsgrades der iGvHD. Im Hinblick auf die prophylaktische Therapie fehlten bei 78 Patienten Einträge, ob Antimykotika verabreicht wurden. Außerdem ließ sich die Durchführung und das Medikament der PCP-Prophylaxe in 230 Fällen nicht mehr nachvollziehen. Bei neun Patienten fehlte das Datum des letzten Kontakts, sodass die Gesamtüberlebenszeit keinen Eingang in die Berechnungen fand.

4. Ergebnisse

4.1. Beschreibung des Patientenkollektivs

Von den in den Jahren 2007 bis 2018 am Universitätsklinikum Köln durchgeführten aSCTs wurden insgesamt 870 in dieser Studie analysiert. Bei den Stammzelltransplantationspatienten handelte es sich um 500 Männer (57,5%) sowie 370 Frauen (42,5%) (Tabelle 2). Rund die Hälfte ($n = 438$; 50,3%) der Patienten wurden im Behandlungszeitraum zwischen Januar 2007 und April 2013 transplantiert (Tabelle 2). Die restlichen Transplantationen ($n = 432$; 49,7%) fanden zwischen Mai 2013 und Mai 2018 statt (Tabelle 2). Die behandelten Patienten waren im Schnitt knapp 51 Jahre alt ($M = 50,83$ Jahre $\pm 14,04$ SD; $Md = 53$ Jahre ± 19 IQR) (Tabelle 2).

Die Indikation für eine aSCT war bei den meisten Patienten eine AML ($n = 416$; 47,8%) (Tabelle 2). Zweithäufigster Anlass für eine Transplantation war eine ALL ($n = 103$; 11,8%), gefolgt von Non-Hodgkin Lymphomen ($n = 87$; 10,0%) (Tabelle 2). Bei jeweils weniger als 10% der Patienten waren folgende Erkrankungen Grund für die aSCT: myelodysplastische Syndrome ($n = 73$; 8,4%), chronische lymphatische Leukämien (CLL) ($n = 60$; 6,9%), Hodgkin-Lymphome ($n = 40$; 4,6%), multiple Myelome ($n = 33$; 3,8%) und chronische myeloische Leukämien (CML) ($n = 32$; 3,7%) (Tabelle 2). In 26 Fällen (3,0%) machten andere Grunderkrankungen, wie aplastische Anämien ($n = 19$), β -Thalassämien ($n = 2$) und nicht näher spezifizierte Leukämieformen ($n = 5$), eine aSCT notwendig (Tabelle 2).

Die Konditionierung vor der geplanten aSCT dauerte im Mittel rund 10 Tage ($M = 9,97 \pm 5,90$ SD; $Md = 9 \pm 7$ IQR). Dabei erhielten über 75% der Patienten eine RIC ($n = 653$; 75,1%) und knapp ein Viertel eine myeloablative Konditionierung ($n = 209$; 24%) (Tabelle 2). In acht Fällen (0,9%) war das Protokoll der Konditionierungsschemotherapie nicht dokumentiert (Tabelle 2). Ein späterer, zweiter Konditionierungszyklus wurde bei rund 10% der Patienten ($n = 83$; 9,5%) nötig (Tabelle 2). Zusätzlich zur Konditionierung erhielten 240 Erkrankte (27,6%) eine adjuvante Radiotherapie, die in den meisten Fällen als TBI durchgeführt wurde ($n = 210$; 24,1% des Gesamtkollektivs, 87,5% der bestrahlten Patienten) (Tabelle 2). Die mittlere Strahlendosis betrug 6,14 Gy ($\pm 4,39$ SD; $Md = 4$ Gy ± 4 IQR) (Tabelle 2).

Bei den Spendern für die aSCT handelte es sich in über 40% um MUD ($n = 366$; 42,1%) (Tabelle 2). Bei knapp 20% der Spendern war die Klassifizierung unbekannt ($n = 169$; 19,4%) (Tabelle 2). MRD sowie MMUD waren mit jeweils 149 (17,1%) beziehungsweise 138 (15,9%) nachfolgend die häufigste Spenderklassifikation (Tabelle 2). Bei weniger als 5% der Patienten ($n = 40$; 4,6%) wurde ein MMRD für die Therapie gewählt (Tabelle 2). Eine seltene Konstellation war die Verwendung eines eineiigen Spenders ($n = 8$; 0,9%) für die aSCT (Tabelle 2). CMV-Kompatibilität zwischen Spender und Empfänger war in mehr als zwei Drittel der Transplantationsfälle ($n = 626$; 72,0%) gegeben (Tabelle 2).

Als begleitende aSCT-Therapie erhielten alle Patienten eine GvHD-Prophylaxe (n = 870; 100,0%) und mehr als 90% eine antimykotische Prophylaxe (n = 792; 91,0%) (Tabelle 2). Bei über 80% der Patienten wurde darüber hinaus eine CMV-Prophylaxe (n = 725; 83,3%) und bei mehr als der Hälfte der Patienten eine PCP-Prophylaxe mit Cotrimoxazol durchgeführt (n = 460; 52,9% des Gesamtkollektivs, 73,6% der Patienten mit PCP-Prophylaxe) (Tabelle 2). Eine antibiotische Prophylaxe erhielten mehr als ein Drittel der beobachteten Patienten (n = 357; 41,0%) (Tabelle 2). Die mittlere Dauer der prophylaktischen Antibiotikatherapie lag bei nahezu 21 Tagen (M = 20,99 Tage \pm 17,46 SD; Md = 16 Tage \pm 23 IQR) (Tabelle 2). G-CSF wurde bei 85 Patienten (9,8%) eingesetzt (Tabelle 2).

Die mittlere Krankenhausaufenthaltsdauer für die Stammzelltherapie betrug rund 46 Tage (M = 45,94 Tage \pm 21,38 SD; Md = 40 Tage \pm 16 IQR) und damit knapp sieben Wochen (Tabelle 2). Während der Therapie verbrachten die Behandelten im Schnitt 21 Tage in Aplasie (M = 21,05 Tage \pm 13,56 SD; Md = 19 Tage \pm 11 IQR) (Tabelle 2). Dabei betrug die mittlere TTE fast 16 Tage (M = 15,81 Tage \pm 7,76 SD; Md = 15 Tage \pm 7 IQR) (Tabelle 2).

Im Hinblick auf die GvHD-assoziierten Komplikationen wurde bei mehr als der Hälfte der Patienten (n = 487; 56,0%) im Verlauf des Gesamtbeobachtungszeitraum eine cGvHD diagnostiziert (Tabelle 2). Knapp ein Drittel der Patienten (n = 257; 29,5%) litt im Anschluss an die aSCT an einer iGvHD (Tabelle 2). In deutlich weniger als 10% der Fälle (n = 50; 5,7%) trat zudem eine hGvHD auf (Tabelle 2).

Bei diagnostizierter iGvHD handelte es sich in den meisten Fällen um milde bis moderate Formen (Grad I: n = 85; 33,1%) (Grad II: n = 74; 28,8%) (Tabelle 2). Bei mehr als einem Drittel der Patienten wurden höhergradige iGvHD festgestellt (Grad III: n = 40; 15,6%) (Grad IV: n = 58; 22,6%) (Tabelle 2). Die Diagnose einer cGvHD erfolgte zumeist mit der Einteilung in Grad I (n = 173; 35,5%) oder Grad II (n = 171; 35,1%). Bei mehr als 25% der Patienten wurden drittgradige Fälle dokumentiert (n = 129; 26,5%) (Tabelle 2). Zu einer sehr schweren cGvHD kam es insgesamt selten (Grad IV: n = 14; 2,9%) (Tabelle 2). Trat eine hGvHD auf, so war diese in knapp 50% der Fälle erstgradig (n = 24; 48,0%). In einem Drittel der Fälle wurde eine Erkrankung Grad II dokumentiert (n = 14; 28,0%) (Tabelle 2). Eine hGvHD Grad III wurde in acht (16,0%), eine viertgradige hGvHD in vier Fällen diagnostiziert (8,0%) (Tabelle 2).

Infektiologische Komplikationen in Form febriler Episoden traten bei mehr als der Hälfte der aSCT-Patienten auf (n = 439; 50,5%) (Tabelle 2). Bei knapp 20% aller Patienten ließ sich im Behandlungszeitraum mikrobiologisch oder virologisch eine nosokomiale Infektion nachweisen (n = 161; 18,5% des Gesamtkollektivs, 36,7% der Patienten mit Fieber) (Tabelle 2). Circa jeder zehnte Behandelte litt zudem an einer Infektion mit *Clostridium difficile* (n = 96; 11,0%) (Tabelle 2). Zu einer CMV-Reaktivierung kam es in mehr als einem Viertel der

Fälle (n = 222; 25,5%) (Tabelle 2).

Nach der Transplantation auftretende Komplikationen führten bei 130 Patienten (14,9%) zu einer intensivmedizinischen Behandlung (Tabelle 2). Insgesamt überlebten mehr als 70% der betrachteten Patienten das erste Jahr nach der aSCT (n = 610; 70,1%) (Tabelle 2). In 260 Fällen verstarben die Therapierten vor Ablauf des ersten Behandlungsjahres (29,9%) (Tabelle 2).

Tabelle 2: Übersicht über Patienten, die im Zeitraum zwischen 2007 bis 2018 eine aSCT erhielten (n = 870).

Geschlecht	
♂	500 (57,5)
♀	370 (42,5)
Behandlungszeitraum	
01/2007 – 04/2013	438 (50,3)
05/2013 – 05/2018	432 (49,7)
Alter (Jahre)	
M ± SD	50,83 ± 14,04
Md ± IQR	53 ± 19
Hämatologische Grunderkrankung	
AML	416 (47,8)
CML	32 (3,7)
ALL	103 (11,8)
CLL	60 (6,9)
Myelodysplastisches Syndrom	73 (8,4)
Hodgkin-Lymphom	40 (4,6)
Non-Hodgkin Lymphom	87 (10,0)
Multiples Myelom	33 (3,8)
Andere*	26 (3,0)
Protokoll der ersten Konditionierung	
Myeloablative Konditionierung	209 (24,0)
RIC	653 (75,1)
Nicht spezifiziert	8 (0,9)
Dauer der ersten Konditionierung (Tage)	
M ± SD	9,97 ± 5,90
Md ± IQR	9 ± 7
Zweite Konditionierung	83 (9,5)

Radiotherapie (Gy) M ± SD Md ± IQR	6,14 ± 4,39 4 ± 4
TBI	210 (24,1)
Stammzellspender MRD MUD MMRD MMUD Eineiig Unbekannt	149 (17,1) 366 (42,1) 40 (4,6) 138 (15,9) 8 (0,9) 169 (19,4)
CMV-Kompatibilität	626 (72,0)
Supportive Therapie G-CSF GvHD-Prophylaxe CMV-Prophylaxe Antimykotische Prophylaxe PCP-Prophylaxe mit Cotrimoxazol Antibiotische Prophylaxe	85 (9,8) 870 (100,0) 725 (83,3) 792 (91,0) 460 (52,9) 357 (41,0)
Dauer der antibiotischen Prophylaxe (Tage) M ± SD Md ± IQR	20,99 ± 17,46 16 ± 23
Krankenhausaufenthaltsdauer (Tage) M ± SD Md ± IQR	45,94 ± 21,38 40 ± 16
Aplasiedauer (Tage) M ± SD Md ± IQR	21,05 ± 13,56 19 ± 11
TTE (Tage) M ± SD Md ± IQR	15,81 ± 7,77 15 ± 7

iGvHD	257 (29,5)
Grad I	85 (33,1)
Grad II	74 (28,8)
Grad III	40 (15,6)
Grad IV	58 (22,6)
cGvHD	487 (56,0)
Grad I	173 (35,5)
Grad II	171 (35,1)
Grad III	129 (26,5)
Grad IV	14 (2,9)
hGvHD	50 (5,7)
Grad I	24 (48,0)
Grad II	14 (28,0)
Grad III	8 (16,0)
Grad IV	4 (8,0)
Infektiologische Komplikationen	
Fieber	439 (50,5)
Bestätigte nosokomiale Infektion	161 (18,5)
<i>Clostridium difficile</i>	96 (11,0)
CMV-Reaktivierung	222 (25,5)
Intensivaufenthalt	130 (14,9)
Überlebenszeit	
> 1 Jahr	610 (70,1)
< 1 Jahr	260 (29,9)

(): %.

*: Aplastische Anämie (n = 19), β -Thalassämie (n = 2), nicht spezifizierte Leukämie (n = 5).

4.2. Mittelwertanalyse: Intestinale Graft-versus-Host-Erkrankung

4.2.1. Test auf Normalverteilung

Zur Auswahl eines geeigneten statistischen Tests zum Vergleich der Mittelwerte metrischer Charakteristika der Stammzelltransplantationspatienten mit und ohne iGvHD wurden diese vorab auf Normalverteilung überprüft. Dabei zeigte sich, dass die Daten keiner der betrachteten Variablen (Alter, Dauer der ersten Konditionierung, kumulative Strahlendosis, Dauer der antibiotischen Prophylaxe, Krankenhausaufenthaltsdauer, Tage in Aplasie und TTE) normal verteilt waren (Kolmogorov-Smirnov, $p < 0,001$).

4.2.2. Vergleich der Varianzen

Beim Vergleich der Varianzen der Daten von Patienten mit und ohne Diagnose einer iGvHD konnte beim Alter (Levene-Test, $F = 0,047$, $p = 0,828$), bei der Dauer der ersten Konditionierung (Levene-Test, $F = 1,266$, $p = 0,261$), bei der Strahlendosis (Levene-Test, $F = 0,646$, $p = 0,422$) sowie der Dauer der antibiotischen Prophylaxe (Levene-Test, $F = 0,041$, $p = 0,839$) bei $p > 0,05$ von einer Varianzgleichheit ausgegangen werden. Die Krankenhausaufenthaltsdauer (Levene-Test, $F = 88,314$, $p < 0,001$), sowie die Tage in Aplasie zeigten hingegen keine gleichen Varianzen (Levene-Test, $F = 10,342$, $p = 0,001$). Mit $p = 0,052$ bestand bei TTE ein schwacher Hinweis auf Varianzhomogenität (Levene-Test, $F = 3,800$).

4.2.3. Ergebnisse der Mittelwertanalyse

Bei der Betrachtung des Alters zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen denjenigen Patienten, die im Anschluss an ihre aSCT eine iGvHD entwickelten ($M = 50,49$ Jahre $\pm 13,98$ SD; $Md = 53$ Jahre ± 21 IQR), im Vergleich zu der Patientengruppe ohne eine diagnostizierte iGvHD in der Nachbeobachtungsphase ($M = 50,97$ Tage $\pm 14,08$ SD; $Md = 52$ Tage ± 18 IQR) (Mann-Whitney-U-Test, $U = 77356,5$, $n_1 = 257$, $n_2 = 613$, $p = 0,676$) (Tabelle 3). Patienten, die später an einer iGvHD litten, hatten keinen signifikant längeren ersten Konditionierungszyklus ($M = 9,91$ Tage $\pm 5,85$ SD; $Md = 8$ Tage ± 7 IQR) als die Vergleichsgruppe ($M = 9,99$ Tage $\pm 5,93$ SD; $Md = 9$ Tage ± 7 IQR) (Mann-Whitney-U-Test, $U = 78333,5$, $n_1 = 257$, $n_2 = 612$, $p = 0,927$) (Tabelle 3). Die kumulativen Strahlendosen während der Therapie waren nicht signifikant unterschiedlich zwischen der Gruppe mit ($M = 6,26$ Gy $\pm 4,45$ SD; $Md = 4$ Gy ± 8 IQR) und ohne eine diagnostizierte iGvHD ($M = 6,09$ Gy $\pm 4,38$ SD; $Md = 4$ Gy ± 4 IQR) (Mann-Whitney-U-Test, $U = 6109,0$, $n_1 = 76$, $n_2 = 164$, $p = 0,796$) (Tabelle 3). Darüber hinaus ließen sich keine signifikanten Unterschiede bei der

Dauer einer antibiotischen Prophylaxe zwischen Patienten, die an einer iGvHD litten (M = 22,51 Tage \pm 16,80 SD; Md = 18 Tage \pm 23 IQR), und der Vergleichsgruppe (M = 20,30 Tage \pm 17,74 SD; Md = 15 Tage \pm 21 IQR) (Mann-Whitney-U-Test, U = 12337,5, n₁ = 111, n₂ = 246, p = 0,145) nachweisen (Tabelle 3). Bei der Aplasiedauer gab es keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Patientengruppen (Patienten mit einer iGvHD: M = 22,57 Tage \pm 16,29 SD; Md = 19 Tage \pm 11 IQR) (Patienten ohne eine iGvHD: M = 20,41 Tage \pm 12,19 SD; Md = 19 Tage \pm 11 IQR) (Mann-Whitney-U-Test, U = 76803,5, n₁ = 257, n₂ = 611, p = 0,612) (Tabelle 3).

Statistische Signifikanz ließ sich hingegen bei der Krankenhausaufenthaltsdauer und der TTE feststellen. So war der mittlere Krankenhausaufenthalt von Patienten mit der Diagnose einer iGvHD mit mehr als 54 Tagen (M = 54,14 Tage \pm 27,85 SD; Md = 43 Tage \pm 31 IQR) um fast zwei Wochen länger als bei Patienten ohne eine iGvHD (M = 42,50 Tage \pm 16,87 SD; Md = 38 Tage \pm 13 IQR) (Mann-Whitney-U-Test, U = 59452,0, n₁ = 257, n₂ = 613, p < 0,001) (Tabelle 3). Bei der TTE wiesen Patienten mit einer iGvHD-Komplikation (M = 15,34 Tage \pm 6,76 SD; Md = 15 Tage \pm 7 IQR) ein im Vergleich zur Kontrollgruppe (M = 16,01 Tage \pm 8,15 SD; Md = 15 Tage \pm 8 IQR) durchschnittlich um knapp einen Tag verkürztes Anwachsen des Transplantats auf (Mann-Whitney-U-Test, U = 70816,0, n₁ = 257; n₂ = 613, p = 0,018) (Tabelle 3).

Tabelle 3: Mittelwertanalyse metrischer Charakteristika bei Stammzelltransplantationspatienten mit beziehungsweise ohne diagnostizierte iGvHD.

	Patienten mit iGvHD	Patienten ohne iGvHD	Mann-Whitney-U-Test (p-Wert)
Alter (Jahre) M \pm SD Md \pm IQR	50,49 \pm 13,98 53 \pm 21 (257)	50,97 \pm 14,08 52 \pm 18 (613)	0,676
Dauer der ersten Konditionierung (Tage) M \pm SD Md \pm IQR	9,91 \pm 5,85 8 \pm 7 (257)	9,99 \pm 5,93 9 \pm 7 (612)	0,927
Radiotherapie (Gy) M \pm SD Md \pm IQR	6,26 \pm 4,45 4 \pm 8 (76)	6,09 \pm 4,38 4 \pm 4 (164)	0,796

Dauer der antibiotischen Prophylaxe (Tage)			
M ± SD	22,51 ± 16,80	20,30 ± 17,74	0,145
Md ± IQR	18 ± 23 (111)	15 ± 21 (246)	
Krankenhausaufenthaltsdauer (Tage)			
M ± SD	54,14 ± 27,85	42,50 ± 16,87	< 0,001
Md ± IQR	43 ± 31 (257)	38 ± 13 (613)	
Aplasiedauer (Tage)			
M ± SD	22,57 ± 16,29	20,41 ± 12,19	0,612
Md ± IQR	19 ± 11 (257)	19 ± 11 (611)	
TTE (Tage)			
M ± SD	15,34 ± 6,76	16,01 ± 8,15	0,018
Md ± IQR	15 ± 7 (257)	15 ± 8 (613)	

(): n.

4.3. Mittelwertanalyse: Ein-Jahres-Überleben

4.3.1. Test auf Normalverteilung

Um eine geeignete Testmodalität für den Vergleich der Mittelwerte metrischer Charakteristika der Patienten mit einer aSCT bezogen auf die Überlebenszeit auszuwählen, wurden die Daten im Vorfeld auf Normalverteilung überprüft. Hier zeigte sich, dass keine der betrachteten Variablen (Alter, Dauer der ersten Konditionierung, kumulative Strahlendosis, Dauer der antibiotischen Prophylaxe, Krankenhausaufenthaltsdauer, Aplasiedauer und TTE) einer normalen Verteilung entsprachen (Kolmogorov-Smirnov, $p < 0,001$).

4.3.2. Vergleich der Varianzen

Bei der Prüfung der Varianzhomogenität vor der Mittelwertanalyse zeigten die Daten zum Patientenalter (Levene-Test, $F = 2,416$, $p = 0,120$), zur Dauer der ersten Konditionierung (Levene-Test, $F = 0,230$, $p = 0,632$) und zur Dauer der antibiotischen Prophylaxe (Levene-Test, $F = 0,001$, $p = 0,979$) gleich verteilte Varianzen. Hingegen bestand bei der Krankenhausaufenthaltsdauer (Levene-Test, $F = 31,984$, $p < 0,001$), der Aplasiedauer (Levene-Test, $F = 5,349$, $p = 0,021$) und der TTE (Levene-Test, $F = 12,011$, $p = 0,001$) keine Varianzgleichheit. Einen dezenten Hinweis auf Homogenität der Varianzen zeigte sich bei der kumulativen Strahlendosis mit einem p-Wert von 0,053 (Levene-Test, $F = 3,775$).

4.3.3. Ergebnisse der Mittelwertanalyse

Im Hinblick auf das Ein-Jahres-Überleben waren Patienten, die innerhalb des ersten Behandlungsjahres verstarben, mit durchschnittlich rund 53 Jahren ($M = 53,01$ Jahre $\pm 13,21$ SD; $Md = 55$ Tage ± 18 IQR) statistisch signifikant älter als diejenigen, die länger als ein Jahr nach der aSCT überlebten ($M = 49,90$ Jahre $\pm 14,29$ SD; $Md = 52$ Jahre ± 20 IQR) (Mann-Whitney-U-Test, $U = 69941,0$, $n_1 = 260$, $n_2 = 610$, $p = 0,006$) (Tabelle 4). Die mittlere Krankenhausaufenthaltsdauer war mit knapp einer Woche signifikant verlängert bei Patienten, die innerhalb der ersten 365 Tage nach Behandlungsbeginn verstarben ($M = 50,37$ Tage $\pm 25,36$ SD; $Md = 42$ Tage ± 28 IQR), im Vergleich zu denen, die über das erste Jahr hinaus überlebten ($M = 44,05$ Tage $\pm 19,15$ SD; $Md = 38$ Tage ± 14 IQR) (Mann-Whitney-U-Test, $U = 66809,5$, $n_1 = 260$, $n_2 = 610$, $p < 0,001$) (Tabelle 4). Zudem erhielten Patienten mit einer verkürzten Überlebenszeit ($M = 5,29$ Gy $\pm 3,67$ SD; $Md = 4$ Gy ± 6 IQR) eine im Durchschnitt signifikant niedrigere kumulative Strahlendosis im Rahmen ihrer Therapie im Vergleich zur Kontrollgruppe ($M = 6,51$ Gy $\pm 4,64$ SD; $Md = 4$ Gy ± 8 IQR) (Mann-Whitney-U-Test, $U = 5016,5$, $n_1 = 73$, $n_2 = 167$, $p = 0,022$) (Tabelle 4).

Im Gegensatz dazu konnte beim Vergleich der zwei Patientengruppen keine statistische Signifikanz in Bezug auf die Dauer der ersten Konditionierung (Überlebenszeit < 1 Jahr: M = 9,80 Tage ± 5,15 SD; Md = 9 Tage ± 7 IQR) (Überlebenszeit > 1 Jahr: M = 10,04 Tage ± 6,20 SD; Md = 8,5 Tage ± 7 IQR) (Mann-Whitney-U-Test, U = 78031,0, n₁ = 259, n₂ = 610, p = 0,775) sowie bezogen auf die Dauer der antibiotischen Prophylaxe festgestellt werden (Überlebenszeit < 1 Jahr: M = 20,83 Tage ± 16,71 SD; Md = 16 Tage ± 22 IQR) (M = 21,07 Tage ± 17,86 SD; Md = 16 Tage ± 23 IQR) (Mann-Whitney-U-Test, U = 14195,0, n₁ = 120, n₂ = 237, p = 0,978) (Tabelle 4). Obwohl früh verstorbene Patienten mit durchschnittlich mehr als 22 Tagen in Aplasie (M = 22,40 Tage ± 15,29 SD; Md = 19 Tage ± 11 IQR) eine rund zwei Tage längere Aplasiedauer als die Kontrollgruppe (M = 20,47 Tage ± 12,71 SD; Md = 19 Tage ± 11 IQR) zeigten, waren diese Ergebnisse statistisch nicht signifikant (Mann-Whitney-U-Test, U = 74260,5, n₁ = 260, n₂ = 608, p = 0,157) (Tabelle 4). Ebenfalls nicht signifikant war die TTE (Überlebenszeit < 1 Jahr: M = 15,78 Tage ± 9,89 SD; Md = 15 Tage ± 8 IQR) (Überlebenszeit > 1 Jahr: M = 15,83 Tage ± 6,67 SD; Md = 15 Tage ± 7 IQR) (Mann-Whitney-U-Test, U = 74577,0, n₁ = 260, n₂ = 610, p = 0,163) (Tabelle 4).

Tabelle 4: Mittelwertanalyse metrischer Charakteristika bei Stammzelltransplantationspatienten mit einer Überlebenszeit von größer beziehungsweise kleiner als einem Jahr.

	Patienten mit einer Überlebenszeit < 1 Jahr	Patienten mit einer Überlebenszeit > 1 Jahr	Mann-Whitney-U-Test (p-Wert)
Alter (Jahre) M ± SD Md ± IQR	53,01 ± 13,21 55 ± 18 (260)	49,90 ± 14,29 52 ± 20 (610)	0,006
Dauer der ersten Konditionierung (Tage) M ± SD Md ± IQR	9,80 ± 5,15 9 ± 7 (259)	10,04 ± 6,20 8,5 ± 7 (610)	0,775
Radiotherapie (Gy) M ± SD Md ± IQR	5,29 ± 3,67 4 ± 6 (73)	6,51 ± 4,64 4 ± 8 (167)	0,022

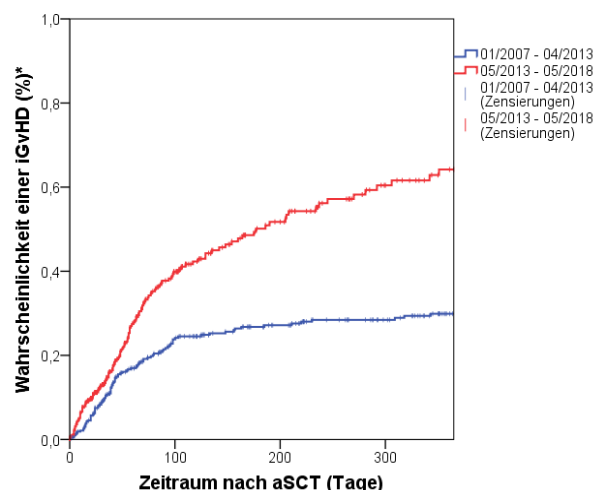
Dauer der antibiotischen Prophylaxe (Tage)			
M ± SD	20,83 ± 16,71	21,07 ± 17,86	0,978
Md ± SD	16 ± 22	16 ± 23	
	(120)	(237)	
Krankenhausaufenthaltsdauer (Tage)			
M ± SD	50,37 ± 25,36	44,05 ± 19,15	< 0,001
Md ± IQR	42 ± 28	38 ± 14	
	(260)	(610)	
Aplasiedauer (Tage)			
M ± SD	22,40 ± 15,29	20,40 ± 12,75	0,137
Md ± IQR	19 ± 11	19 ± 11	
	(260)	(610)	
TTE (Tage)			
M ± SD	15,78 ± 9,89	15,83 ± 6,67	0,163
Md ± IQR	15 ± 8	15 ± 7	
	(260)	(610)	

(): n.

4.4. Häufigkeitsverteilung und Überlebenszeitanalyse: Intestinale Graft-versus-Host-Erkrankung

Bei der Analyse zeigte sich, dass die beobachtete und erwartete Anzahl von Männern und Frauen in der Gruppe der Patienten mit einer iGvHD im Vergleich zu denjenigen ohne eine iGvHD keine statistisch signifikanten Unterschiede aufwies (Chi-Quadrat-Test, $X^2 = 0,418$, Freiheitsgrade (df) = 1, $p = 0,518$) (Tabelle 5). Auch in der Überlebenszeitanalyse konnte keine signifikante Assoziation des Geschlechts mit dem Auftreten einer iGvHD nachgewiesen werden (Log-Rank-Test, $Z = 1,114$, df = 1, $p = 0,291$) (Tabelle 5), wobei die Kaplan-Meier-Kurve eine erhöhte Erkrankungswahrscheinlichkeit über Zeit für männliche Patienten vermuten ließ (nicht dargestellt). Dies spiegelte sich auch in dem leicht erhöhten Anteil männlicher Patienten mit einer iGvHD-Diagnose wider (Tabelle 5).

Im Unterschied dazu fiel auf, dass der Behandlungszeitraum signifikant mit der Ausbildung einer iGvHD assoziiert war; dies sowohl bezogen auf die absolute und prozentuale Häufigkeitsverteilung (Chi-Quadrat-Test, $X^2 = 8,302$, df = 1, $p = 0,004$) zwischen den beiden betrachteten Gruppen, als auch in der Überlebenszeitanalyse (Log-Rank-Test, $Z = 28,035$, df = 1, $p < 0,001$). So traten im Zeitraum zwischen Januar 2007 und April 2013 signifikant weniger Fälle mit einer iGvHD als erwartet auf (Tabelle 5). Zwischen Mai 2013 und Mai 2018 litten hingegen signifikant mehr Patienten an einer iGvHD als angenommen (Tabelle 5). In der Überlebenszeitgrafik stellte sich im Vergleich eine signifikant und proportional erhöhte Wahrscheinlichkeit für die Entwicklung einer iGvHD bei Patienten im späteren Behandlungszeitraum dar (Grafik 2).



Grafik 2: Wahrscheinlichkeit für die Ausbildung einer iGvHD innerhalb des ersten Jahres nach der aSCT in Abhängigkeit vom Behandlungszeitraum, in dem die Therapie stattfand. Signifikanzniveau bei $p < 0,001$.

* Ein Wert von 1,0 entspricht einem Prozentsatz von 100.

Eine mögliche Assoziation ergab sich bei der Betrachtung des Patientenalters, welche allerdings ohne Signifikanz blieb (Chi-Quadrat-Test, $X^2 = 7,619$, $df = 3$, $p = 0,055$) (Log-Rank-Test, $Z = 6,558$, $df = 3$, $p = 0,087$). So litten Patienten zwischen 25 bis 40 Jahren unerwartet häufig an einer iGvHD (Tabelle 5), was sich auch in der Kaplan-Meier-Überlebenszeitanalyse als höheres proportionales Risiko für die Entwicklung einer iGvHD wiederfand (nicht dargestellt). Demgegenüber traten in den anderen Altersgruppen unter 25 Jahre, 41 bis 60 Jahre und über 60 Jahre weniger iGvHD-Diagnosen als angenommen auf (Tabelle 5). Dabei blieb die prozentuale Verteilung von Patienten mit und ohne eine iGvHD annähernd gleich (Tabelle 5).

Bei der Betrachtung der hämatologischen Grunderkrankung als Indikation für die Durchführung einer aSCT zeigte sich keine signifikante Assoziation mit der Entwicklung einer iGvHD, weder bezogen auf die absolute Häufigkeitsverteilung innerhalb der einzelnen Grunderkrankungsentitäten (Chi-Quadrat-Test, $X^2 = 7,132$, $df = 8$, $p = 0,522$), noch in der Analyse des Gesamtbeobachtungszeitraums (Log-Rank-Test, $Z = 7,454$, $df = 8$, $p = 0,489$) (Tabelle 5). Allerdings litten Patienten mit einer AML deutlich häufiger als erwartet an einer iGvHD (Tabelle 5). Bei Patienten mit einem myelodysplastischen Syndrom oder einem Lymphom traten Fälle einer iGvHD hingegen weniger häufig als angenommen auf (Tabelle 5). In der grafischen Risikobetrachtung über die Zeit zeigte sich eine proportional niedrigere Wahrscheinlichkeit für eine iGvHD-Diagnose innerhalb des ersten Jahres nach der Stammzelltherapie, wenn die Grunderkrankung ein Hodgkin-Lymphom war (nicht dargestellt).

Im Hinblick auf die vor der aSCT durchgeführten Konditionierung ergab sich keine signifikante Assoziation mit der Entwicklung einer iGvHD sowohl bei der Verteilung der Häufigkeiten zwischen beiden Patientengruppen, als auch im Zeitverlauf. Dies betraf die Dauer (Chi-Quadrat-Test, $X^2 = 2,621$, $df = 2$, $p = 0,270$) (Log-Rank-Test, $Z = 3,979$, $df = 2$, $p = 0,137$) und das gewählte Protokoll der ersten Konditionierung (Chi-Quadrat-Test, $X^2 = 1,512$, $df = 1$, $p = 0,219$) (Log-Rank-Test, $Z = 2,787$, $df = 1$, $p = 0,095$) (Tabelle 5). Bei genauerer Betrachtung der Konditionierungsdauer fiel jedoch auf, dass bei kurzen (< 7 Tage) sowie langen (> 10 Tage) Konditionierungsintervallen in der Folge weniger Patienten als antizipiert an einer iGvHD erkrankten (Tabelle 5). Dem gegenüber kam es bei einem Konditionierungsintervall von sieben bis zehn Tagen zu unerwartet vielen iGvHDs (Tabelle 5). Dies spiegelte sich auch grafisch in einem proportional erhöhten Erkrankungsrisiko bei einer sieben bis zehn Tage andauernden Konditionierung im Vergleich zu einer Konditionierungsdauer von weniger als sieben Tagen wider (nicht dargestellt). In Bezug auf das gewählte Konditionierungsprotokoll konnten bei der Durchführung einer RIC mehr und bei einer myeloablativen Konditionierung weniger Fälle von iGvHDs festgestellt werden (Tabelle 5). Betrachtete man den Wahrscheinlichkeitsverlauf, an einer iGvHD zu erkranken,

für beide Protokolle über den Zeitraum des ersten Behandlungsjahres, so ergab sich in den ersten 50 Tagen ein annähernd gleiches Risiko für eine iGvHD (nicht dargestellt). Anschließend war die Wahrscheinlichkeit einer iGvHD-Diagnose bei Patienten mit vorheriger RIC jedoch proportional höher (nicht dargestellt).

Im Gegensatz zur ersten Konditionierungsphase stellte sich bei Patienten mit einem zweiten Konditionierungszyklus eine signifikante Assoziation mit einer iGvHD dar, unabhängig davon, ob die gesamte Häufigkeitsverteilung (Chi-Quadrat-Test, $X^2 = 5,753$, $df = 1$, $p = 0,016$) oder die Überlebenszeitanalyse betrachtet wurde (Log-Rank-Test, $Z = 8,505$, $df = 1$, $p = 0,004$) (Tabelle 5). Patienten ohne eine zweite Konditionierung erkrankten signifikant seltener an einer iGvHD, wohingegen bei Patienten mit einem zweiten Konditionierungszyklus signifikant mehr Fälle als erwartet auftraten (Tabelle 5), was sich auch in den Kaplan-Meier-Kurven als signifikant höhere Wahrscheinlichkeit für eine iGvHD widerspiegelte (nicht dargestellt).

Weder die Gesamthäufigkeitsverteilungen, noch die Verteilungen über den Beobachtungszeitraum ergaben eine signifikante Assoziation von Radiotherapie und Auftreten einer iGvHD (Tabelle 5). Dabei war sowohl die Dosis der eingesetzten Strahlentherapie (Chi-Quadrat-Test, $X^2 = 0,798$, $df = 1$, $p = 0,372$) (Log-Rank-Test, $Z = 0,006$, $df = 1$, $p = 0,937$), als auch die Frage, ob eine TBI durchgeführt wurde, ohne signifikante Verbindung zu einer iGvHD (Chi-Quadrat-Test, $X^2 = 1,914$, $df = 1$, $p = 0,167$) (Log-Rank-Test, $Z = 0,572$, $df = 1$, $p = 0,450$) (Tabelle 5). Auffallend war, dass in den Patientengruppen mit einer hohen kumulativen Strahlendosis (> 4 Gy) und ohne TBI weniger häufig die Diagnose einer iGvHD verzeichnet wurde als erwartet (Tabelle 5).

In der Betrachtung der Stammzell- und CMV-Kompatibilität zwischen Spender und Empfänger ergab sich keine signifikante Assoziation zu der Entwicklung einer iGvHD im Hinblick auf die Gesamthäufigkeitsverteilung und Kaplan-Meier-Überlebenszeitanalyse (Stammzellspender: Chi-Quadrat-Test, $X^2 = 0,521$, $df = 1$, $p = 0,470$) (Stammzellspender: Log-Rank-Test, $Z = 0,081$, $df = 1$, $p = 0,776$) (CMV-Kompatibilität: Chi-Quadrat-Test, $X^2 = 0,706$, $df = 1$, $p = 0,401$) (CMV-Kompatibilität: Log-Rank-Test: $Z = 0,890$, $df = 1$, $p = 0,345$) (Tabelle 5). Anteilig wurden jedoch mehr Fälle mit einer iGvHD bei Stammzellkompatibilität im Vergleich zu -inkompatibilität verzeichnet (Tabelle 5). Beim CMV-Status kam es ebenfalls zu mehr Diagnosen einer iGvHD bei Übereinstimmung zwischen Patient und Spender (Tabelle 5), was sich im Kaplan-Meier-Verlauf in einem dezent erhöhten Risiko innerhalb des ersten Jahres zeigte (nicht dargestellt).

Die umfangreichen supportiven Therapien der aSCT-Patienten waren unterschiedlich mit der Entwicklung einer iGvHD assoziiert. Bei Patienten, die G-CSF erhielten, zeigte sich keine signifikante Verbindung zur iGvHD bei annähernd gleich verteilten Häufigkeiten (Chi-Quadrat-Test, $X^2 = 0,224$, $df = 1$, $p = 0,636$) sowie bezogen auf den Beobachtungszeitraum des ersten Jahres (Log-Rank-Test, $Z = 2,083$, $df = 1$, $p = 0,149$) (Tabelle 5). Allerdings wies

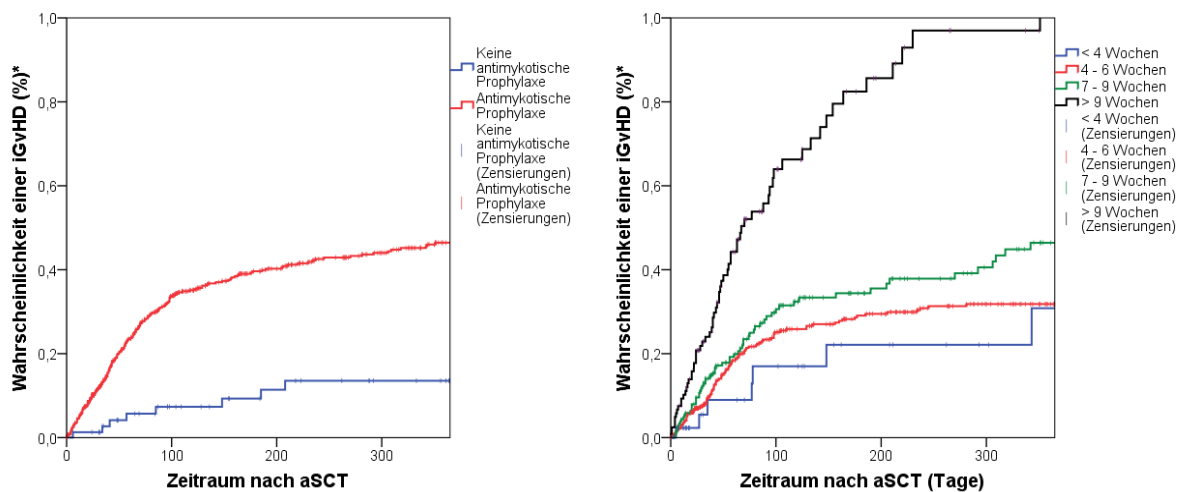
die Kaplan-Meier-Überlebenszeitkurve auf ein erhöhtes Risiko für diejenigen Patienten hin, die G-CSF verabreicht bekamen (nicht dargestellt).

Ebenfalls nicht signifikant assoziiert mit einer iGvHD war die PCP-Prophylaxe mit Cotrimoxazol und die antibiotische Prophylaxe, unabhängig von deren Dauer, was sich in der Häufigkeitsverteilung und in der Analyse des Beobachtungszeitraums zeigte (PCP-Prophylaxe: Chi-Quadrat-Test, $X^2 = 0,099$, $df = 1$, $p = 0,753$; Log-Rank-Test, $Z = 0,086$, $df = 1$, $p = 0,770$) (Antibiotische Prophylaxe: Chi-Quadrat-Test, $X^2 = 0,701$, $df = 1$, $p = 0,403$; Log-Rank-Test, $Z = 1,432$, $df = 1$, $p = 0,232$) (Dauer der antibiotischen Prophylaxe: Chi-Quadrat-Test, $X^2 = 1,620$, $df = 2$, $p = 0,445$; Log-Rank-Test, $Z = 1,358$, $df = 2$, $p = 0,507$) (Tabelle 5, 7 und 8) (grafisch nicht dargestellt). Nichtsdestotrotz litten Patienten nach einer prophylaktischen Antibiotikatherapie häufiger als erwartet an einer iGvHD (Tabelle 5 und 7). Kontrastierend offenbarte der Kurvenverlauf in der Kaplan-Meier-Überlebenszeitanalyse ein erhöhtes und leicht ansteigendes Risiko einer iGvHD für Patienten ohne Antibiotikaprophylaxe ab Tag 150 nach der aSCT (nicht dargestellt). In Bezug auf die Dauer der Prophylaxe wurde bei Patienten, die zwischen sieben und 14 Tagen Antibiotika erhielten, seltener als angenommen eine iGvHD diagnostiziert (Tabelle 5 und 8). Patienten, denen die Prophylaxe länger als 14 Tage verabreicht wurde, wiesen hingegen mehr Fälle von iGvHDs auf als erwartet (Tabelle 5 und 8). Auch die Überlebenszeitgrafik lieferte einen Hinweis auf eine erhöhte Wahrscheinlichkeit für eine iGvHD bei einer Behandlung von mehr als 14 Tagen gegenüber der Antibiotikaaanwendung für sieben bis 14 Tage (nicht dargestellt). Die Verteilung bei einer prophylaktischen Antibiose von weniger als sieben Tagen Dauer war annähernd gleich bei beiden Gruppen (Tabelle 5 und 8), was einem intermediären Risikoverlauf entsprach (nicht dargestellt).

Signifikant assoziiert mit einer iGvHD war hingegen der Einsatz einer CMV-Prophylaxe, einerseits bezogen auf die Gesamthäufigkeitsverteilung und andererseits bei der Betrachtung über den Zeitverlauf (Chi-Quadrat-Test, $X^2 = 8,749$, $df = 1$, $p = 0,003$) (Log-Rank-Test, $Z = 13,207$, $df = 1$, $p < 0,001$) (Tabelle 5). Hier zeigte sich, dass signifikant mehr Patienten eine iGvHD entwickelten, wenn eine CMV-Prophylaxe durchgeführt wurde (Tabelle 5). Die Betrachtung des Risikoverlaufs im ersten Jahr nach der aSCT ergab eine signifikant höhere Wahrscheinlichkeit für eine iGvHD nach der CMV-Prophylaxe (nicht dargestellt).

Zwischen der Durchführung einer antimykotischen Prophylaxe und dem Auftreten einer iGvHD zeigte sich eine signifikante Assoziation im Hinblick auf die Verteilung der Häufigkeiten und über den Gesamtbeobachtungszeitraum (Chi-Quadrat-Test, $X^2 = 13,340$, $df = 1$, $p < 0,001$) (Log-Rank-Test, $Z = 15,186$, $df = 1$, $p < 0,001$) (Tabelle 5). So entwickelten Patienten mit einer Pilzprophylaxe signifikant häufiger als antizipiert eine iGvHD (Tabelle 5). Ohne Prophylaxe kam es hingegen selten zur Erkrankung (Tabelle 5). Die Kaplan-Meier-Überlebenszeitkurve wies eine signifikant höhere Wahrscheinlichkeit für die Ausbildung einer

iGvHD nach prophylaktischer Gabe von Antimykotika auf (Grafik 3).



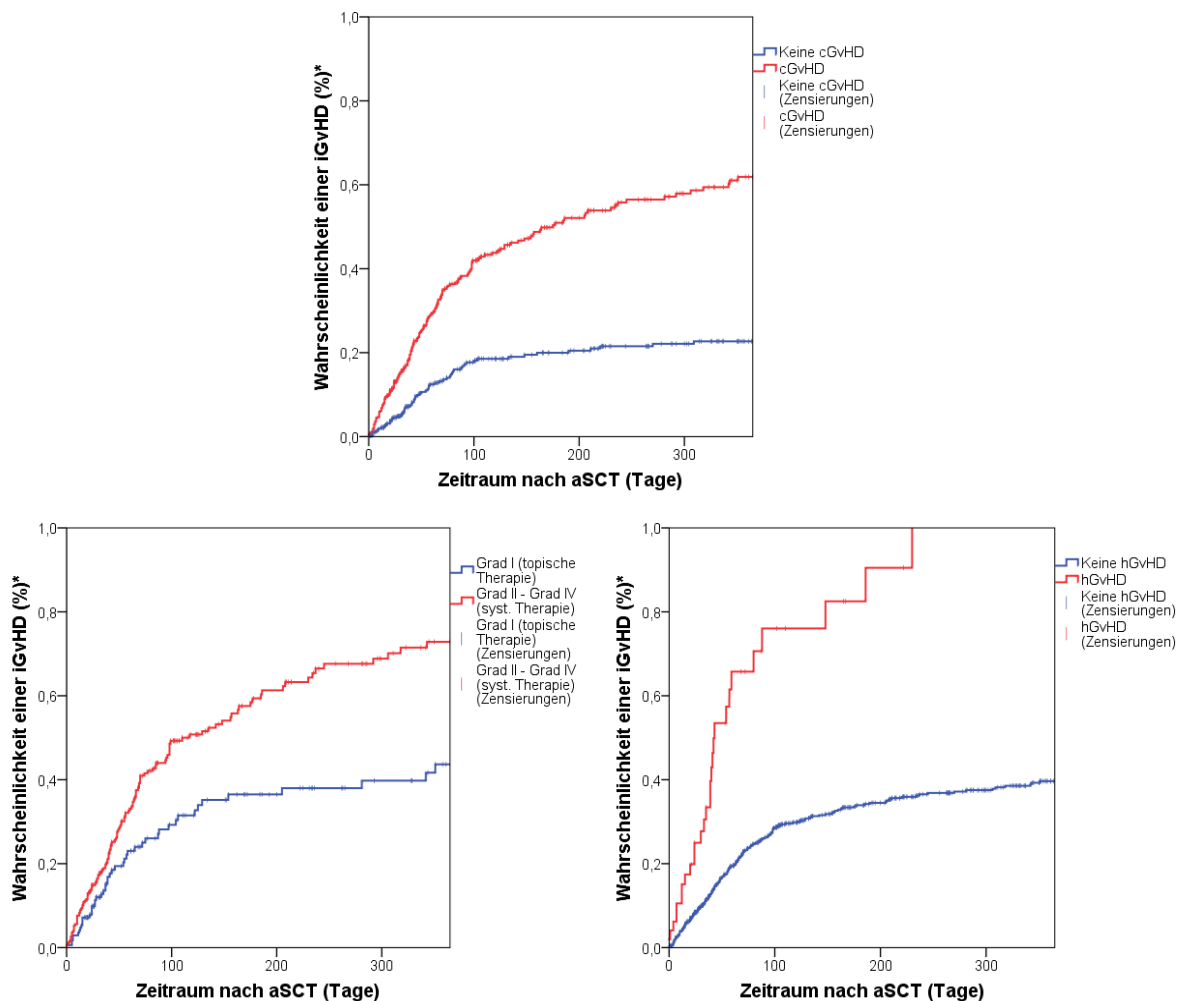
Grafik 3: Wahrscheinlichkeit für die Ausbildung einer iGvHD innerhalb des ersten Jahres nach der aSCT in Abhängigkeit von der Durchführung einer antimykotischen Prophylaxe und der Krankenhausaufenthaltsdauer. Signifikanzniveau bei jeweils $p < 0,001$.

* Ein Wert von 1,0 entspricht einem Prozentsatz von 100.

Bei der Betrachtung der Krankenhausaufenthaltsdauer der aSCT-Patienten lies sich in der Häufigkeitsverteilung und Überlebenszeitanalyse eine signifikante Assoziation mit einer iGvHD feststellen (Chi-Quadrat-Test, $X^2 = 46,531$, $df = 3$, $p < 0,001$) (Log-Rank-Test, $Z = 56,172$, $df = 3$, $p < 0,001$) (Tabelle 5). Bei Patienten mit kürzeren (< 4 Wochen und 4 – 6 Wochen) Krankenhausaufenthalten wurde signifikant weniger häufig als angenommen eine iGvHD diagnostiziert (Tabelle 5). Bei einem Krankenhausaufenthalt von sieben bis neun Wochen traten bei den Patienten hingegen signifikant häufiger eine iGvHD auf (Tabelle 5). Die Wahrscheinlichkeit, innerhalb des ersten Jahres nach der aSCT an einer iGvHD zu erkranken, ergab eine signifikante Risikoabstufung. Proportional mit Abstand die höchste Wahrscheinlichkeit für eine iGvHD hatten Patienten mit einem Krankenhausaufenthalt von mehr als neun Wochen (Grafik 3). Das Risiko verringerte sich, je kürzer der Krankenhausaufenthalt ausfiel (Grafik 3).

Die Aplasiedauer war nicht signifikant mit der Diagnose einer iGvHD verbunden (Chi-Quadrat-Test, $X^2 = 0,282$, $df = 2$, $p = 0,868$) (Log-Rank-Test, $Z = 0,372$, $df = 2$, $p = 0,830$) (Tabelle 5). In der Gesamthäufigkeitsverteilung waren die iGvHD-Fälle annähernd gleich verteilt (Tabelle 5). Auch in der Kaplan-Meier-Überlebenszeitkurven konnte kein proportional erhöhtes Risiko für eine bestimmte Länge der Aplasie ausgemacht werden (nicht dargestellt). Im Unterschied zur Aplasiedauer zeigte die Betrachtung der TTE eine signifikante Assoziation mit der iGvHD im Hinblick auf den Gesamtbeobachtungszeitraum (Log-Rank-Test, $Z = 4,923$, $df = 1$, $p = 0,027$) (Tabelle 5). Dabei war eine kurze TTE von 14

Tagen oder weniger mit einem signifikanten und proportional erhöhten Risiko für die Entwicklung einer iGvHD verknüpft (nicht dargestellt). Die Auswertung der Häufigkeiten einer iGvHD bezogen auf die TTE zeigte hingegen keine signifikante Assoziation (Chi-Quadrat-Test, $X^2 = 1,665$, $df = 1$, $p = 0,197$) (Tabelle 5). Allerdings wurde bei schnellem Anwachsen des Transplantats anteilig häufiger eine iGvHD im Verlauf diagnostiziert als erwartet (Tabelle 5).



Grafik 4: Wahrscheinlichkeit für die Ausbildung einer iGvHD innerhalb des ersten Jahres nach der aSCT in Abhängigkeit vom Auftreten einer cGvHD, dem Grad der cGvHD und dem Auftreten einer hGvHD. Signifikanzniveau für das Auftreten einer cGvHD bei $p < 0,001$, für den Grad der cGvHD bei $p = 0,002$ und für das Auftreten einer hGvHD bei $p < 0,001$.

* Ein Wert von 1,0 entspricht einem Prozentsatz von 100.

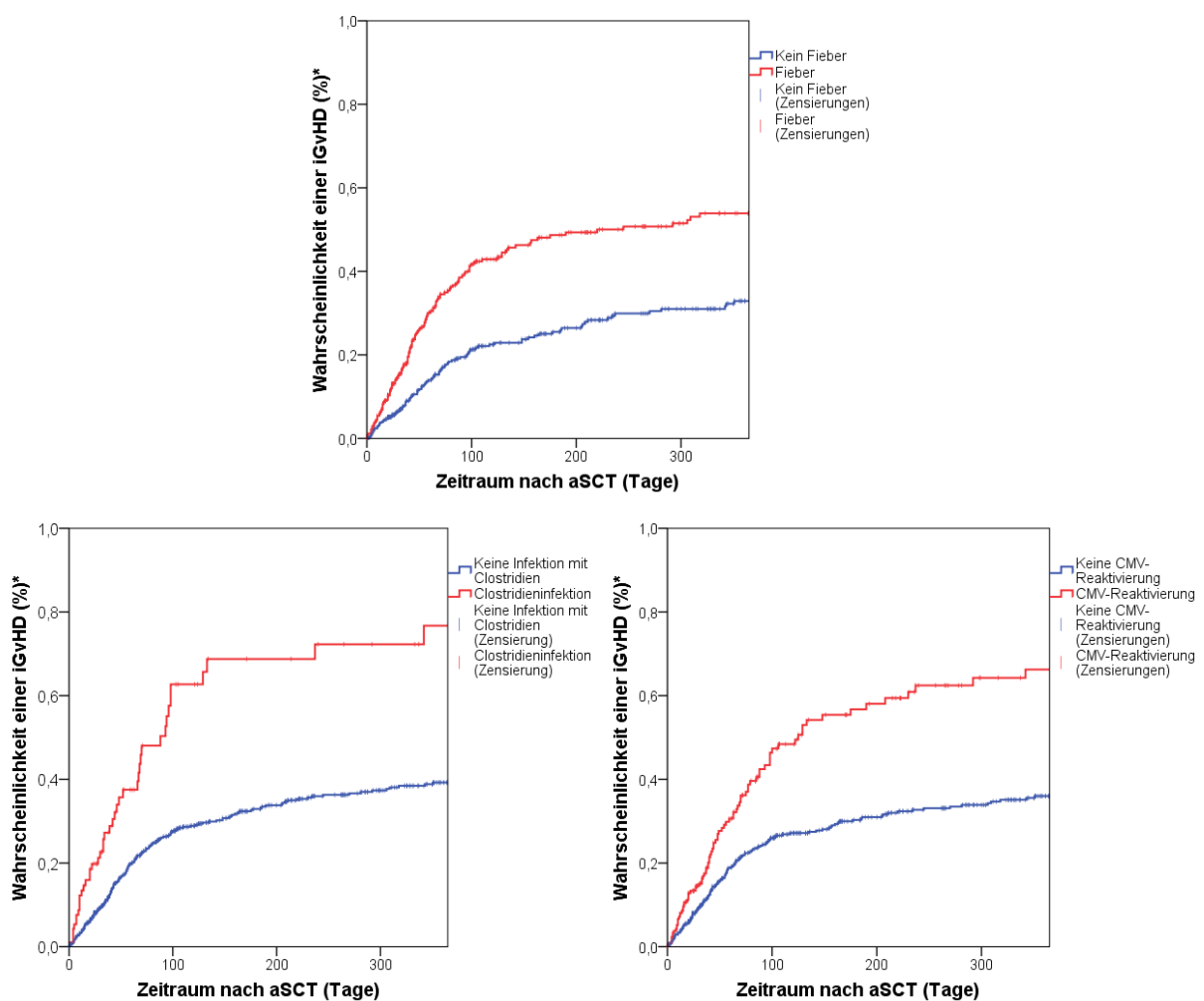
Betrachtete man andere Formen der GvHD, waren diese mit dem gleichzeitigen Auftreten einer iGvHD signifikant assoziiert. So zeigte eine cGvHD sowohl bezogen auf die Häufigkeitsverteilung, als auch in der Analyse des Beobachtungszeitraums eine signifikante Assoziation mit einer iGvHD (Chi-Quadrat-Test, $X^2 = 51,932$, $df = 1$, $p < 0,001$) (Log-Rank-

Test, $Z = 52,583$, $df = 1$, $p < 0,001$) (Tabelle 5). Patienten mit einer cGvHD nach Durchführung der aSCT litten signifikant häufiger an einer iGvHD als erwartet (Tabelle 5). Betrachtete man das Risiko für die Entwicklung einer iGvHD, war dies bei Patienten mit einer cGvHD in der Krankengeschichte signifikant und proportional höher als bei Patienten, bei denen im Laufe von Therapie und Nachsorge keine cGvHD auftrat (Grafik 4). Auch für den Ausprägungsgrad der cGvHD konnte eine signifikante Assoziation mit Fällen einer iGvHD bei der Betrachtung der Gesamthäufigkeitsverteilung und des -beobachtungszeitraums nachgewiesen werden (Chi-Quadrat-Test, $X^2 = 11,113$, $df = 1$, $p = 0,001$) (Log-Rank-Test, $Z = 9,144$, $df = 1$, $p = 0,002$) (Tabelle 5). So erhielten Patienten mit einer leichtgradigen cGvHD, die topisch therapiert werden konnte, signifikant seltener eine iGvHD-Diagnose als erwartet (Tabelle 5). Andersherum litten Patienten mit einer moderaten bis sehr schweren cGvHD Grad II bis IV signifikant häufiger an einer iGvHD als vermutet (Tabelle 5). In den Überlebenszeitkurven fiel die signifikante Assoziation des Grads der cGvHD mit Fällen einer iGvHD in Form eines deutlichen und proportional erhöhten Risikos bei Patienten mit einer cGvHD Grad II oder höher auf (Grafik 4).

Zusätzlich zur cGvHD war die hGvHD in der Verteilung der Häufigkeit und über den Beobachtungszeitraum signifikant mit der Entwicklung einer iGvHD assoziiert (Chi-Quadrat-Test, $X^2 = 33,880$, $df = 1$, $p < 0,001$) (Log-Rank-Test, $Z = 40,026$, $df = 1$, $p < 0,001$) (Tabelle 5). Dementsprechend erkrankten Patienten mit einer dokumentierten hGvHD signifikant häufiger als erwartet an einer iGvHD (Tabelle 5). Im Zeitverlauf war die Wahrscheinlichkeit einer iGvHD bei Patienten mit einer hGvHD signifikant erhöht (Tabelle 5). Dies zeigte sich grafisch in einem proportional und über die Zeit zunehmenden Risiko für die Diagnose einer iGvHD bei Patienten mit einer hGvHD im Vergleich zu Patienten ohne eine hGvHD (Grafik 4).

Infektiologische Komplikationen im Laufe der Behandlung waren in der Betrachtung der Häufigkeitsverteilung und über Zeit sämtlich signifikant assoziiert mit dem Auftreten einer iGvHD. So erkrankten Patienten mit mindestens einer Fieberepisode signifikant häufiger als angenommen an einer iGvHD (Chi-Quadrat-Test, $X^2 = 12,012$, $df = 1$, $p = 0,001$) (Tabelle 5). Die Wahrscheinlichkeit für die Entwicklung einer iGvHD war für Patienten mit mindestens einer febrilen Episode signifikant und proportional erhöht (Log-Rank-Test, $Z = 18,111$, $df = 1$, $p < 0,001$) (Grafik 5). Bei Patienten, die im Laufe ihres Krankenhausaufenthalts einen Nachweis über eine nosokomiale Infektion erhielten, wurde signifikant häufiger als erwartet die Diagnose einer iGvHD gestellt (Chi-Quadrat-Test, $X^2 = 7,636$, $df = 1$, $p = 0,006$) (Tabelle 5). Gleichzeitig war das Risiko einer iGvHD über den Behandlungszeitraum signifikant erhöht (Log-Rank-Test, $Z = 12,515$, $df = 1$, $p < 0,001$) (Tabelle 5). Ein proportional erhöhtes Risiko für diese Patientengruppe kristallisierte sich in den Kaplan-Meier-Kurven jedoch erst nach rund 30 Tagen nach der aSCT heraus (nicht dargestellt). In Fällen, in denen *Clostridium*

difficile entdeckt wurde, konnte signifikant häufiger als vermutet auch eine iGvHD beobachtet werden (Chi-Quadrat-Test, $X^2 = 13,763$, $df = 1$, $p < 0,001$) (Tabelle 5). In der Überlebenszeitanalyse konnte eine signifikante und proportional höhere Wahrscheinlichkeit für eine iGvHD bei Patienten mit *Clostridium difficile* nachgewiesen werden (Log-Rank-Test, $Z = 18,055$, $df = 1$, $p < 0,001$) (Grafik 5). Auch eine CMV-Reaktivierung war signifikant öfter als antizipiert mit einer iGvHD assoziiert (Chi-Quadrat-Test, $X^2 = 15,938$, $df = 1$, $p < 0,001$) (Tabelle 5). In der Betrachtung des Risikoverlaufs für die Entwicklung einer iGvHD kam es zu einer proportional und signifikant erhöhten Wahrscheinlichkeit für eine iGvHD bei Patienten mit CMV-Reaktivierung (Log-Rank-Test, $Z = 19,518$, $df = 1$, $p < 0,001$) (Grafik 5).



Grafik 5: Wahrscheinlichkeit für die Ausbildung einer iGvHD innerhalb des ersten Jahres nach der aSCT in Abhängigkeit vom Auftreten mindestens einer Fieberepisode, einer Infektion mit *Clostridium difficile* und einer CMV-Reaktivierung während der Therapie. Signifikanzniveau bei jeweils $p < 0,001$.

* Ein Wert von 1,0 entspricht einem Prozentsatz von 100.

Bezogen auf die Kaplan-Meier-Überlebenszeitanalyse ergab sich für Patienten mit

Intensivaufenthalt eine signifikante Assoziation mit einer iGvHD (Log-Rank-Test, $Z = 24,161$, $df = 1$, $p < 0,001$) (Tabelle 5). Hier zeigte sich das Risiko für das Auftreten einer iGvHD signifikant und proportional erhöht bei denjenigen, die eine Intensivbehandlung benötigten, und stieg im Zeitverlauf gegenüber Patienten ohne Intensivaufenthalt deutlich an (nicht dargestellt). Die Betrachtung der Häufigkeitsverteilung mit relativ mehr iGvHDs bei Patienten mit Intensivaufenthalt in der Behandlungsgeschichte erbrachte hingegen lediglich einen Hinweis auf eine Assoziation (Chi-Quadrat-Test, $X^2 = 3,212$, $df = 1$, $p = 0,073$) (Tabelle 5).

Tabelle 5: Vergleich möglicher Risikofaktoren bei Stammzelltransplantationspatienten mit, beziehungsweise ohne diagnostizierte iGvHD im Hinblick auf Unterschiede in der Häufigkeitsverteilung und in Abhängigkeit von der Gesamtbeobachtungsdauer.

	Patienten mit einer iGvHD (n = 257)	Patienten ohne eine iGvHD (n = 613)	Chi-Quadrat-Test (p-Wert)	Kaplan-Meier-Überlebenszeitanalyse mit Log-Rank-Test (p-Wert)
Geschlecht				
♂	152 (59,1)	348 (56,8)	0,518	0,291
♀	105 (40,9)	265 (43,2)		
Behandlungszeitraum				
01/2007 – 04/2013	110 (42,8)	328 (53,5)	0,004	< 0,001
05/2013 – 05/2018	147 (57,2)	285 (46,5)		
Alter				
< 25 Jahre	12 (4,7)	41 (6,7)	0,055	0,087
25 – 40 Jahre	53 (20,6)	83 (13,5)		
41 – 60 Jahre	124 (48,2)	317 (51,7)		
> 60 Jahre	68 (26,5)	172 (28,1)		
Hämatologische Grunderkrankung				
AML	131 (51,0)	285 (46,5)	0,522	0,489
CML	9 (3,5)	23 (3,8)		
ALL	33 (12,8)	70 (11,4)		
CLL	19 (7,4)	41 (6,7)		
Myelodysplastisches Syndrom	18 (7,0)	55 (9,0)		
Hodgkin-Lymphom	6 (2,3)	34 (5,5)		
Non-Hodgkin-Lymphom	22 (8,6)	65 (10,6)		
Multiples Myelom	11 (4,3)	22 (3,6)		
Andere*	8 (3,1)	18 (2,9)		

Protokoll der ersten Konditionierung Myeloablative Konditionierung RIC	55 (21,5) 201 (78,5)	154 (25,4) 452 (74,6)	0,219	0,095
Dauer der ersten Konditionierung < 7 Tage 7 – 10 Tage > 10 Tage	66 (25,7) 89 (34,6) 102 (39,7)	169 (27,6) 178 (29,1) 265 (43,3)	0,270	0,137
Zweite Konditionierung erhalten J N	34 (13,2) 223 (86,8)	49 (8,0) 564 (92,0)	0,016	0,004
Radiotherapie ≤ 4 Gy > 4 Gy	51 (67,1) 25 (32,9)	99 (61,1) 63 (38,9)	0,372	0,937
TBI J N	70 (27,2) 187 (72,8)	140 (22,8) 473 (77,2)	0,167	0,450
Stammzellspender Kompatibilität (MRD, MUD, eineiig) Inkompatibilität (MMRD, MMUD)	195 (76,2) 61 (23,8)	328 (73,7) 117 (26,3)	0,470	0,776
CMV-Kompatibilität J N	190 (73,9) 67 (26,1)	436 (71,1) 177 (28,9)	0,401	0,345
Supportive Therapie G-CSF J N CMV-Prophylaxe J N Antimykotische Prophylaxe J N PCP-Prophylaxe mit Cotrimoxa- zol J N	27 (10,5) 230 (89,5) 229 (89,1) 28 (10,9) 248 (96,5) 9 (3,5) 138 (53,7) 119 (46,3)	58 (9,5) 555 (90,5) 496 (80,9) 117 (19,1) 544 (88,7) 69 (11,3) 322 (52,5) 291 (47,5)	0,636 0,003 < 0,001	0,149 < 0,001 < 0,001 0,753 0,770

Antibiotische Prophylaxe				
J	111 (43,2)	246 (40,1)	0,403	0,232
N	146 (56,8)	367 (59,9)		
Dauer der antibiotischen Prophylaxe				
< 7 Tage	20 (18,0)	43 (17,5)	0,445	0,507
7 – 14 Tage	25 (22,5)	71 (28,9)		
> 14 Tage	66 (59,5)	132 (53,7)		
Krankenhausaufenthaltsdauer				
< 4 Wochen	8 (3,1)	40 (6,5)	< 0,001	< 0,001
4 – 6 Wochen	117 (45,5)	366 (59,7)		
7 – 9 Wochen	64 (24,9)	149 (24,3)		
> 9 Wochen	68 (26,5)	58 (9,5)		
Aplasiedauer				
< 14 Tage	65 (25,3)	160 (26,2)	0,868	0,830
14 – 21 Tage	98 (38,1)	239 (39,1)		
> 21 Tage	94 (36,6)	212 (34,7)		
TTE				
≤ 14 Tage	125 (48,6)	268 (43,9)	0,197	0,027
> 14 Tage	132 (51,4)	343 (56,1)		
cGvHD				
J	192 (74,7)	295 (48,1)	< 0,001	< 0,001
N	65 (25,3)	318 (51,9)		
Grad der cGvHD				
Grad I (topische Therapie)	51 (26,6)	122 (41,4)	0,001	0,002
Grad II – Grad IV (systemische Therapie)	141 (73,4)	173 (58,6)		
hGvHD				
J	33 (12,8)	17 (2,8)	< 0,001	< 0,001
N	224 (87,2)	596 (97,2)		
Infektiologische Komplikationen				
Fieber				
J	153 (59,5)	286 (46,7)	0,001	< 0,001
N	104 (40,5)	327 (53,3)		

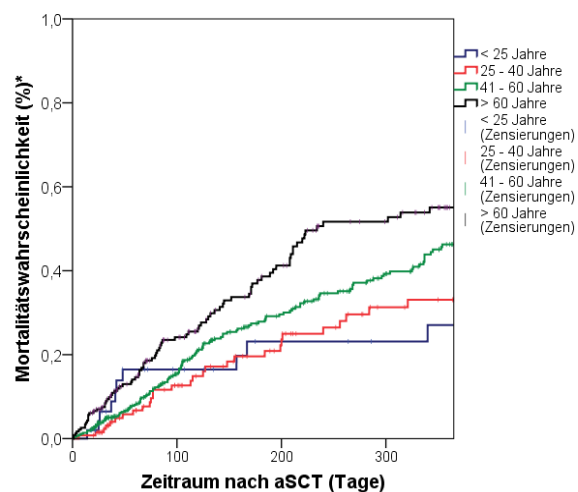
Bestätigte nosokomiale Infektion				
J	62 (24,1)	99 (16,2)	0,006	< 0,001
N	195 (75,9)	514 (83,8)		
<i>Clostridium difficile</i>				
J	44 (17,1)	52 (8,5)	< 0,001	< 0,001
N	213 (82,9)	561 (91,5)		
CMV-Reaktivierung				
J	89 (34,6)	133 (21,7)	< 0,001	< 0,001
N	168 (65,4)	480 (78,3)		
Intensivaufenthalt				
J	47 (18,3)	83 (13,5)	0,073	< 0,001
N	210 (81,7)	530 (86,5)		

(): %.

*: Aplastische Anämie, β -Thalassämie, nicht spezifizierte Leukämie.

4.5. Häufigkeitsverteilung und Überlebenszeitanalyse: Ein-Jahres-Überleben

Bezogen auf das Ein-Jahres-Überleben konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den Geschlechtern nachgewiesen werden (Chi-Quadrat-Test, $X^2 = 0,440$, $df = 1$, $p = 0,507$) (Log-Rank-Test, $Z = 0,114$, $df = 1$, $p = 0,736$) (Tabelle 6). Beim Behandlungszeitraum ergab sich hingegen eine signifikante Assoziation mit einer verkürzten Überlebenszeit bezogen auf die Häufigkeitsverteilung (Chi-Quadrat-Test, $X^2 = 24,046$, $df = 1$, $p < 0,001$) (Tabelle 6). So verstarben im Zeitfenster von Januar 2007 bis April 2013 signifikant mehr Patienten als erwartet bereits innerhalb des ersten Behandlungsjahres (Tabelle 6). Andersherum überlebten signifikant mehr Patienten als angenommen über das erste Jahr hinaus, wenn sie im Zeitraum von Mai 2013 bis Mai 2018 behandelt wurden (Tabelle 6). Die Analyse unter Einbezug des Beobachtungszeitraums lieferte hingegen keine signifikante Assoziation des Behandlungszeitraums mit der Ein-Jahres-Mortalität (Log-Rank-Test, $Z = 1,840$, $df = 1$, $p = 0,175$) (Tabelle 6). Grafisch zeigte sich für die ersten rund 20 Tage nach der aSCT ein ähnliches Mortalitätsrisiko für beide Behandlungszeiträume; danach war die Mortalitätswahrscheinlichkeit proportional erhöht für Patienten im ersten Behandlungszeitraum zwischen Januar 2007 bis April 2013 (nicht dargestellt).



Grafik 6: Mortalitätswahrscheinlichkeit innerhalb des ersten Jahres nach der aSCT in Abhängigkeit vom Patientenalter. Signifikanzniveau bei **p = 0,035**.

* Ein Wert von 1,0 entspricht einem Prozentsatz von 100.

Das Patientenalter war signifikant mit einem Versterben innerhalb von 365 Tagen nach der aSCT assoziiert, was in der Gesamthäufigkeitsverteilung und unter Einbezug des Beobachtungszeitraums ersichtlich wurde (Chi-Quadrat-Test, $X^2 = 8,823$, $df = 3$, $p = 0,032$) (Log-Rank-Test, $Z = 8,592$, $df = 3$, $p = 0,035$) (Tabelle 6). Junge Patienten (< 25 Jahre und 25 – 40 Jahre) überlebten signifikant häufiger als angenommen über den Ablauf des ersten

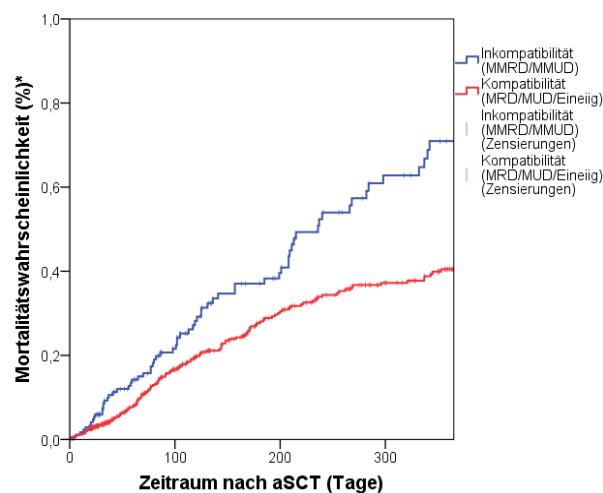
Therapiejahres hinaus (Tabelle 6). Bei Patienten im Alter von 41 – 60 Jahren fiel die beobachtete und erwartete Anzahl im Hinblick auf die Überlebenszeit von über beziehungsweise unter einem Jahr annähernd wie erwartet und im relativen Anteil fast gleich aus (Tabelle 6). Über sechzigjährige Patienten verstarben jedoch signifikant häufiger als vermutet innerhalb des ersten Jahres der Therapie (Tabelle 6). Dies spiegelte sich in den Kaplan-Meier-Überlebenszeitkurven wider, die ein altersabhängig gesteigertes Mortalitätsrisiko zeigten (Grafik 6). Eine unregelmäßige Mortalitätswahrscheinlichkeit über die Beobachtungszeit ergab sich für sehr junge Stammzelltransplantationspatienten (< 25 Jahren), bei denen die Mortalitätswahrscheinlichkeit zu Beginn der Therapie phasenweisen höher als bei den Vergleichsgruppen lag und erst im Laufe des ersten Jahres insgesamt signifikant das niedrigste Sterberisiko auswies (Grafik 6).

Die hämatologische Grunderkrankung war weder in der Betrachtung der Häufigkeitsverteilung, noch in der Überlebenszeitanalyse signifikant mit einem geringeren Ein-Jahres-Überleben assoziiert (Chi-Quadrat-Test, $X^2 = 7,833$, $df = 8$, $p = 0,450$) (Log-Rank-Test, $Z = 8,469$, $df = 8$, $p = 0,389$) (Tabelle 6). Auffallend war jedoch, dass Erkrankte mit einer ALL oder CML häufiger als erwartet innerhalb des ersten Jahres verstarben, wohingegen mehr Patienten als vermutet überlebten, die mit einer CLL, einem myelodysplastischen Syndrom oder einem Hodgkin-Lymphom diagnostiziert worden waren (Tabelle 6). Über den Zeitraum des ersten Jahres ergab sich die höchste Mortalitätswahrscheinlichkeit für Patienten mit einer CML; das niedrigste Sterberisiko innerhalb des ersten Jahres hatten Hodgkin-Lymphom-Patienten (nicht dargestellt).

Im Hinblick auf die Konditionierung vor der aSCT ergab sich keine signifikante Assoziation mit einem früheren Versterben der Patienten bezogen auf die Verteilung der Häufigkeiten sowie über den Beobachtungszeitraum. Dies betraf sowohl das angewandte Protokoll, (Chi-Quadrat-Test, $X^2 = 0,625$, $df = 1$, $p = 0,429$) (Log-Rank-Test, $Z = 1,808$, $df = 1$, $p = 0,179$), als dessen Dauer (Chi-Quadrat-Test, $X^2 = 1,784$, $df = 2$, $p = 0,410$) (Log-Rank-Test, $Z = 0,405$, $df = 2$, $p = 0,817$) sowie die Durchführung eines zweiten Konditionierungszyklus (Chi-Quadrat-Test, $X^2 = 0,041$, $df = 1$, $p = 0,839$) (Log-Rank-Test, $Z = 0,342$, $df = 1$, $p = 0,559$) (Tabelle 6). Bei Patienten, die eine RIC erhielten, konnten in relativen Zahlen marginal mehr Todesfälle als vermutet innerhalb des ersten Jahres dokumentiert werden (Tabelle 6). Die Mortalitätswahrscheinlichkeit für diese Patientengruppe zeigte sich nach rund 80 Tagen proportional erhöht im Vergleich zu Patienten, die eine myeloablative Konditionierung erhielten (nicht dargestellt). Fiel die Konditionierung kurz aus (< 7 Tage), so verstarben die Patienten häufiger als erwartet bereits vor Ablauf des ersten Jahres, wohingegen eine Konditionierung von sieben bis zehn Tagen öfter als angenommen zu einer Überlebenszeit von mehr als einem Jahr führte (Tabelle 6). Im Zeitverlauf entwickelte sich das Mortalitätsrisiko für alle drei Konditionierungsintervalle (< 7 Tage, 7 – 10 Tage, > 10 Tage)

annähernd gleich (nicht dargestellt). Obwohl nicht signifikant, fiel grafisch ein erhöhtes Mortalitätsrisiko innerhalb der ersten 200 Tage bei Patienten auf, die eine zweite Konditionierung benötigten (nicht dargestellt).

Es zeigte sich keine signifikante Assoziation einer durchgeführten Bestrahlung mit einer erhöhten Ein-Jahres-Mortalität, was sowohl die kumulative Strahlendosis (Chi-Quadrat-Test, $X^2 = 1,825$, $df = 1$, $p = 0,177$) (Log-Rank-Test, $Z = 0,334$, $df = 1$, $p = 0,563$), als auch die Frage, ob Patienten eine TBI erhielten, betraf (Chi-Quadrat-Test, $X^2 = 0,017$, $df = 1$, $p = 0,896$) (Log-Rank-Test, $Z = 0,527$, $df = 1$, $p = 0,468$) (Tabelle 6). Obwohl nicht signifikant, so fiel doch auf, dass unerwartet viele Patienten mit einer hohen kumulativen Strahlenexposition (> 4 Gy) länger als ein Jahr überlebten (Tabelle 6).



Grafik 7: Mortalitätswahrscheinlichkeit innerhalb des ersten Jahres nach der aSCT in Abhängigkeit von der Stammzellkompatibilität zwischen Spender und Empfänger. Signifikanzniveau bei $p < 0,001$.

* Ein Wert von 1,0 entspricht einem Prozentsatz von 100.

Die Wahl des Stammzellspenders war signifikant mit dem Ein-Jahres-Überleben assoziiert, was sich einerseits in der Verteilung der Häufigkeiten und andererseits in der Überlebenszeitanalyse darstellte (Chi-Quadrat-Test, $X^2 = 15,966$, $df = 1$, $p < 0,001$) (Log-Rank-Test, $Z = 14,667$, $df = 1$, $p < 0,001$) (Tabelle 6). So verstarben Patienten mit einem nicht kompatiblen Spender signifikant häufiger als erwartet vor Ablauf eines Jahres, während Patienten mit kompatibler Stammzellspende signifikant öfter als angenommen über den 365. Tag hinaus überlebten (Tabelle 6). Die Mortalitätswahrscheinlichkeit über den Beobachtungszeitraum war für Patienten ohne kompatiblen Stammzellspender signifikant und proportional erhöht, wobei die Risikoerhöhung im Laufe der Zeit zunahm (Grafik 7). Auch die CMV-Kompatibilität zwischen Spender und Empfänger stand signifikant im Zusammenhang mit einem Versterben im ersten Therapiejahr (Tabelle 6). Dies bezog sich

allerdings lediglich auf die Gesamthäufigkeitsverteilung (Chi-Quadrat-Test, $X^2 = 7,029$, $df = 1$, $p = 0,008$) (Tabelle 6). Hier verstarben signifikant mehr Patienten innerhalb der ersten 365 Tage nach der aSCT, wenn keine CMV-Kompatibilität gegeben war (Tabelle 6). Über die Gesamtbeobachtungsdauer konnte hingegen nur ein Hinweis auf eine Assoziation der CMV-Kompatibilität mit dem Ein-Jahres-Überleben nachgewiesen werden (Log-Rank-Test, $Z = 3,251$, $df = 1$, $p = 0,071$) (Tabelle 6). Dabei zeigte sich grafisch eine proportional leicht erhöhte Mortalitätswahrscheinlichkeit für Patienten, die keinen CMV-kompatiblen Spender erhielten (nicht dargestellt).

Bei der Prüfung möglicher Assoziationen der supportiven Therapien nach einer aSCT mit einer Erhöhung der Patientenmortalität ließen sich lediglich bezogen auf die Häufigkeitsverteilung bei drei Behandlungsvariablen Signifikanzen nachweisen. Dies betraf die CMV-Prophylaxe, die PCP-Prophylaxe mit Cotrimoxazol und die antibiotische Prophylaxe. In der Betrachtung der einzelnen Supportivtherapien im Zeitverlauf ergab sich hingegen kein signifikanter Zusammenhang mit einem verkürzten Überleben.

Für Patienten, die G-CSF erhielten, konnte, bei fast gleich verteilten Häufigkeiten, keine verkürzte Überlebenszeit festgestellt werden (Chi-Quadrat-Test, $X^2 = 0,122$, $df = 1$, $p = 0,726$) (Log-Rank-Test, $Z = 0,125$, $df = 1$, $p = 0,724$) (Tabelle 6). Im Gegensatz dazu zeigte sich für den Einsatz einer CMV-Prophylaxe eine signifikante Verbindung zur Ein-Jahres-Mortalität (Chi-Quadrat-Test, $X^2 = 5,376$, $df = 1$, $p = 0,020$) (Tabelle 6). So wurden in der Patientengruppe mit CMV-Prophylaxe signifikant weniger Todesfälle vor Ablauf des ersten Jahres dokumentiert als angenommen (Tabelle 6). Obwohl die Ergebnisse der Überlebenszeitanalyse nicht signifikant ausfielen, wies die Kaplan-Meier-Grafik doch auf eine proportional höhere Mortalitätswahrscheinlichkeit für Patienten ohne CMV-Prophylaxe hin (Log-Rank-Test, $Z = 0,862$, $df = 1$, $p = 0,353$) (nicht dargestellt). Keine signifikante Assoziation konnte zwischen der Durchführung einer antimykotischen Prophylaxe und einer verkürzten Patientenüberlebenszeit gezeigt werden (Chi-Quadrat-Test, $X^2 = 0,737$, $df = 1$, $p = 0,391$) (Log-Rank-Test, $Z = 2,560$, $df = 1$, $p = 0,110$) (Tabelle 6). Bei der Betrachtung der Mortalitätswahrscheinlichkeit über den Gesamtbeobachtungszeitraum konnte jedoch ein nicht signifikantes, allerdings in den ersten 365 Tagen nach der aSCT deutlich erhöhtes Risiko für Patienten mit antimykotischer Prophylaxe festgestellt werden (nicht dargestellt). Darauf wies die leicht erhöhte prozentuale Anzahl an Todesfällen vor Ablauf des ersten Therapiejahres bei Patienten mit antimykotischer Prophylaxe hin (Tabelle 6). Signifikant assoziiert mit einer Überlebenszeit von unter einem Jahr war hingegen die Durchführung einer PCP-Prophylaxe mit Cotrimoxazol (Chi-Quadrat-Test, $X^2 = 5,309$, $df = 1$, $p = 0,021$) (Tabelle 6). So verstarben signifikant mehr Patienten, bei denen eine PCP-Prophylaxe durchgeführt wurde, bereits im ersten Therapiejahr (Tabelle 6). Lediglich einen Hinweis ohne Signifikanz lieferte die Überlebenszeitanalyse (Log-Rank-Test, $Z = 2,545$, $df = 1$, $p = 0,111$)

(Tabelle 6). Hier konnte ein proportional höheres Sterberisiko für Patienten mit Cotrimoxazolgaben zur PCP-Prophylaxe innerhalb des ersten Jahres festgestellt werden (nicht dargestellt).

Auch für Patienten, die eine antibiotische Prophylaxe erhielten, konnte eine signifikante Assoziation mit einer verkürzten Überlebenszeit gezeigt werden (Chi-Quadrat-Test, $X^2 = 4,643$, $df = 1$, $p = 0,031$) (Tabelle 6). Patienten, die eine prophylaktische Antibiotikatherapie während ihres Krankenhausaufenthalts erhielten, verstarben signifikant häufiger als erwartet bereits innerhalb des ersten Behandlungsjahres (Tabelle 6). Die Analyse der Mortalitätswahrscheinlichkeit mit gleich ansteigenden Risikoverläufen über den Gesamtbeobachtungszeitraum bei Patienten mit und ohne antibiotische Prophylaxe war nicht signifikant (Log-Rank-Test, $Z = 0,225$, $df = 1$, $p = 0,635$) (Tabelle 6) (grafisch nicht dargestellt). Ebenfalls nicht signifikant war die Verbindung zwischen der Dauer der antibiotischen Prophylaxe und einem frühen Versterben (Chi-Quadrat-Test, $X^2 = 1,153$, $df = 2$, $p = 0,562$) (Log-Rank-Test, $Z = 1,756$, $df = 2$, $p = 0,416$) (Tabelle 6). Betrachtete man allerdings die Mortalitätswahrscheinlichkeit im ersten Jahr nach einer aSCT, zeigte sich ein erhöhtes Risiko für Patienten mit einer kurzzeitigen Prophylaxe (< 7 Tagen) (nicht dargestellt). Auch bezogen auf die Häufigkeitsverteilung wurden hier relativ mehr Fälle als vermutet dokumentiert, bei denen die Patienten das erste Therapiejahr nicht überlebten (Tabelle 6).

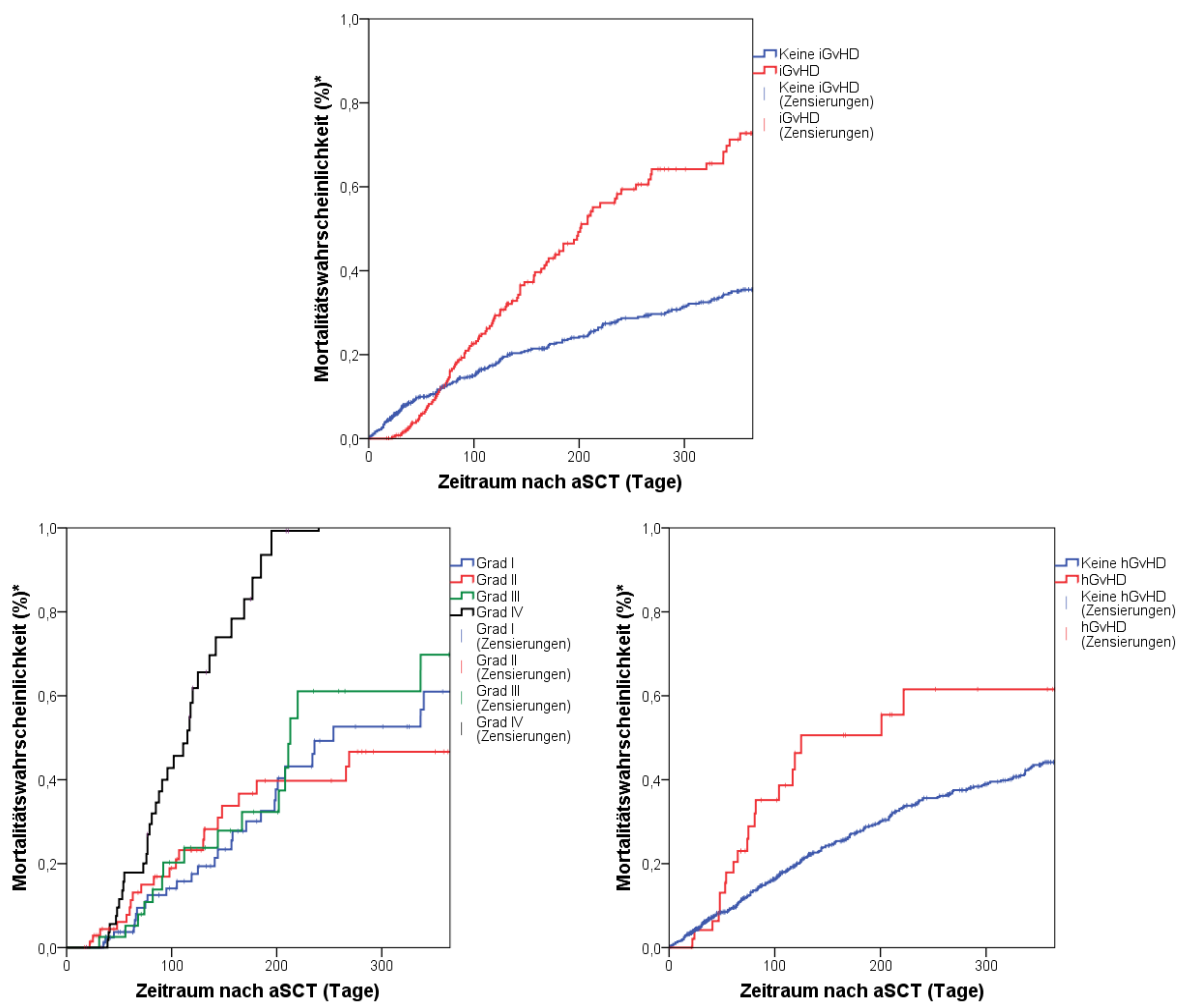
Bei der Betrachtung der Krankenhausaufenthaltsdauer ließ sich sowohl mit Blick auf die Verteilung der Häufigkeiten, als auch auf den Gesamtbeobachtungszeitraum eine signifikante Assoziation mit dem Ein-Jahres-Überleben feststellen (Chi-Quadrat-Test, $X^2 = 49,213$, $df = 3$, $p < 0,001$) (Log-Rank-Test, $Z = 54,324$, $df = 3$, $p < 0,001$) (Tabelle 6). So verstarben signifikant mehr Patienten als erwartet bei einer Hospitalisierung von sieben bis neun Wochen sowie einer besonders langen (> 9 Wochen) oder kurzen Aufenthaltsdauer (< 4 Wochen) (Tabelle 6). In der Patientengruppe, deren Behandlung vier bis sechs Wochen dauerte, wurden hingegen signifikant weniger Todesfälle als vermutet im ersten Jahr dokumentiert (Tabelle 6). Die Mortalitätswahrscheinlichkeit innerhalb des ersten Jahres nach der aSCT war für Patienten mit sehr kurzem Krankenhausaufenthalt (< 4 Wochen) signifikant und gegenüber Aufenthaltsdauern von vier bis sechs beziehungsweise sieben bis neun Wochen proportional erhöht (nicht dargestellt). Das Sterberisiko für Patienten mit einer Aufenthaltsdauer von mindestens vier Wochen entwickelte sich zunächst kongruent (nicht dargestellt). Nach den ersten rund 50 Tagen nach der aSCT ließ sich jedoch eine signifikant höhere Mortalitätswahrscheinlichkeit für Patienten mit sehr langem Krankenhausaufenthalt (> 9 Wochen) nachweisen (nicht dargestellt). Ab circa Tag 150 zeigte sich dann das Risiko eines früheren Versterbens für Patienten mit einer Aufenthaltsdauer von sieben bis neun Wochen gegenüber denjenigen mit vier bis sechs Wochen signifikant erhöht (nicht

dargestellt).

Die Aplasiedauer war nicht signifikant mit einer erhöhten Mortalität assoziiert, was sich in der Analyse der Häufigkeitsverteilungen und des Gesamtbeobachtungszeitraums zeigte (Chi-Quadrat-Test, $X^2 = 2,769$, $df = 2$, $p = 0,250$) (Log-Rank-Test, $Z = 3,719$, $df = 2$, $p = 0,156$) (Tabelle 6). Auffallend war jedoch der deutlich höhere Anteil an über das erste Jahr hinaus überlebenden Patienten, die weniger als zwei Wochen in Aplasie verbrachten (Tabelle 6). Dies spiegelte sich in einer niedrigeren Mortalitätswahrscheinlichkeit für diese Patientengruppe im Vergleich zu denjenigen wider, deren Aplasie länger andauerte (nicht dargestellt). Dabei zeigte die Wahrscheinlichkeit eines früheren Versterbens für Patienten mit einer Aplasie von 14 – 21 Tagen und über 21 Tagen einen annähernd deckungsgleichen Verlauf (nicht dargestellt). Ebenfalls nicht signifikant assoziiert mit dem Ein-Jahres-Überleben war die TTE; dies galt sowohl für die Verteilung der Häufigkeiten, als auch über die Zeit (Chi-Quadrat-Test, $X^2 = 1,520$, $df = 1$, $p = 0,218$) (Log-Rank-Test, $Z = 2,742$, $df = 1$, $p = 0,098$) (Tabelle 6). Ein relativ höherer Anteil an Patienten als angenommen verstarb bereits im ersten Jahr nach der Durchführung der aSCT, wenn die TTE 14 Tage oder weniger betrug (Tabelle 6). Hinweisend auf ein erhöhtes Mortalitätsrisiko bei schnellem Transplantatanwachsen war auch die Kaplan-Meier-Überlebenszeitkurve, die eine deutliche und proportional höhere Sterbewahrscheinlichkeit im ersten Jahr für Patienten mit einer TTE von 14 Tagen oder weniger zeigte (nicht dargestellt).

Die Analyse der verschiedenen Formen der GvHD offenbarte vielfach eine signifikante Verbindung mit einer verkürzten Überlebenszeit. So war einerseits das Auftreten und andererseits der Grad einer iGvHD bei Betrachtung der Häufigkeitsverteilung und des gesamten Beobachtungszeitraums signifikant mit dem Ein-Jahres-Überleben assoziiert (iGvHD: Chi-Quadrat-Test, $X^2 = 24,029$, $df = 1$, $p < 0,001$) (Grad der iGvHD: Chi-Quadrat-Test, $X^2 = 21,773$, $df = 3$, $p < 0,001$) (iGvHD: Log-Rank-Test, $Z = 23,407$, $df = 1$, $p < 0,001$) (Grad der iGvHD: Log-Rank-Test, $Z = 22,443$, $df = 3$, $p < 0,001$) (Tabelle 6). Patienten, die eine iGvHD im Zuge ihrer Therapie entwickelten, verstarben signifikant häufiger als erwartet bereits im ersten Jahr nach einer aSCT (Tabelle 6). Bezogen auf die Mortalitätswahrscheinlichkeit zeigte sich ein zunächst gegenläufiger Risikoverlauf: Bis ungefähr 80 Tage nach der aSCT hatten Patienten ohne eine iGvHD eine höhere Wahrscheinlichkeit zu versterben (Grafik 8). Danach offenbarte sich jedoch ein zunehmendes und signifikant höheres Mortalitätsrisiko für Patienten mit einer iGvHD-Diagnose (Grafik 8). Hinsichtlich der Graduierung der iGvHD stellte sich heraus, dass signifikant mehr Patienten als vermutet länger als ein Jahr überlebten, wenn es sich um eine erst- oder zweitgradige iGvHD handelte (Tabelle 6). War der Ausprägungsgrad der iGvHD jedoch sehr schwer (Grad IV), verstarben die Patienten signifikant häufiger als angenommen bereits im ersten Jahr (Tabelle 6). Bezogen auf die Mortalitätswahrscheinlichkeit im

Behandlungsverlauf stellte sich zunächst eine ähnliche Risikoentwicklung unabhängig vom iGvHD-Grad dar (Grafik 8). Allerdings stieg das Sterberisiko für Patienten mit viertgradiger iGvHD nach rund 50 Tagen nach der aSCT sprunghaft an und lag signifikant höher als bei Patienten mit leichteren Formen (Grafik 8). Für die Grade I bis III entwickelte sich die Mortalitätswahrscheinlichkeit in den ersten 200 Tagen näherungsweise gleichförmig (Grafik 8). Danach zeigte sich jedoch ein signifikant höheres Mortalitätsrisiko für Patienten mit einer drittgradigen iGvHD gegenüber denjenigen mit einer erstgradigen iGvHD (Grafik 8). Die signifikant niedrigste Mortalitätswahrscheinlichkeit hatten Patienten, die die Diagnose einer iGvHD Grad II erhielten (Grafik 8).



Grafik 8: Mortalitätswahrscheinlichkeit innerhalb des ersten Jahres nach der aSCT in Abhängigkeit vom Auftreten und dem Grad einer iGvHD und vom Auftreten einer hGvHD. Signifikanzniveau für das Auftreten und den Schweregrad einer iGvHD jeweils bei $p < 0,001$ und für das Auftreten einer hGvHD bei $p = 0,024$.

* Ein Wert von 1,0 entspricht einem Prozentsatz von 100

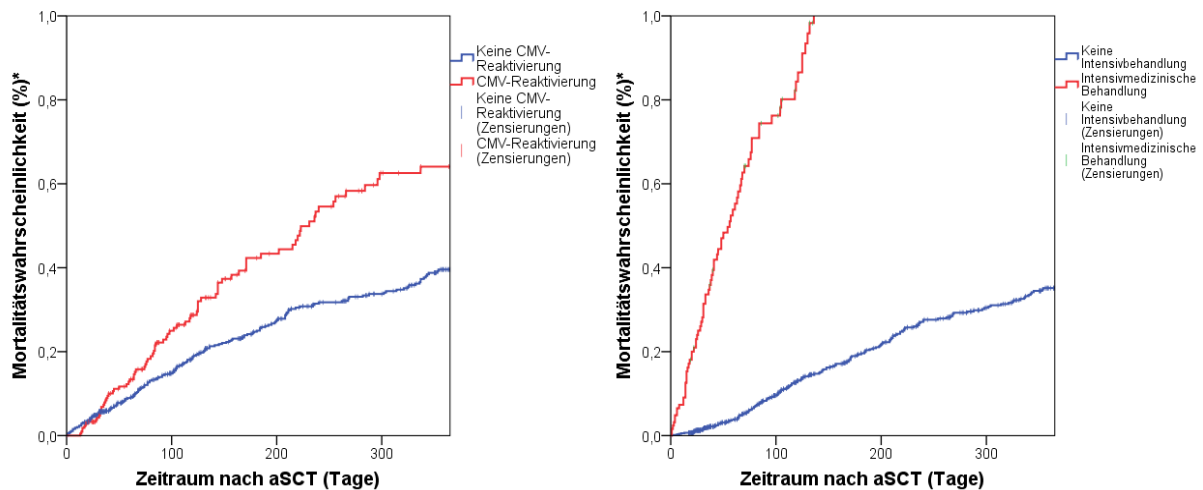
Im Hinblick auf die Diagnose der cGvHD konnte lediglich eine signifikante Assoziation mit

der Überlebenszeit bezogen auf die Häufigkeitsverteilung nachgewiesen werden (Chi-Quadrat-Test, $X^2 = 4,081$, $df = 1$, $p = 0,043$) (Log-Rank-Test, $Z = 0,602$, $df = 1$, $p = 0,438$) (Tabelle 6). Hier gab es signifikant mehr cGvHD-Patienten mit einer Überlebenszeit von über einem Jahr als erwartet (Tabelle 6), was sich jedoch nicht in einer verringerten Mortalitätswahrscheinlichkeit niederschlug (nicht dargestellt). Betrachtete man jedoch den Ausprägungsgrad der cGvHD, so ließ sich bei der Analyse der Verteilung der Häufigkeiten sowie des Beobachtungszeitraums eine signifikante Assoziation mit einer verkürzten Überlebenszeit nach der aSCT feststellen (Chi-Quadrat-Test, $X^2 = 5,382$, $df = 1$, $p = 0,020$) (Log-Rank-Test, $Z = 6,051$, $df = 1$, $p = 0,014$) (Tabelle 6). Patienten mit einer cGvHD, die mindestens zweitgradig war und systemisch therapiert werden musste, verstarben signifikant häufiger bereits im ersten Therapiejahr (Tabelle 6). Demgegenüber überlebten mehr Patienten als angenommen das erste Jahr nach Transplantation, wenn es sich lediglich um eine milde (Grad I) cGvHD handelte (Tabelle 6). Grafisch zeigten sich diese Ergebnisse in einer ab circa Tag 50 signifikant erhöhten Mortalitätswahrscheinlichkeit für Patienten mit einer cGvHD Grad II bis IV (nicht dargestellt).

Eine hGvHD war über die Zeit gesehen signifikant mit einer verkürzten Überlebenszeit assoziiert (Log-Rank-Test, $Z = 5,103$, $df = 1$, $p = 0,024$) (Tabelle 6). Hier zeigte sich nach rund 50 Tagen ein signifikant erhöhtes Mortalitätsrisiko für Patienten mit einer hGvHD (Grafik 8). Einen starken Hinweis für eine Assoziation der hGvHD mit der Überlebenszeit lieferte die Betrachtung der Häufigkeitsverteilung, bei der anteilig mehr Patienten mit der Diagnose einer hGvHD innerhalb eines Jahres nach der aSCT verstarben (Chi-Quadrat-Test, $X^2 = 3,716$, $df = 1$, $p = 0,054$) (Tabelle 6).

Komplikationen in Form von Infektionen im Laufe der Behandlung waren häufig mit einem verkürzten Ein-Jahres-Überleben assoziiert. So standen das Auftreten von Fieber während der Therapie, der Nachweis einer nosokomialen Infektion oder eine bestätigte CMV-Reaktivierung bei der Betrachtung der Häufigkeitsverteilungen und über den Gesamtzeitraum in einer signifikanten Verbindung mit einem früheren Versterben der Stammzelltransplantationspatienten. Patienten, die während ihrer Behandlung mindestens an einer Fieberepisode litten, verstarben signifikant häufiger als erwartet bereits im ersten Therapiejahr (Chi-Quadrat-Test, $X^2 = 9,498$, $df = 1$, $p = 0,002$) (Tabelle 6). Die Mortalitätswahrscheinlichkeit für Fieberpatienten war signifikant erhöht (Log-Rank-Test, $Z = 10,742$, $df = 1$, $p = 0,001$) (nicht dargestellt). Gleiches galt für Patienten, bei denen eine nosokomiale Infektion nachgewiesen werden konnte. Sie starben signifikant öfter als vermutet im ersten Jahr nach der aSCT (Chi-Quadrat-Test, $X^2 = 11,635$, $df = 1$, $p = 0,001$) (Tabelle 6). Das Risiko zu versterben lag nach der Diagnose einer nosokomialen Infektion signifikant höher (Log-Rank-Test, $Z = 15,056$, $df = 1$, $p < 0,001$) (nicht dargestellt). Auch bei Patienten, bei denen es nach der Transplantation zu einer CMV-Reaktivierung kam, wurde

häufiger als angenommen ein letaler Therapieausgang innerhalb von 365 Tagen beobachtet (Chi-Quadrat-Test, $X^2 = 11,150$, $df = 1$, $p = 0,001$) (Tabelle 6). Die Wahrscheinlichkeit, das erste Jahr nach einer aSCT nicht zu überleben, war bei einer CMV-Reaktivierung signifikant erhöht (Log-Rank-Test, $Z = 12,520$, $df = 1$, $p < 0,001$) (Grafik 9).



Grafik 9: Mortalitätswahrscheinlichkeit innerhalb des ersten Jahres nach der aSCT in Abhängigkeit davon, ob es zu einer CMV-Reaktivierung kam oder eine Intensivbehandlung notwendig war. Signifikanzniveau bei jeweils $p < 0,001$.

* Ein Wert von 1,0 entspricht einem Prozentsatz von 100.

Nicht signifikant assoziiert, weder bezogen auf die Häufigkeitsverteilung, noch in der Beobachtung über Zeit, war hingegen der Nachweis einer *Clostridium difficile* Infektion mit der Überlebenszeit (Chi-Quadrat-Test, $X^2 = 1,576$, $df = 1$, $p = 0,209$) (Log-Rank-Test, $Z = 2,080$, $df = 1$, $p = 0,149$) (Tabelle 6). Allerdings waren unter den Patienten mit einer Überlebenszeit von weniger als einem Jahr anteilig mehr mit Clostridien infiziert (Tabelle 6). Auch die grafische Analyse der Mortalitätswahrscheinlichkeit wies auf ein höheres und um den 50. Tag nach Transplantation zunehmendes Risiko für Patienten mit dem Nachweis von *Clostridium difficile* hin (nicht dargestellt).

Intensivaufenthalte während der Behandlung und Nachsorge waren signifikant mit einer reduzierten Überlebenszeit verbunden. Dies galt sowohl für die Verteilung der Häufigkeiten, als auch für die Betrachtung der Kaplan-Meier-Überlebenszeitanalyse (Chi-Quadrat-Test, $X^2 = 112,917$, $df = 1$, $p < 0,001$) (Log-Rank-Test, $Z = 192,915$, $df = 1$, $p < 0,001$) (Tabelle 6). So kam es bei Patienten, die einer intensivmedizinischen Behandlung bedurften, signifikant häufiger als erwartet bereits vor Ablauf eines Jahres zum Tod (Tabelle 6). Das Mortalitätsrisiko zeigte sich signifikant, proportional und im Zeitverlauf zunehmend erhöht für Patienten, die auf eine Intensivstation aufgenommen werden mussten (Grafik 9).

Tabelle 6: Vergleich möglicher Risikofaktoren bei Stammzelltransplantationspatienten mit einer Überlebenszeit von mehr oder weniger als einem Jahr im Hinblick auf Unterschiede in der Häufigkeitsverteilung und in Abhängigkeit von der Gesamtüberlebenszeit.

	Patienten mit einem Überleben von < 1 Jahr (n = 260)	Patienten mit einem Überleben von > 1 Jahr (n = 610)	Chi- Quadrat- Test (p-Wert)	Kaplan-Meier- Überlebens- zeitanalyse mit Log-Rank-Test (p-Wert)
Geschlecht ♂ ♀	145 (55,8) 115 (44,2)	355 (58,2) 255 (41,8)	0,507	0,736
Behandlungszeitraum 01/2007 – 04/2013 05/2013 – 05/2018	164 (63,1) 96 (36,9)	274 (44,9) 336 (55,1)	< 0,001	0,175
Alter < 25 Jahre 25 – 40 Jahre 41 – 60 Jahre > 60 Jahre	12 (4,6) 30 (11,5) 133 (51,2) 85 (32,7)	41 (6,7) 106 (17,4) 308 (50,5) 155 (25,4)	0,032	0,035
Hämatologische Grunderkrankung AML CML ALL CLL Myelodysplastisches Syndrom Hodgkin-Lymphom Non-Hodgkin-Lymphom Multiples Myelom Andere*	130 (50,0) 13 (5,0) 32 (12,3) 13 (5,0) 19 (7,3) 7 (2,7) 27 (10,4) 11 (4,2) 8 (3,1)	286 (46,9) 19 (3,1) 71 (11,6) 47 (7,7) 54 (8,9) 33 (5,4) 60 (9,8) 22 (3,6) 18 (3,0)	0,450	0,389
Protokoll der ersten Konditionierung Myeloablative Konditionierung RIC	58 (22,5) 200 (77,5)	151 (25,0) 453 (75,0)	0,429	0,179
Dauer der ersten Konditionierung < 7 Tage 7 – 10 Tage > 10 Tage	76 (29,3) 72 (27,8) 111 (42,9)	159 (26,0) 195 (32,0) 256 (42,0)	0,410	0,817

Zweite Konditionierung erhalten				
J	24 (9,2)	59 (9,7)	0,839	0,559
N	236 (90,8)	551 (90,3)		
Radiotherapie				
≤ 4 Gy	50 (69,4)	100 (60,2)	0,177	0,563
> 4 Gy	22 (30,6)	66 (39,8)		
TBI				
J	62 (23,8)	148 (24,3)	0,896	0,468
N	198 (76,2)	462 (75,7)		
Stammzellspender				
Kompatibilität (MRD, MUD, eineiig)	132 (64,4)	391 (78,8)	< 0,001	< 0,001
Inkompatibilität (MMRD, MMUD)	73 (35,6)	105 (21,2)		
CMV-Kompatibilität				
J	171 (65,8)	455 (74,6)	0,008	0,071
N	89 (34,2)	155 (25,4)		
Supportive Therapie				
G-CSF				
J	24 (9,2)	61 (10,0)	0,726	0,724
N	236 (90,8)	549 (90,0)		
CMV-Prophylaxe				
J	205 (78,8)	520 (85,2)	0,020	0,353
N	55 (21,2)	90 (14,8)		
Antimykotische Prophylaxe				
J	240 (92,3)	552 (90,5)	0,391	0,110
N	20 (7,7)	58 (9,5)		
PCP-Prophylaxe mit Cotrimoxazol				
J	153 (58,8)	307 (50,3)	0,021	0,111
N	107 (41,2)	303 (49,7)		
Antibiotische Prophylaxe				
J	121 (46,5)	236 (38,7)	0,031	0,635
N	139 (53,5)	374 (61,3)		
Dauer der antibiotischen Prophylaxe				
< 7 Tage	25 (20,7)	38 (16,1)	0,562	0,416
7 – 14 Tage	31 (25,6)	65 (27,5)		
> 14 Tage	65 (53,7)	133 (56,4)		

Krankenhausaufenthaltsdauer				
< 4 Wochen	26 (10,0)	22 (3,6)	< 0,001	< 0,001
4 – 6 Wochen	103 (39,6)	380 (62,3)		
7 – 9 Wochen	72 (27,7)	141 (23,1)		
> 9 Wochen	59 (22,7)	67 (11,0)		
Aplasiedauer				
< 14 Tage	58 (22,3)	167 (27,5)	0,250	0,156
14 – 21 Tage	103 (39,6)	234 (38,5)		
> 21 Tage	99 (38,1)	207 (34,0)		
TTE				
≤ 14 Tage	126 (48,5)	267 (43,9)	0,218	0,098
> 14 Tage	134 (51,5)	341 (56,1)		
iGvHD				
J	107 (41,2)	150 (24,6)	< 0,001	< 0,001
N	153 (58,8)	460 (75,4)		
Grad der iGvHD				
Grad I	28 (26,4)	57 (37,7)	< 0,001	< 0,001
Grad II	23 (21,7)	51 (33,8)		
Grad III	16 (15,1)	24 (15,9)		
Grad IV	39 (36,8)	19 (12,6)		
cGvHD				
J	132 (50,8)	355 (58,2)	0,043	0,438
N	128 (49,2)	255 (41,8)		
Grad der cGvHD				
Grad I (topische Therapie)	36 (27,3)	137 (38,6)	0,020	0,014
Grad II – Grad IV (systemische Therapie)	96 (72,7)	218 (61,4)		
hGvHD				
J	21 (8,1)	29 (4,8)	0,054	0,024
N	239 (91,9)	581 (95,2)		
Infektiologische Komplikationen				
Fieber				
J	152 (58,5)	287 (47,0)	0,002	0,001
N	108 (41,5)	323 (53,0)		
Bestätigte nosokomiale Infektion				
J	66 (25,4)	95 (15,6)	0,001	< 0,001
N	194 (74,6)	515 (84,4)		

<i>Clostridium difficile</i>				
J	34 (13,1)	62 (10,2)	0,209	0,149
N	226 (86,9)	548 (89,8)		
CMV-Reaktivierung				
J	86 (33,1)	136 (22,3)	0,001	< 0,001
N	174 (66,9)	474 (77,7)		
Intensivaufenthalt				
J	90 (34,6)	40 (6,6)	< 0,001	< 0,001
N	170 (65,4)	570 (93,4)		

(): %.

*: Aplastische Anämie, β -Thalassämie, nicht spezifizierte Leukämie.

4.6. Häufigkeitsverteilung und Überlebenszeitanalyse: Durchführung und Dauer einer antibiotischen Prophylaxe

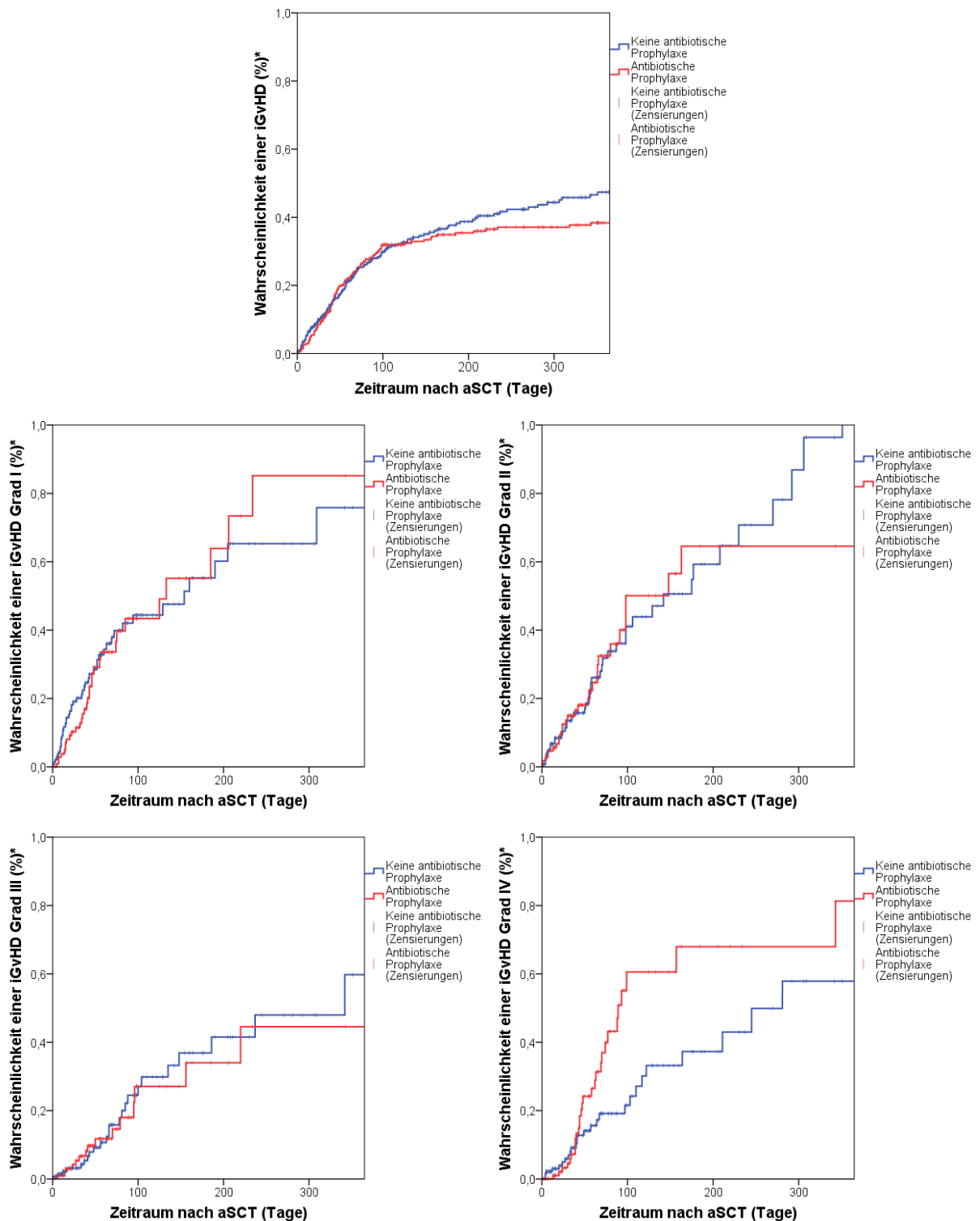
Nach Durchführung einer antibiotischen Prophylaxe konnte kein signifikanter Unterschied zwischen beobachteter und erwarteter Häufigkeit von Fällen einer iGvHD gezeigt werden (Chi-Quadrat-Test, $X^2 = 0,701$, $df = 1$, $p = 0,403$) (Tabelle 5 und 7). Allerdings fielen insgesamt mehr Diagnosen einer iGvHD in der Patientengruppe mit Antibiotikaprophylaxe auf (Tabelle 5 und 7). Die Wahrscheinlichkeit, nach einer prophylaktischen Antibiotikagabe an einer iGvHD zu erkranken, war über den Gesamtbeobachtungszeitraum nicht signifikant erhöht (Log-Rank-Test, $Z = 1,432$, $df = 1$, $p = 0,232$) (Tabelle 5 und 7). Jedoch zeigte sich in der Überlebenszeitgrafik ein ab dem 150. Tag nach der aSCT zunehmendes Risiko für eine iGvHD bei Patienten, die keine Prophylaxe mit Antibiotika erhalten hatten (Grafik 10).

Auch die Dauer der antibiotischen Chemoprophylaxe war weder in der Analyse der Häufigkeiten, noch bei der Betrachtung der Überlebenszeitanalyse signifikant assoziiert mit der Entwicklung einer iGvHD (Chi-Quadrat-Test, $X^2 = 1,620$, $df = 2$, $p = 0,445$) (Log-Rank-Test, $Z = 1,358$, $df = 2$, $p = 0,507$) (Tabelle 5 und 8). Bei einer Antibiotikagabe von sieben bis 14 Tagen litten weniger Patienten an einer iGvHD, als angenommen (Tabelle 5 und 8). Hinweisend darauf war auch der Risikoverlauf, der die geringste Wahrscheinlichkeit für eine iGvHD für Patienten mit einer Antibiotikaprophylaxe von sieben bis 14 Tagen, insbesondere gegenüber denjenigen Patienten mit einer Antibiotikagabe von mehr als 14 Tage auswies (nicht dargestellt).

Der Ausprägungsgrad einer iGvHD stellte sich im Hinblick auf die Häufigkeitsverteilung ebenfalls nicht signifikant assoziiert mit der Durchführung und Dauer einer antibiotischen Prophylaxe dar (Durchführung einer antibiotischen Prophylaxe: Chi-Quadrat-Test, $X^2 = 3,218$, $df = 3$, $p = 0,359$) (Dauer der antibiotischen Prophylaxe: Chi-Quadrat-Test, $X^2 = 4,364$, $df = 6$, $p = 0,628$) (Tabelle 7 und 8).

Zwischen den verschiedenen Ausprägungsgraden einer iGvHD und der Durchführung einer antibiotischen Prophylaxe konnte über den Nachbeobachtungszeitraum keine signifikante Assoziation festgestellt werden (Log-Rank-Test, Z (Grad I) = 0,231, Z (Grad II) = 0,105, Z (Grad III) = 0,006, Z (Grad IV) = 3,718, $df = 1$, p (Grad I) = 0,631, p (Grad II) = 0,746, p (Grad III) = 0,936, p (Grad IV) = 0,054) (Grafik 10 und Tabelle 7). Allerdings ergab sich bei $p = 0,054$ ein Hinweis auf eine mögliche Verbindung der prophylaktischen Antibiotikagabe mit der Entwicklung einer viertgradigen iGvHD (Tabelle 7), was sich grafisch in einer erhöhten Erkrankungswahrscheinlichkeit zeigte (Grafik 10).

Die Dauer einer prophylaktischen Antibiose war zudem nicht signifikant assoziiert mit der Schwere einer iGvHD bezogen auf den Beobachtungszeitraum (Log-Rank-Test, Z (Grad I) = 0,849, Z (Grad II) = 0,030, Z (Grad III) = 4,960, Z (Grad IV) = 0,853, $df = 2$, p (Grad I) =

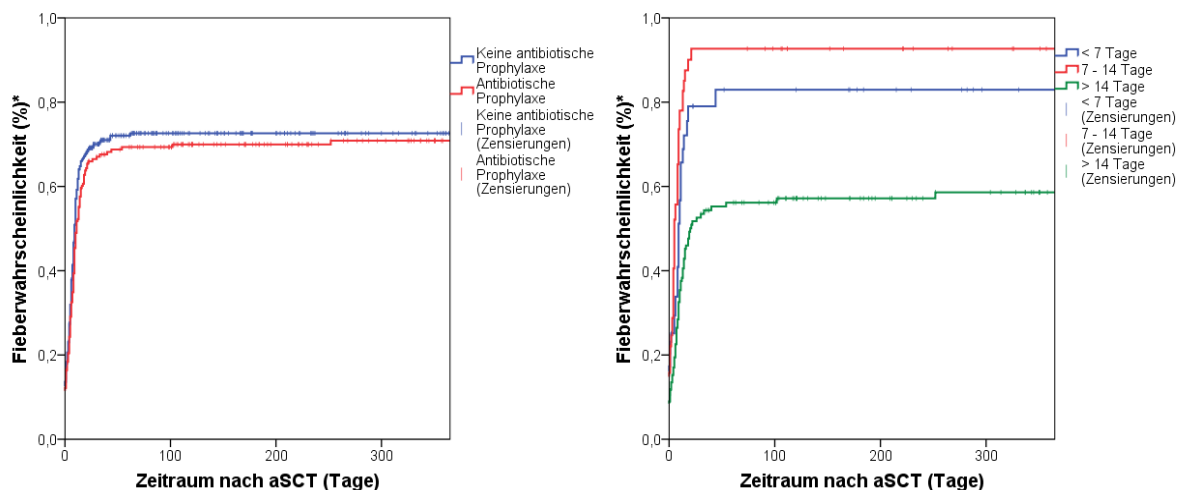


Grafik 10: Wahrscheinlichkeit für die Ausbildung einer iGVHD innerhalb des ersten Jahres nach der aSCT in Abhängigkeit davon, ob eine antibiotische Prophylaxe durchgeführt wurde. Signifikanzniveau für eine iGVHD insgesamt bei $p = 0,232$, für eine iGVHD Grad I bei $p = 0,631$, für eine iGVHD Grad II bei $p = 0,746$, für eine iGVHD Grad III bei $p = 0,936$ und für eine iGVHD Grad IV bei $p = 0,054$.

* Ein Wert von 1,0 entspricht einem Prozentsatz von 100.

0,654, p (Grad II) = 0,985, p (Grad III) = 0,084, p (Grad IV) = 0,653) (Tabelle 8). Eine mögliche Assoziation bestand zwischen der Dauer der Antibiotikagabe bei $p = 0,084$ und einer drittgradigen iGvHD (Tabelle 8). Hier war die Erkrankungswahrscheinlichkeit bei einer Antibiotikagabe von sieben bis 14 Tagen deutlich erhöht (nicht dargestellt), was sich auch in der unerwartet hohen Fallzahl zeigte (Tabelle 8).

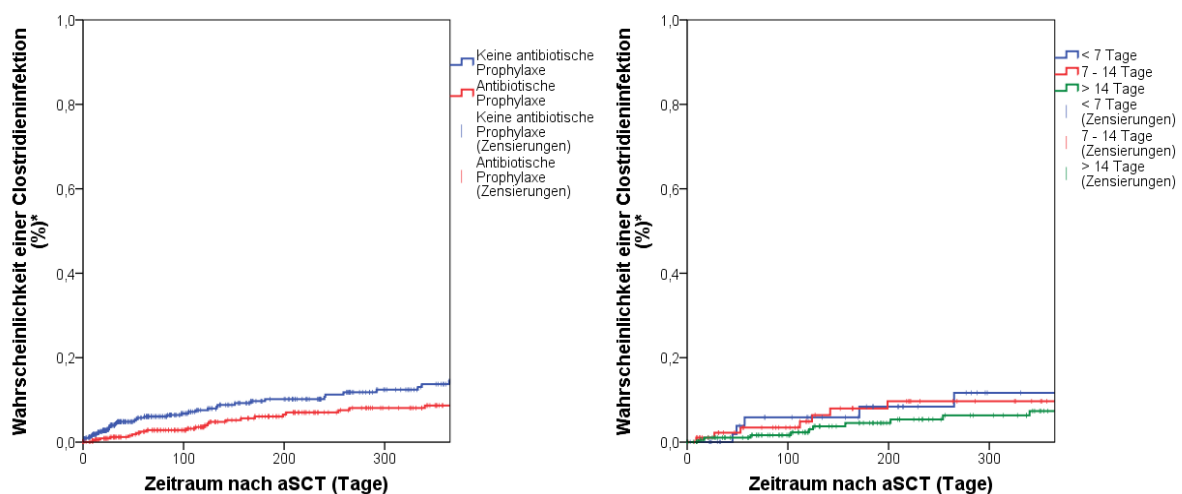
Das Auftreten von Fieber während der Behandlung zeigte sich nicht signifikant assoziiert mit der Durchführung einer antibiotischen Prophylaxe. Dies galt sowohl für die Betrachtung der Häufigkeitsverteilung, als auch über die Zeit (Chi-Quadrat-Test, $X^2 < 0,001$, $df = 1$, $p = 0,984$) (Log-Rank-Test, $Z = 0,365$, $df = 1$, $p = 0,546$) (Grafik 11 und Tabelle 7). Demgegenüber lag eine signifikante Assoziation von Fieberepisoden mit der Dauer der Antibiotikagaben vor; dies sowohl bezogen auf die Verteilung der Häufigkeiten, als auch bezogen auf den Gesamtbeobachtungszeitraum (Chi-Quadrat-Test, $X^2 = 7,829$, $df = 2$, $p = 0,020$) (Log-Rank-Test, $Z = 11,567$, $df = 2$, $p = 0,003$) (Tabelle 8). Es ließ sich nachweisen, dass signifikant mehr Patienten als vermutet im Behandlungsverlauf Fieber entwickelten, wenn die Prophylaxe für weniger als sieben Tage beziehungsweise sieben bis 14 Tage durchgeführt wurde (Tabelle 8). Zudem zeigte sich eine signifikant und proportional höhere Fieberwahrscheinlichkeit für Patienten mit einer Antibiotikaprophylaxe von sieben bis 14 Tagen gegenüber denjenigen, die für weniger als sieben Tage eine Antibiose erhielten (Grafik 11). Die signifikant und proportional niedrigste Fieberwahrscheinlichkeit hatten Patienten mit einer über 14 Tage andauernden prophylaktischen Antibiotikagabe (Grafik 11).



Grafik 11: Wahrscheinlichkeit für eine Fieberepisode innerhalb des ersten Jahres nach der aSCT in Abhängigkeit von der Durchführung und Dauer einer antibiotischen Prophylaxe. Signifikanzniveau für die Durchführung bei $p = 0,546$ und für die Dauer der antibiotischen Prophylaxe bei $p = 0,003$.

*Ein Wert von 1,0 entspricht einem Prozentsatz von 100.

Infektionen mit *Clostridium difficile* zeigten sich mit Blick auf die Verteilung der Häufigkeiten nicht, in der Überlebenszeitanalyse jedoch signifikant assoziiert mit einer antibiotischen Prophylaxe (Chi-Quadrat-Test, $X^2 = 0,007$, $df = 1$, $p = 0,931$) (Log-Rank-Test, $Z = 4,246$, $df = 1$, $p = 0,039$) (Tabelle 7). Hierbei war die Wahrscheinlichkeit für eine Clostridieninfektion bei Patienten ohne vorherige Antibiotikaprophylaxe signifikant und proportional erhöht (Grafik 12). Ähnliche Ergebnisse lieferte die Betrachtung der Assoziation zwischen dem Nachweis von *Clostridium difficile* und der Dauer der Antibiose. In der Häufigkeitsverteilung war eine Clostridieninfektion schwach nicht signifikant mit der Dauer der Antibiotikagabe verbunden (Chi-Quadrat-Test, $X^2 = 5,188$, $df = 2$, $p = 0,075$). Über den Gesamtbeobachtungszeitraum zeigte sie sich hingegen signifikant mit der Prophylaxedauer assoziiert (Log-Rank-Test, $Z = 6,806$, $df = 2$, $p = 0,033$) (Tabelle 8). Schon in der Häufigkeitsanalyse fielen unerwartet viele Nachweisfälle mit Clostridien bei Patienten mit kürzer durchgeführter Antibiotikaprophylaxe von weniger als sieben Tagen beziehungsweise sieben bis 14 Tagen auf (Tabelle 8). In der Kaplan-Meier-Kurve ergab sich für diese Patienten ein signifikant höheres Risiko für eine Clostridieninfektion gegenüber denjenigen, die länger als 14 Tage Antibiotika bekamen (Grafik 12).

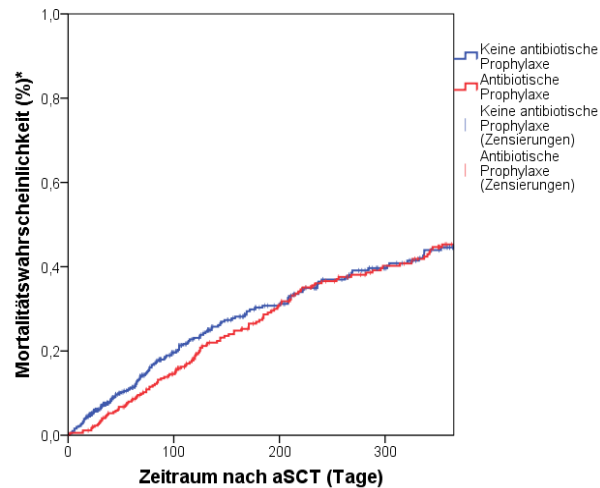


Grafik 12: Wahrscheinlichkeit für eine Infektion mit *Clostridium difficile* innerhalb des ersten Jahres nach der aSCT in Abhängigkeit von der Durchführung und Dauer einer antibiotischen Prophylaxe. Signifikanzniveau für die Durchführung bei $p = 0,039$ und für die Dauer der antibiotischen Prophylaxe bei $p = 0,033$.

* Ein Wert von 1,0 entspricht einem Prozentsatz von 100.

Eine Assoziation zwischen Überlebenszeit und Durchführung einer antibiotischen Prophylaxe zeigte sich lediglich bei der Betrachtung der Häufigkeitsverteilungen (Chi-Quadrat-Test, $X^2 = 4,643$, $df = 1$, $p = 0,031$) (Tabelle 6 und 7). So verstarben signifikant mehr Patienten als erwartet bereits im ersten Behandlungsjahr, wenn sie prophylaktisch Antibiotika erhielten

(Tabelle 6 und 7). Es ergab sich kein signifikanter Zusammenhang von Überlebenszeit und Antibiotikaprophylaxe bezogen auf den Gesamtbeobachtungszeitraum nach der Stammzelltransplantation (Log-Rank-Test, $Z = 0,225$, $df = 1$, $p = 0,635$) (Grafik 13 sowie Tabelle 6 und 7).



Grafik 13: Mortalitätswahrscheinlichkeit innerhalb des ersten Jahres nach der aSCT in Abhängigkeit davon, ob eine antibiotische Prophylaxe durchgeführt wurde. Signifikanzniveau bei $p = 0,635$.

* Ein Wert von 1,0 entspricht einem Prozentsatz von 100.

Die Überlebenszeit hing auch nicht signifikant mit der Dauer der antibiotischen Prophylaxe zusammen (Chi-Quadrat-Test, $X^2 = 1,153$, $df = 2$, $p = 0,562$) (Log-Rank-Test, $Z = 1,756$, $df = 2$, $p = 0,416$) (Tabelle 6 und 8). Allerdings wurden mehr Todesfälle im ersten Jahr als erwartet bei Patienten mit Antibiotikaprophylaxedauern von weniger als sieben Tagen dokumentiert (Tabelle 6 und 8). Die Mortalitätswahrscheinlichkeit bei Patienten mit kürzer als sieben Tage dauernder Prophylaxe erschien gegenüber denjenigen mit längeren Antibiotikagaben erhöht (nicht dargestellt).

Tabelle 7: Einfluss der antibiotischen Prophylaxe auf die Entwicklung und den Schweregrad einer iGvHD, das Auftreten von Fieber, die Infektion mit *Clostridium difficile* und die Überlebenszeit im Hinblick auf Unterschiede in der Häufigkeitsverteilung und in Abhängigkeit von der Gesamtüberlebenszeit.

	Antibiotische Prophylaxe erhalten (n = 357)	Keine antibiotische Prophylaxe erhalten (n = 513)	Chi-Quadrat (p-Wert)	Kaplan-Meier-Überlebenszeit-analyse mit Log-Rank-Test (p-Wert)
iGvHD				
J	111 (31,1)	146 (28,5)	0,403	0,232
N	246 (68,9)	367 (71,5)		
Grad der iGvHD				
Grad I	34 (30,6)	51 (34,9)	0,359	0,631
Grad II	30 (27,0)	44 (30,1)		0,746
Grad III	16 (14,4)	24 (16,4)		0,936
Grad IV	31 (27,9)	27 (18,5)		0,054
Fieber				
J	180 (50,4)	259 (50,5)	0,984	0,546
N	177 (49,6)	254 (49,5)		
<i>Clostridium difficile</i>				
J	39 (10,9)	57 (11,1)	0,931	0,039
N	318 (89,1)	456 (88,9)		
Überlebenszeit				
> 1 Jahr	236 (66,1)	374 (72,9)	0,031	0,635
< 1 Jahr	121 (33,9)	139 (27,1)		

Tabelle 8: Einfluss der Dauer einer antibiotischen Prophylaxe auf die Entwicklung und den Schweregrad einer iGvHD, das Auftreten von Fieber, die Infektion mit *Clostridium difficile* und die Überlebenszeit im Hinblick auf Unterschiede in der Häufigkeitsverteilung und in Abhängigkeit von der Gesamtüberlebenszeit.

	Antibiotische Prophylaxe für < 7 Tage (n = 63)	Antibiotische Prophylaxe für 7 – 14 Tage (n = 96)	Antibiotische Prophylaxe für > 14 Tage (n = 198)	Chi-Quadrat (p-Wert)	Kaplan-Meier-Überlebenszeit-analyse mit Log-Rank-Test (p-Wert)
iGvHD					
J	20 (31,7)	25 (26,0)	66 (33,3)	0,445	0,507
N	43 (68,3)	71 (74,0)	132 (66,7)		
Grad der iGvHD					
Grad I	5 (26,3)	7 (28,0)	22 (32,8)	0,628	0,654
Grad II	6 (31,6)	5 (20,0)	19 (28,4)		0,985
Grad III	1 (5,3)	6 (24,0)	9 (13,4)		0,084
Grad IV	7 (36,8)	7 (28,0)	17 (25,4)		0,653
Fieber					
J	35 (55,6)	58 (60,4)	87 (43,9)	0,020	0,003
N	28 (44,4)	38 (39,6)	111 (56,1)		
<i>Clostridium difficile</i>					
J	10 (15,9)	14 (14,6)	15 (7,6)	0,075	0,033
N	53 (84,1)	82 (85,4)	183 (92,4)		
Überlebenszeit					
> 1 Jahr	38 (60,3)	65 (67,7)	133 (67,2)	0,562	0,416
< 1 Jahr	25 (39,7)	31 (32,3)	65 (32,8)		

4.7. Regressionsanalyse: Intestinale Graft-versus-Host-Erkrankung

4.7.1. Komplettes Cox-Modell

In der vorangegangenen Kaplan-Meier-Überlebenszeitsanalyse mit Log-Rank-Test konnten bei einem Wert von $p \leq 0,1$ folgende Risikofaktoren für die Entwicklung einer iGvHD zur anschließenden Regressionsanalyse identifiziert werden: der Behandlungszeitraum, das Alter der Patienten, das Protokoll der ersten Konditionierung, die Durchführung einer zweiten Konditionierung, die CMV-Prophylaxe, die antimykotische Prophylaxe, die Krankenhausaufenthaltsdauer, die TTE, das Auftreten und der Grad einer cGvHD, eine hGvHD, das Auftreten von Fieber, eine bestätigte nosokomiale Infektion, eine Infektion mit *Clostridium difficile*, eine CMV-Reaktivierung und ein Intensivaufenthalt (Tabelle 5 und 9). Die oben genannten Riskofaktoren fanden Einschluss in die Berechnung eines kompletten Cox-Modells, welches insgesamt einen signifikanten Zusammenhang der Variablen mit dem Auftreten einer iGvHD bestätigte (Komplettes Cox-Modell, $X^2 = 184,411$, $df = 20$, $p < 0,001$). In der Einzelbetrachtung stand der Behandlungszeitraum in einer signifikanten Beziehung zum Auftreten einer iGvHD (Cox-Regression, $W = 8,277$, $df = 1$, $p = 0,004$) (Tabelle 9). Patienten, die im Zeitraum zwischen Mai 2013 und Mai 2018 im Rahmen einer aSCT therapiert wurden, hatten ein um mehr als 50% erhöhtes Risiko für eine iGvHD-Diagnose ($HR = 1,520$, $CI = 1,143 - 2,022$) (Tabelle 9).

Kein signifikanter Zusammenhang mit der Entwicklung einer iGvHD konnte beim Patientenalter nachgewiesen werden (Cox-Regression, $W = 7,199$, $df = 3$, $p = 0,066$) (Tabelle 9). Allerdings hatten Patienten im Alter von 25 bis 40 Jahren ein signifikant höheres Risiko für eine iGvHD im Vergleich zu den unter 25-Jährigen (Cox-Regression, $W = 4,007$, $df = 1$, $p = 0,045$, $HR = 1,915$, $CI = 1,014 - 3,617$) (Tabelle 9). Gleichsam ohne signifikante Beziehung zur Entwicklung einer iGvHD zeigte sich das Protokoll der ersten Konditionierung sowie die Tatsache, ob Patienten eine zweite Chemotherapie erhielten (Protokoll der ersten Konditionierung: Cox-Regression, $W = 1,250$, $df = 1$, $p = 0,264$) (Zweite Chemotherapie erhalten: Cox-Regression, $W = 1,268$, $df = 1$, $p = 0,260$) (Tabelle 9). Auch die Durchführung einer CMV-Prophylaxe stand nicht signifikant im Zusammenhang mit Fällen einer iGvHD (Cox-Regression, $W = 0,622$, $df = 1$, $p = 0,430$) (Tabelle 9).

Signifikant mit einer iGvHD in Beziehung stehend zeigte sich hingegen die Durchführung einer antimykotischen Prophylaxe (Cox-Regression, $W = 4,310$, $df = 1$, $p = 0,038$) (Tabelle 9). Patienten, die eine Prophylaxe gegen Pilzinfektionen erhielten, hatten ein mehr als doppelt so hohes Risiko, an einer iGvHD zu erkranken ($HR = 2,097$, $CI = 1,042 - 4,218$) (Tabelle 9). Auch die Krankenhausaufenthaltsdauer hing mit dem Auftreten einer iGvHD signifikant zusammen (Cox-Regression, $W = 8,918$, $df = 3$, $p = 0,030$) (Tabelle 9). Allerdings ließ sich im Vergleich zu einem Krankenhausaufenthalt von weniger als 4 Wochen kein

signifikant höheres Risiko für eine iGvHD bei Patienten mit längerer Hospitalisierung nachweisen (4 – 6 Wochen: Cox-Regression, $W = 0,019$, $df = 1$, $p = 0,890$) (7 – 9 Wochen: Cox-Regression, $W = 0,246$, $df = 1$, $p = 0,620$) (> 9 Wochen: Cox-Regression, $W = 2,683$, $df = 1$, $p = 0,101$) (Tabelle 9). Hinweisend auf ein erhöhtes Risiko für eine iGvHD bei längerem Krankenhausaufenthalt war eine steigende HR bei Patienten mit sieben- bis neun- beziehungsweise mehr als neunwöchigem Krankenhausaufenthalt (7 – 9 Wochen: $HR = 1,209$, $CI = 0,571 - 2,557$) (> 9 Wochen: $HR = 1,908$, $CI = 0,881 - 4,134$) (Tabelle 9). Keine signifikante Beziehung ließ sich hingegen zwischen einer iGvHD und der TTE feststellen (Cox-Regression, $W = 1,166$, $df = 1$, $p = 0,280$) (Tabelle 9).

Andere Formen der GvHD standen im signifikanten Zusammenhang mit Fällen der iGvHD. So ließ sich sowohl für das Auftreten, als auch den Grad einer cGvHD Signifikanz nachweisen (cGvHD: Cox-Regression, $W = 22,239$, $df = 1$, $p < 0,001$) (Grad der cGvHD: Cox-Regression, $W = 24,921$, $df = 2$, $p < 0,001$) (Tabelle 9). Dabei hatten Patienten mit der Diagnose einer cGvHD eine mehr als doppelt so hohe Wahrscheinlichkeit dafür, auch an einer iGvHD zu leiden ($HR = 2,106$, $CI = 1,546 - 2,871$) (Tabelle 9). Das Risiko für eine iGvHD erhöhte sich signifikant mit dem Schweregrad der cGvHD. So hatten Patienten mit einer cGvHD ein mehr als 75% höheres Erkrankungsrisiko, welches sich für eine cGvHD Grad II – IV auf mehr als 120% steigerte (Grad I (topische Therapie): Cox-Regression, $W = 7,851$, $df = 1$, $p = 0,005$, $HR = 1,754$, $CI = 1,184 - 2,600$) (Grad II – IV (systemische Therapie): Cox-Regression, $W = 24,897$, $df = 1$, $p < 0,001$, $HR = 2,270$, $CI = 1,645 - 3,133$) (Tabelle 9). Auch eine hGvHD stand im signifikanten Zusammenhang mit einer iGvHD (Cox-Regression, $W = 16,982$, $df = 1$, $p < 0,001$) (Tabelle 9). Patienten, die an einer hGvHD litten, hatten ein ähnlich hohes Risiko für eine iGvHD wie diejenigen, die im Anschluss an die aSCT eine höhergradige cGvHD (Grad II – IV) entwickelten ($HR = 2,286$, $CI = 1,543 - 3,387$) (Tabelle 9).

Infektiologische Komplikationen im Behandlungsverlauf standen in Form von Fieber, einer Infektion mit *Clostridium difficile* und einer CMV-Reaktivierung in einer signifikanten Beziehung zu der Entwicklung einer iGvHD (Fieber: Cox-Regression, $W = 4,650$, $df = 1$, $p = 0,031$) (*Clostridium difficile*: Cox-Regression, $W = 11,210$, $df = 1$, $p = 0,001$) (CMV-Reaktivierung: Cox-Regression, $W = 4,075$, $df = 1$, $p = 0,044$) (Tabelle 7). Trat bei Patienten im Laufe der Therapie Fieber auf, erhöhte dies das Risiko für eine iGvHD um fast 40% ($HR = 1,383$, $CI = 1,030 - 1,858$) (Tabelle 9). Ein ähnlich erhöhtes Erkrankungsrisiko bestand bei Patienten mit CMV-Reaktivierung ($HR = 1,325$, $CI = 1,008 - 1,742$) (Tabelle 9). In Fällen, in denen Clostridien nachgewiesen werden konnten, lag die Wahrscheinlichkeit für eine iGvHD sogar um fast 80% höher ($HR = 1,799$, $CI = 1,276 - 2,537$) (Tabelle 9). Kein signifikanter Zusammenhang ließ sich hingegen zwischen einer iGvHD und einer bestätigten nosokomialen Infektion nachweisen (Cox-Regression, $W = 0,555$, $df = 1$, $p = 0,456$, $HR =$

1,138, CI = 0,810 – 1,598) (Tabelle 9). Für die Behandlung auf einer Intensivstation ließ sich ebenfalls kein signifikanter Zusammenhang mit dem Auftreten einer iGvHD dokumentieren (Cox-Regression, W = 1,979, df = 1, p = 0,160, HR = 1,295, CI = 0,903 – 1,855) (Tabelle 9).

4.7.2. Cox-Modell nach Rückwärtselimination

Um den Einfluss von nicht signifikanten Störvariablen auf das Regressionsmodell zu reduzieren, wurde eine schrittweise Rückwärtselimination ab einem Wert von $p \geq 0,1$ durchgeführt. Als nicht im Zusammenhang mit einer iGvHD stehend konnte das Protokoll der ersten Konditionierung, die Durchführung einer zweiten Konditionierung, die CMV-Prophylaxe, die TTE, eine bestätigte nosokomiale Infektion und ein Intensivaufenthalt eliminiert werden (Tabelle 9). Das daraufhin berechnete Modell zeigte einen signifikanten Zusammenhang der eingeschlossenen Risikofaktoren mit Fällen einer iGvHD (Cox-Modell nach Rückwärtselimination bei $p \geq 0,1$, $X^2 = 176,077$, df = 14, $p < 0,001$).

Eine signifikante Beziehung konnte zwischen dem Auftreten einer iGvHD und dem Behandlungszeitraum bei nahezu unveränderten Erkrankungswahrscheinlichkeiten bestätigt werden (Cox-Regression, W = 9,464, df = 1, p = 0,002) (Tabelle 9). Kein signifikanter Zusammenhang bestand hingegen zwischen dem Patientenalter und der Entwicklung einer iGvHD (Cox-Regression, W = 7,470, df = 3, p = 0,058) (Tabelle 9). Auch für Patienten im Alter 25 bis 40 Jahren war die die Beziehung zu einer iGvHD schwach insignifikant, sodass insgesamt die Ergebnisse aus dem kompletten Cox-Modell bestätigt werden konnten (Cox-Regression, W = 3,735, df = 1, p = 0,053, HR = 1,867, CI = 0,991 – 3,515) (Tabelle 9).

Die Durchführung einer antimykotischen Prophylaxe erwies sich weiterhin als signifikant im Zusammenhang stehend mit der Entwicklung einer iGvHD (Cox-Regression, W = 6,176, df = 1, p = 0,013) (Tabelle 9). Allerdings stellte sich eine auf fast 140% deutlich erhöhte Erkrankungswahrscheinlichkeit für Patienten mit antifungaler Prophylaxe im Vergleich zum kompletten Cox-Modell dar (HR = 2,368, CI = 1,200 – 4,673) (Tabelle 9).

Validieren ließ sich die insgesamt signifikante Beziehung zwischen der iGvHD und der Krankenhausaufenthaltsdauer (Cox-Regression, W = 14,364, df = 3, p = 0,002) (Tabelle 9). Ähnlich wie zuvor im kompletten Cox-Modell konnte nach Rückwärtselimination lediglich ein nicht signifikanter Hinweis auf ein steigendes Risiko für eine iGvHD bei Krankenhausaufenthaltsdauern von mehr als neun Wochen im Vergleich zu Hospitalisierungen von weniger als vier Wochen erbracht werden (> 9 Wochen: Cox-Regression, W = 2,630, df = 1, p = 0,105, HR = 1,853, CI = 0,879 – 3,905) (Tabelle 9).

Das Auftreten und der Ausprägungsgrad einer cGvHD sowie eine hGvHD zeigten sich, bei fast unveränderten Risikokonstellationen, weiterhin signifikant mit der iGvHD im Zusammenhang stehend (cGvHD: Cox-Regression, W = 21,312, df = 1, p < 0,001) (Grad der

cGvHD: Cox-Regression, $W = 24,386$, $df = 2$, $p < 0,001$) (hGvHD: Cox-Regression, $W = 16,810$, $df = 1$, $p < 0,001$) (Tabelle 9). Das Risiko einer iGvHD erhöhte sich wiederum signifikant mit dem Ausprägungsgrad der cGvHD (Grad I (topische Therapie): Cox-Regression, $W = 7,219$, $df = 1$, $p = 0,007$, $HR = 1,700$, $CI = 1,154 - 2,505$) (Grad II – IV (systemische Therapie): Cox-Regression, $W = 24,337$, $df = 1$, $p < 0,001$, $HR = 2,240$, $CI = 1,626 - 3,085$) (Tabelle 9).

Infektiologisch gesehen bestand jeweils eine signifikante Beziehung zwischen Fieber (Cox-Regression, $W = 8,655$, $df = 1$, $p = 0,003$), einer nachgewiesenen *Clostridium difficile* Erkrankung (Cox-Regression, $W = 11,449$, $df = 1$, $p = 0,001$) und einer CMV-Reaktivierung (Cox-Regression, $W = 4,864$, $df = 1$, $p = 0,027$) mit Fällen einer iGvHD (Tabelle 9). Dabei blieb das Erkrankungsrisiko für Patienten mit *Clostridium difficile* oder einer CMV-Reaktivierung nahezu gleich (Tabelle 9). Bei Patienten, die während ihrer Behandlung Fieber entwickelten, ließ sich jedoch eine Risikosteigerung auf fast 50% nachweisen ($HR = 1,478$, $CI = 1,139 - 1,917$) (Tabelle 9).

Tabelle 9: Regressionanalyse mit anschließender schrittweiser Rückwärtselimination zur Identifizierung von Risikofaktoren und deren Einfluss auf die Entwicklung einer iGvHD bei Stammzelltransplantationspatienten. Als mögliche Risikofaktoren galten Ergebnisse von $p \leq 0,1$ bei Kaplan-Meier-Schätzern mit Log-Rank-Test.

	Komplettes Cox-Modell			Cox-Modell nach Rückwärtselimination ($p \geq 0,1$)		
	HR	CI	p-Wert	HR	CI	p-Wert
Behandlungszeitraum 01/2007 – 04/2013 05/2013 – 05/2018	1,520	1,143 – 2,022	0,004	1,529	1,166 – 2,003	0,002
Alter < 25 Jahre 25 – 40 Jahre 41 – 60 Jahre > 60 Jahre			0,066 0,045 0,442 0,329			0,058 0,053 0,498 0,357
Protokoll der ersten Konditionierung Myeloablative Konditionierung RIC	0,836	0,612 – 1,144	0,264			

Zweite Konditionierung erhalten J N	1,282	0,832 – 1,975	0,260			
CMV-Prophylaxe J N	1,193	0,770 – 1,850	0,430			
Antimykotische Prophylaxe J N	2,097	1,042 – 4,218	0,038	2,368	1,200 – 4,673	0,013
Krankenhausaufenthaltsdauer < 4 Wochen 4 – 6 Wochen 7 – 9 Wochen > 9 Wochen			0,030			0,002
	1,053	0,507 – 2,184	0,890	1,005	0,448 – 2,073	0,988
	1,209	0,571 – 2,557	0,620	1,143	0,544 – 2,405	0,724
	1,908	0,881 – 4,134	0,101	1,853	0,879 – 3,905	0,105
TTE ≤ 14 Tage > 14 Tage	0,868	0,672 – 1,122	0,280			
cGvHD J N	2,106	1,546 – 2,871	< 0,001	2,058	1,515 – 2,795	< 0,001
Grad der cGvHD Grad I (topische Therapie) Grad II – IV (systemische Therapie)	1,754	1,184 – 2,600	0,005	1,700	1,154 – 2,505	0,007
	2,270	1,645 – 3,133	< 0,001	2,240	1,626 – 3,085	< 0,001
hGvHD J N	2,286	1,543 – 3,387	< 0,001	2,266	1,533 – 3,350	< 0,001
Infektiologische Komplikationen Fieber J N Bestätigte nosokomiale Infektion J N	1,383	1,030 – 1,858	0,031	1,478	1,139 – 1,917	0,003
	1,138	0,810 – 1,598	0,456			

<i>Clostridium difficile</i>						
J	1,799	1,276 – 2,537	0,001	1,800	1,280 – 2,529	0,001
N						
CMV-Reaktivierung						
J	1,325	1,008 – 1,742	0,044	1,356	1,034 – 1,778	0,027
N						
Intensivaufenthalt						
J	1,295	0,903 – 1,855	0,160			
N						

4.8. Regressionsanalyse: Ein-Jahres-Überleben

4.8.1. Komplettes Cox-Modell

In der vorangegangenen Kaplan-Meier-Überlebenszeitanalyse mit Log-Rank-Test konnten bei einem Wert von $p \leq 0,1$ mehrere Risikofaktoren für eine erhöhte Ein-Jahres-Mortalität zur nachfolgend durchgeführten Regressionsanalyse identifiziert werden. Diese waren: das Alter der Patienten, die Stammzell- und CMV-Kompatibilität, die Krankenhausaufenthaltsdauer, die TTE, das Auftreten und der Ausprägungsgrad einer iGvHD, der Grad einer cGvHD, eine hGvHD, das Auftreten von Fieber, eine bestätigte nosokomiale Infektion, eine CMV-Reaktivierung und ein Intensivaufenthalt (Tabelle 6 und 10). Die oben genannten Risikofaktoren fanden Einschluss in die Berechnung eines kompletten Cox-Modells. Diese standen insgesamt in einem signifikanten Zusammenhang mit einer erhöhten Mortalität innerhalb des ersten Behandlungsjahres (Komplettes Cox-Modell, $X^2 = 202,984$, $df = 20$, $p < 0,001$).

In der Einzelbetrachtung ließ sich eine signifikante Beziehung zwischen dem Alter der Patienten und einer verringerten Überlebenszeit ausmachen (Cox-Regression, $W = 20,298$, $df = 3$, $p < 0,001$) (Tabelle 10). Innerhalb der Altersgruppen stellte sich vergleichend zu Patienten unter 25 Jahren nur für Patienten über 60 Jahren ein signifikant erhöhtes Sterberisiko im ersten Jahr nach der aSCT dar (Cox-Regression, $W = 7,817$, $df = 1$, $p = 0,005$, $HR = 3,166$, $CI = 1,411 - 7,100$) (Tabelle 10). Hinweisend auf ein höheres Mortalitätsrisiko im Vergleich zu jüngeren Patienten war eine $HR = 1,828$ ($CI = 0,836 - 3,996$) bei Patienten im Alter von 41 bis 60 Jahren (Tabelle 10). Hier ließ sich jedoch keine Signifikanz feststellen (Cox-Modell, $W = 2,285$, $df = 1$, $p = 0,131$) (Tabelle 10). Ein weiterer signifikanter Zusammenhang bestand zwischen der Stammzellkompatibilität und dem Patientenüberleben (Cox-Regression, $W = 9,767$, $df = 1$, $p = 0,002$) (Tabelle 10). Es ließ sich zeigen, dass Patienten, die eine aSCT mit einem inkompatiblen Spender erhielten, ein mehr als 60% signifikant höheres Risiko hatten, im ersten Jahr zu versterben ($HR = 1,621$, $CI = 1,196 - 2,197$) (Tabelle 10). In keiner signifikanten Beziehung zum Ein-Jahres-Überleben stand hingegen die CMV-Kompatibilität zwischen Spender und Empfänger (Cox-Regression, $W = 2,404$, $df = 1$, $p = 0,121$) (Tabelle 10).

Die Betrachtung der Krankenhausaufenthaltsdauer konnte zwar auf einen Zusammenhang zwischen Hospitalisierungszeit und Mortalität im ersten Jahr hindeuten, allerdings fiel die Berechnung insgesamt schwach insignifikant aus (Cox-Regression, $W = 7,572$, $df = 3$, $p = 0,056$) (Tabelle 10). Hier zeigte sich für Patienten mit einem Krankenhausaufenthalt von vier bis sechs Wochen beziehungsweise länger als neun Wochen eine nicht signifikante Risikoreduktion im Vergleich zu Patienten, die kürzer als vier Wochen im Krankenhaus verbrachten (4 – 6 Wochen: Cox-Regression, $W = 3,513$, $df = 1$, $p = 0,061$, $HR = 0,544$, $CI =$

0,287 – 1,028) (> 9 Wochen: Cox-Regression, $W = 3,657$, $df = 1$, $p = 0,056$, $HR = 0,518$, $CI = 0,264 – 1,016$) (Tabelle 10). Eine signifikante Verringerung des Mortalitätsrisikos im ersten Therapiejahr um fast 60% ließ sich für Patienten mit einer Liegezeit von sieben bis neun Wochen gegenüber denjenigen, die weniger als vier Wochen im Krankenhaus verbrachten, feststellen (Cox-Regression, $W = 7,151$, $df = 1$, $p = 0,007$, $HR = 0,408$, $CI = 0,212 – 0,787$) (Tabelle 10). Die TTE war nicht signifikant mit der Überlebenszeit der Patienten verbunden (Cox-Regression, $W = 0,036$, $df = 1$, $p = 0,850$) (Tabelle 10).

Im Hinblick auf GvHDs war das Auftreten und der Grad einer iGvHD sowie eine hGvHD signifikant mit einem verkürzten Ein-Jahres-Überleben in Verbindung stehend (iGvHD: Cox-Regression, $W = 13,140$, $df = 1$, $p < 0,001$) (Grad der iGvHD: Cox-Regression, $W = 32,621$, $df = 4$, $p < 0,001$) (hGvHD: Cox-Regression, $W = 4,349$, $df = 1$, $p = 0,037$) (Tabelle 10). Patienten, die die Diagnose einer iGvHD erhielten, hatten ein um mehr als 70% signifikant erhöhtes Risiko innerhalb des ersten Jahres zu versterben ($HR = 1,733$, $CI = 1,287 – 2,333$) (Tabelle 10). In der Analyse der einzelnen Schweregrade der iGvHD zeigte sich lediglich bei sehr schwerer iGvHD (Grad IV) eine signifikant erhöhte Mortalitätswahrscheinlichkeit im ersten Jahr (Cox-Regression, $W = 30,999$, $df = 1$, $p < 0,001$) (Tabelle 10). Diese Patienten hatten im Vergleich zu Patienten ohne eine iGvHD eine dreifach höhere Wahrscheinlichkeit im ersten Jahr zu versterben ($HR = 3,081$, $CI = 2,073 – 4,579$) (Tabelle 10). Das Risiko, das erste Jahr nach einer aSCT nicht zu überleben, war bei einer drittgradigen iGvHD mit einer $HR = 1,695$ ($CI = 0,984 – 2,917$) knapp nicht signifikant erhöht (Cox-Regression, $W = 3,621$, $df = 1$, $p = 0,057$) (Tabelle 10). Ähnlich wie die Diagnose einer iGvHD bedeutete die Entwicklung einer hGvHD für die Patienten eine um fast 70% signifikant gesteigerte Mortalitätswahrscheinlichkeit im ersten Jahr nach Stammzelltransplantation ($HR = 1,687$, $CI = 1,032 – 2,758$) (Tabelle 10). Das Auftreten und der Schweregrad einer cGvHD stand in keinem signifikanten Zusammenhang mit der Überlebenszeit (Grad der cGvHD: Cox-Regression, $W = 1,836$, $df = 2$, $p = 0,399$) (Grad I (topische Therapie): Cox-Regression, $W = 0,946$, $df = 1$, $p = 0,331$) (Grad II – IV (systemische Therapie): Cox-Regression, $W = 0,168$, $df = 1$, $p = 0,682$) (Tabelle 10).

Traten bei Patienten während der Behandlung Komplikationen in Form einer Infektion auf, so stand nur eine Reaktivierung des CMV in einer signifikanten Beziehung zu einer erhöhten Mortalität im ersten Jahr (Cox-Regression, $W = 4,746$, $df = 1$, $p = 0,029$) (Tabelle 10). Im Falle einer CMV-Reaktivierung hatten aSCT-Patienten ein um mehr als 40% signifikant erhöhtes Risiko, bereits vor Ablauf von 365 Tagen zu versterben ($HR = 1,413$, $CI = 1,035 – 1,929$) (Tabelle 10). Zwischen dem Auftreten von Fieber (Cox-Regression, $W = 1,697$, $df = 1$, $p = 0,193$), der Bestätigung einer nosokomialen Infektion (Cox-Regression, $W = 0,029$, $df = 1$, $p = 0,864$) und einer verkürzten Überlebenszeit konnte jeweils kein signifikanter Zusammenhang nachgewiesen werden (Tabelle 10). Eine weitere signifikante Assoziation

bestand zwischen einem Intensivaufenthalt und dem Ein-Jahres-Überleben (Cox-Regression, $W = 59,304$, $df = 1$, $p < 0,001$, $HR = 3,995$, $CI = 2,808 - 5,683$) (Tabelle 10). Patienten in intensivmedizinischer Behandlung hatten ein fast vierfach erhöhtes Sterberisiko im ersten Therapiejahr (Tabelle 10).

4.8.2. Cox-Modell nach Rückwärtselimination

Um den Einfluss von nicht signifikanten Störvariablen auf das Regressionsmodell zu reduzieren, wurde eine schrittweise Rückwärtselimination ab einem Wert von $p \geq 0,1$ durchgeführt. Dabei konnten folgende Risikofaktoren als nicht signifikant zusammenhängend mit einem verkürzten Ein-Jahres-Überleben entfernt werden: die CMV-Kompatibilität, die Krankenhausaufenthaltsdauer, die TTE, der Ausprägungsgrad einer cGvHD, das Auftreten von Fieber sowie eine bestätigte nosokomiale Infektionen (Tabelle 10). Das daraufhin berechnete Regressionsmodell zeigte insgesamt eine signifikante Beziehung zwischen den ausgewählten Risikofaktoren und einer verkürzten Überlebenszeit (Cox-Modell nach Rückwärtselimination bei $p \geq 0,1$, $X^2 = 190,667$, $df = 11$, $p < 0,001$).

Weiterhin signifikant im Zusammenhang mit einem verringerten Ein-Jahres-Überleben stehend erwies sich insgesamt das Patientenalter (Cox-Regression, $W = 17,188$, $df = 3$, $p = 0,001$) (Tabelle 10). Dabei reduzierte sich das Sterberisiko im ersten Jahr für Patienten über 60 Jahren im Vergleich zu Patienten unter 25 Jahren auf deutlich unter das Dreifache, blieb aber signifikant (Cox-Regression, $W = 6,352$, $df = 1$, $p = 0,012$, $HR = 2,770$, $CI = 1,254 - 6,118$) (Tabelle 10). Die vorher gezeigte signifikante Beziehung zwischen der Stammzellspenderkompatibilität und dem Ein-Jahres-Überleben bestätigte sich auch nach Rückwärtselimination (Cox-Regression, $W = 13,125$, $df = 1$, $p < 0,001$) (Tabelle 10). Das Risiko, innerhalb des ersten Jahres nach einer aSCT zu versterben, steigerte sich für Patienten mit inkompatiblen Stammzellspender signifikant um mehr als 10% auf über 70% ($HR = 1,729$, $CI = 1,286 - 2,324$) (Tabelle 10).

Bei einer iGvHD und einer hGvHD konnte weiterhin ein signifikanter Zusammenhang mit einer erhöhten Mortalität im ersten Jahr nach der aSCT aufgezeigt werden (iGvHD: Cox-Regression, $W = 14,331$, $df = 1$, $p < 0,001$) (hGvHD: Cox-Regression, $W = 4,321$, $p = 0,038$) (Tabelle 10). Dabei blieb das Risiko, nicht länger als ein Jahr nach der aSCT zu überleben, für beide Formen der GvHD vergleichbar zu den Ergebnissen aus dem kompletten Cox-Modell (Tabelle 10). Ebenfalls signifikanten Einfluss auf das Ein-Jahres-Überleben hatte insgesamt der Schweregrad der iGvHD (Cox-Regression, $W = 36,315$, $df = 4$, $p < 0,001$) (Tabelle 10). Hierbei bestätigte sich die zuvor gezeigte signifikant erhöhte Mortalitätswahrscheinlichkeit bei viertgradiger iGvHD gegenüber Patienten ohne eine iGvHD-Diagnose (Cox-Regression, $W = 34,418$, $df = 1$, $p < 0,001$, $HR = 3,174$, $CI = 2,158 - 4,668$)

(Tabelle 10). Zusätzlich konnte ein signifikant erhöhtes Risiko für drittgradig an einer iGvHD Erkrankte gegenüber nicht Erkrankten nachgewiesen werden (Cox-Regression, $W = 4,430$, $df = 1$, $p = 0,035$, $HR = 1,777$, $CI = 1,040 - 3,037$) (Tabelle 10).

Im Hinblick auf Infektionserkrankungen war lediglich die CMV-Reaktivierung signifikant mit der Überlebenszeit verbunden (Cox-Regression, $W = 7,962$, $df = 1$, $p = 0,005$) (Tabelle 10). Dabei zeigte sich eine signifikante und gegenüber dem vorangegangenen Rechnungsschritt um mehr als 10% gesteigerte Mortalitätswahrscheinlichkeit innerhalb des ersten Jahres bei Patienten mit Virusreaktivierung ($HR = 1,522$, $CI = 1,137 - 2,038$) (Tabelle 10). Weiterhin stark signifikant im Zusammenhang mit dem Ein-Jahres-Überleben stehend war ein Intensivaufenthalt während der Behandlung (Cox-Regression, $W = 75,271$, $df = 1$, $p < 0,001$) (Tabelle 10). Dabei blieb das Sterberisiko für Patienten mit intensivmedizinischer Behandlung signifikant und im Vergleich zur Voranalyse annähernd gleichbleibend erhöht, während das CI schmaler ausfiel ($HR = 3,817$, $CI = 2,820 - 5,165$) (Tabelle 10).

Tabelle 10: Regressionanalyse mit anschließender schrittweiser Rückwärtselimination zur Identifizierung von Risikofaktoren und deren Einfluss auf die Überlebenszeit von Stammzelltransplantationspatienten. Als mögliche Risikofaktoren galten Ergebnisse von $p \leq 0,1$ bei Kaplan-Meier-Schätzern mit Log-Rank-Test.

	Komplettes Cox-Modell			Cox-Modell nach Rückwärtselimination ($p \geq 0,1$)		
	HR	CI	p-Wert	HR	CI	p-Wert
Alter			< 0,001			0,001
< 25 Jahre						
25 – 40 Jahre	1,199	0,512 – 2,806	0,676	1,140	0,489 – 2,657	0,761
41 – 60 Jahre	1,828	0,836 – 3,996	0,131	1,755	0,811 – 3,801	0,153
> 60 Jahre	3,166	1,411 – 7,100	0,005	2,770	1,254 – 6,118	0,012
Stammzellspender						
Kompatibilität (MRD, MUD, eineiig)						
Inkompatibilität (MMRD, MMUD)	1,621	1,196 – 2,197	0,002	1,729	1,286 – 2,324	< 0,001
CMV-Kompatibilität						
J						
N	1,277	0,938 – 1,739	0,121			

Krankenhausaufenthaltsdauer			0,056			
< 4 Wochen						
4 – 6 Wochen	0,544	0,287 – 1,028	0,061			
7 – 9 Wochen	0,408	0,212 – 0,787	0,007			
> 9 Wochen	0,518	0,264 – 1,016	0,056			
TTE						
≤ 14 Tage						
> 14 Tage	0,972	0,723 – 1,306	0,850			
iGvHD						
J	1,733	1,287 – 2,333	< 0,001	1,766	1,316 – 2,371	< 0,001
N						
Grad der iGvHD			< 0,001			< 0,001
Grad I	1,374	0,894 – 2,112	0,148	1,327	0,868 – 2,030	0,192
Grad II	1,151	0,695 – 1,907	0,585	1,193	0,724 – 1,964	0,489
Grad III	1,695	0,984 – 2,917	0,057	1,777	1,040 – 3,037	0,035
Grad IV	3,081	2,073 – 4,579	< 0,001	3,174	2,158 – 4,668	< 0,001
Grad der cGvHD			0,399			
Grad I (topische Therapie)	0,811	0,532 – 1,236	0,331			
Grad II – IV (systemische Therapie)	1,069	0,776 – 1,472	0,682			
hGvHD						
J	1,687	1,032 – 2,758	0,037	1,664	1,030 – 2,690	0,038
N						
Infektiologische Komplikationen						
Fieber						
J	1,255	0,892 – 1,765	0,193			
N						
Bestätigte nosokomiale Infektion						
J	1,034	0,705 – 1,515	0,864			
N						
CMV-Reaktivierung						
J	1,413	1,035 – 1,929	0,029	1,522	1,137 – 2,038	0,005
N						
Intensivaufenthalt						
J	3,995	2,808 – 5,683	< 0,001	3,817	2,820 – 5,165	< 0,001
N						

4.9. Regressionsanalyse: Antibiotische Prophylaxe

4.9.1. Durchführung einer antibiotischen Prophylaxe

In der vorangegangenen Kaplan-Meier-Überlebenszeitanalyse mit Log-Rank-Test wurden bei einem Wert von $p \leq 0,1$ die folgenden Variablen mit der Durchführung einer antibiotischen Prophylaxe assoziiert: Eine viertgradige iGvHD und eine Infektion mit *Clostridium difficile*. Um den Einfluss der antibiotischen Prophylaxe auf die genannten Parameter zu analysieren, wurde eine Regressionsanalyse durchgeführt. Hierbei zeigte sich kein signifikanter Zusammenhang zwischen prophylaktischer Antibiotikagaben und einer viertgradigen iGvHD (Cox-Regression, $W = 0,804$, $df = 1$, $p = 0,370$) (Tabelle 11). Eine signifikante Beziehung konnte jedoch zwischen einer antibiotischen Prophylaxe und einer Infektion mit Clostridien ausgemacht werden (Cox-Regression, $W = 4,184$, $df = 1$, $p = 0,041$) (Tabelle 11). Dabei reduzierten Antibiotika die Infektionswahrscheinlichkeit mit *Clostridium difficile* signifikant um rund 35% ($HR = 0,651$, $CI = 0,432 - 0,982$) (Tabelle 11).

Tabelle 11: Regressionsanalyse zur Identifizierung des Einflusses einer antibiotischen Prophylaxe auf die Entwicklung einer viertgradigen iGvHD und einer Infektion mit *Clostridium difficile*. Als Endpunktvariablen galten Ergebnisse mit einem Wert von $p \leq 0,1$ bei Kaplan-Meier-Schätzern mit Log-Rank-Test.

	HR	CI	p-Wert
Grad der iGvHD (Grad IV)			
Antibiotische Prophylaxe			
J	1,267	0,755 – 2,125	0,370
N			
<i>Clostridium difficile</i>			
Antibiotische Prophylaxe			
J	0,651	0,432 – 0,982	0,041
N			

4.9.2. Dauer einer antibiotischen Prophylaxe

Die vorab durchgeführte Kaplan-Meier-Überlebenszeitanalyse mit Log-Rank-Test zeigte bei Werten von $p \leq 0,1$ eine Assoziation der Prophylaxedauer mit einer drittgradigen iGvHD, dem Auftreten von Fieber und der Infektion mit *Clostridium difficile*. Zur Untersuchung des Einflusses der Dauer der Antibiotikaprophylaxe auf die genannten Variablen, wurde die

Berechnung einer Regression vorgenommen.

In der Gesamtbetrachtung und bei Analyse der einzelnen Zeitintervalle zeigte sich keine signifikante Beziehung zwischen der Dauer einer antibiotischen Prophylaxe und einer drittgradigen iGvHD (Cox-Regression, $W = 0,945$, $df = 3$, $p = 0,815$) (Tabelle 12). Dem gegenüber stand die Entwicklung von Fieber insgesamt mit der Länge einer Antibiotikaprophylaxe signifikant in Beziehung (Cox-Regression, $W = 11,070$, $df = 3$, $p = 0,011$) (Tabelle 12). Einzeln betrachtet stand jedes einzelne Prophylaxeintervall signifikant in Zusammenhang mit dem Auftreten von Fieber nach der aSCT (< 7 Tage: Cox-Regression, $W = 6,077$, $df = 1$, $p = 0,014$) (7 – 14 Tage: Cox-Regression, $W = 3,947$, $df = 1$, $p = 0,047$) (> 14 Tage: Cox-Regression, $W = 10,220$, $df = 1$, $p = 0,001$) (Tabelle 12). Dabei erhöhte sich das Fiebrisiko für Patienten mit Antibiotikaprophylaxe gegenüber Patienten ohne Antibiose mit steigender Prophylaxedauer von fast 50%, über rund 70% auf über 100% (< 7 Tage: HR = 1,468, CI = 1,082 – 1,993) (7 – 14 Tage: HR = 1,671, CI = 1,007 – 2,773) (> 14 Tage: HR = 2,043, CI = 1,318 – 3,166) (Tabelle 12).

Ein signifikanter Gesamtzusammenhang konnte zwischen der Dauer der Antibiotikaprophylaxe und dem Nachweis von *Clostridium difficile* ausgemacht werden (Cox-Regression, $W = 8,634$, $df = 3$, $p = 0,035$) (Tabelle 12). In der Einzelbetrachtung zeigte sich jedoch nur eine Antibiotikagabe von kürzer als sieben Tagen signifikant in Beziehung mit einer Clostridienerkrankung stehend (Cox-Regression, $W = 7,076$, $df = 1$, $p = 0,008$) (Tabelle 12). Hier zeigte sich eine fast dreifache Risikoerhöhung für Patienten sich mit Clostridien zu infizieren (HR = 2,857, CI = 1,318 – 6,192) (Tabelle 12). Bei längerer antibiotischer Prophylaxe von sieben bis 14 beziehungsweise mehr als 14 Tagen ergab sich lediglich ein nicht signifikanter Hinweis auf ein erhöhtes Infektionsrisiko mit *Clostridium difficile* (7 – 14 Tage: Cox-Regression, $W = 0,055$, $df = 1$, $p = 0,815$, HR = 1,207, CI = 0,250 – 5,813) (> 14 Tage: Cox-Regression, $W = 1,521$, $df = 1$, $p = 0,217$, HR = 1,987, CI = 0,677 – 5,915) (Tabelle 12).

Tabelle 12: Regressionsanalyse zur Identifizierung des Einflusses der Dauer einer antibiotischen Prophylaxe auf die Entwicklung einer drittgradigen iGvHD, dem Auftreten von Fieber und einer Infektion mit *Clostridium difficile*. Als Endpunktvariablen galten Ergebnisse mit einem Wert von $p \leq 0,1$ bei Kaplan-Meier-Schätzern mit Log-Rank-Test.

	HR	CI	p-Wert
Grad der iGvHD (Grad III)			
Dauer der antibiotischen Prophylaxe			0,815
< 7 Tage	1,325	0,514 – 3,416	0,561
7 – 14 Tage	0,728	0,085 – 6,234	0,772
> 14 Tage	1,675	0,450 – 6,237	0,442
Fieber			
Dauer der antibiotischen Prophylaxe			0,011
< 7 Tage	1,468	1,082 – 1,993	0,014
7 – 14 Tage	1,671	1,007 – 2,773	0,047
> 14 Tage	2,043	1,318 – 3,166	0,001
<i>Clostridium difficile</i>			
Dauer der antibiotischen Prophylaxe			0,035
< 7 Tage	2,857	1,318 – 6,192	0,008
7 – 14 Tage	1,207	0,250 – 5,813	0,815
> 14 Tage	1,987	0,667 – 5,915	0,217

5. Diskussion

In der vorliegenden Studie wurden Daten von 870 Patienten, die im Zeitraum zwischen Januar 2007 und Mai 2018 aufgrund einer hämatologischen beziehungsweise hämatoonkologischen Erkrankung eine aSCT am Universitätsklinikum Köln erhielten, statistisch ausgewertet und die Risikofaktoren für das Auftreten einer iGvHD und ein verkürztes Ein-Jahres-Überleben ermittelt. Darüber hinaus wurde der Einfluss einer Antibiotikaprophylaxe auf die Entwicklung und Ausprägung einer iGvHD, das Auftreten von Fieber, die Infektion mit *Clostridium difficile* und das Ein-Jahres-Überleben untersucht. Im Folgenden werden die wichtigsten Erkenntnisse der Studienanalyse zusammengefasst und vor dem Hintergrund des aktuellen wissenschaftlichen Stands beleuchtet. Es erfolgt außerdem ein Hinweis auf mögliche Limitierungen sowie eine abschließende Bewertung der vorliegenden Studie.

5.1. Risikofaktoren für die Entwicklung einer intestinalen Graft-versus-Host-Erkrankung

Die Regressionsanalyse der Risikofaktoren für die Entwicklung einer iGvHD zeigte für Patienten im Behandlungszeitraum von Mai 2013 bis Mai 2018 eine zum Vergleichszeitraum zwischen Januar 2007 und April 2013 um mehr als 50% signifikant erhöhte Erkrankungswahrscheinlichkeit (Komplettes Cox-Modell: $p = 0,004$; Cox-Modell nach Rückwärtselimination: $p = 0,002$) (Tabelle 9). Im Zeitraum von Januar 2007 bis April 2013 wurden am Universitätsklinikum Köln regelhaft Fluorchinolone zur antibiotischen Prophylaxe während der Neutropenie nach einer aSCT eingesetzt. Diese Praxis wurde ab dem zweiten Quartal 2013 ausgesetzt, sodass Patienten, die zwischen Mai 2013 und Mai 2018 transplantiert wurden, nicht mehr standardmäßig Fluorchinolone zur Prophylaxe erhielten. Hintergrund der Maßnahme war die anhaltende Kontroverse über den Einsatz der Fluorchinolonprophylaxe bei weiterhin nicht bestätigtem Vorteil für das Gesamtüberleben⁴². Gleichzeitig besteht die Sorge vor einer verstärkten Resistenzinduktion bei regelhaftem Fluorchinoloneinsatz^{35,42}. Darüber hinaus werden breit wirksame Antibiotika immer wieder mit Clostridieninfektionen in Verbindung gebracht⁴⁷. Daneben mehren sich die Hinweise auf einen negativen Einfluss von Fluorchinolonantibiotika auf das intestinale Mikrobiom^{71,75}. Aktuell wird empfohlen, die Entscheidung zur Fluorchinolonprophylaxe bei aSCT-Patienten anhand des lokalen Resistenzvorkommens und der Risikokonstellation des Patienten zu fällen^{36,41}. In der vorliegenden Studie konnte gezeigt werden, dass die antibiotische Prophylaxe nicht signifikant mit der Entwicklung einer iGvHD assoziiert ist ($p = 0,232$) (Tabelle 5 und Grafik 10). Das beschriebene erhöhte Risiko für eine iGvHD ist darum am ehesten nicht auf eine Änderung der antibiotischen Prophylaxestrategie zurückzuführen,

sondern liegt wahrscheinlich an einer verbesserten GvHD-Diagnostik, unter anderem mit regelhafter bioptischer Befundsicherung.

Das Patientenalter blieb als möglicher Risikofaktor für eine iGvHD in der Regressionsanalyse nicht signifikant (Komplettes Cox-Modell: $p = 0,066$; Cox-Modell nach Rückwärtselimination: $p = 0,058$) (Tabelle 9). Es fiel jedoch ein annähernd doppelt so hohes Risiko für eine iGvHD in der Altersgruppe der 25- bis 40-Jährigen im Vergleich zu Patienten, die jünger als 25 Jahre alt waren, auf (Komplettes Cox-Modell: $p = 0,045$; Cox-Modell nach Rückwärtselimination: $p = 0,053$) (Tabelle 9). Myeloablative Konditionierungsprotokolle stehen aufgrund der hohen therapieassoziierten Toxizität vor allem jungen, nicht vorerkrankten Patienten zur Verfügung ^{1,2}. Gelingt über die Konditionierung eine ausreichende Verringerung der Tumorlast, kann dies einem Krankheitsrückfall vorbeugen ³. Gleichzeitig schädigen insbesondere intensive, myeloablative Regime die intestinale Schleimhaut und begünstigen so das Auftreten einer GvHD ^{18,23}. Die Entwicklung von RIC ermöglicht den Einsatz der aSCT auch bei älteren, multimorbiden Patienten ^{1,12}. Eine Reduktion der Konditionierungsintensität verringert darüber hinaus den Gewebeschaden und damit die Gefahr der Entwicklung einer GvHD ^{10,23}. So konnte gezeigt werden, dass der Einsatz einer RIC sowohl das Risiko für eine iGvHD als auch ein Versterben im ersten Therapiejahr senkt ⁸⁶. Die altersorientierte Wahl des Konditionierungsprotokolls könnte somit einen Einfluss auf das Risiko für eine iGvHD haben. Auf der anderen Seite konnte in dieser Studie kein positiver Effekt der RIC bestätigt werden ($p = 0,264$) (Tabelle 9). Auch erhöhte sich das Risiko für eine iGvHD bei Patienten mit einem zweiten Konditionierungszyklus nicht signifikant, obwohl von einem verstärkten Schleimhautschaden durch die abermalige Anwendung von Chemotherapeutika auszugehen wäre ($p = 0,260$) (Tabelle 9).

Ein um mehr als das Zweifache erhöhtes Risiko für eine iGvHD konnte bei Patienten mit antimykotischer Prophylaxe beobachtet werden (Komplettes Cox-Modell: $p = 0,038$; Cox-Modell nach Rückwärtselimination: $p = 0,013$) (Tabelle 9). Die prophylaktische Gabe von Antimykotika wurde bis dato nicht als eigenständiger Risikofaktor für eine iGvHD im Therapieverlauf beschrieben. Bakterien machen den Großteil des intestinalen Mikrobioms aus ⁶⁷. So fokussieren sich aktuelle Publikationen auf deren Einfluss auf die Entwicklung von GvHDs ^{80,87}. Neben Bakterien setzt sich die natürliche Darmflora allerdings auch aus anderen Organismen zusammen. So beherbergt der Gastrointestinaltrakt auch residente Pilzgemeinschaften ⁶⁷. Denkbar ist, dass diese neben Bakterien eine wichtige Rolle in der Darmimmunhomöostase spielen, welche durch pharmakologische Disruption in ihrem Gleichgewicht gestört wird, sodass die Entwicklung einer iGvHD begünstigt wird. Auch ein medikamentenassoziiertes, schädigender Einfluss auf die Darmschleimhaut erscheint möglich, da für gängige, prophylaktisch verwendete Antimykotika gastrointestinale Nebenwirkungen bis hin zum Therapieabbruch beschrieben sind ^{46,88}. Eine spezifische

Analyse des Einflusses einzelner Antimykotika auf Pilzgemeinschaften des Darms sowie die Rolle von Pilzen als Teil der intestinalen Mikroflora könnte Aufschluss über deren Bedeutung in der Entwicklung der iGvHD geben. Auch die genaue Beleuchtung des Nebenwirkungsprofils von antimykotischen Präparaten, besonders im Hinblick auf die Art der möglichen Schleimhautschädigung, könnte die beobachtete Beziehung mit der iGvHD erklären.

Die Krankenhausaufenthaltsdauer konnte als Risikofaktor für eine iGvHD in der Regressionsanalyse identifiziert werden (Komplettes Cox-Modell: $p = 0,030$; Cox-Modell nach Rückwärtselimination: $p = 0,002$) (Tabelle 9). Eine GvHD nimmt in vielen Fällen einen therapierefraktären Verlauf^{22,30}. Vermutet wird, dass dies an der Zerstörung von Stamm- und Panethzellen in der Darmschleimhaut liegen könnte²⁹. Eine längere Hospitalisierungsdauer bei Patienten mit einer iGvHD ist wahrscheinlich Ausdruck für die iGvHD notwendig werdende langwierige und komplexe Therapie, ohne selbst ursächlich für deren Auftreten zu sein. In einer anderen aktuellen Studie konnte kein Zusammenhang zwischen der Krankenhausaufenthaltsdauer und einer iGvHD festgestellt werden⁸⁶.

Das Auftreten der ersten Symptome einer GvHD fällt häufig mit dem Transplantatanwachsen zusammen^{10,21}. In der Phase der Immunregeneration nach Anwachsen des Stammzelltransplantats ist das Risiko einer GvHD am größten⁶⁸. Außerdem kann eine frühe Rekonstitution des Immunsystems mit T-Zell-Aktivierung das Auftreten einer GvHD begünstigen⁸⁹. Eine vor diesem Hintergrund zu vermutende signifikant erhöhte Wahrscheinlichkeit für eine iGvHD bei kurzer TTE ließ sich jedoch nicht bestätigen (Cox-Regression: $p = 0,280$) (Tabelle 9).

Die häufigsten Manifestationsorte für eine akute GvHD sind die Haut, der Darm und die Leber^{18,20}. Da es sich um eine systemische Reaktion handelt, ist oftmals nicht nur ein einzelnes, sondern mehrere der genannten Organsysteme gleichzeitig betroffen^{18,23,30}. Dabei wird eine cGvHD meist zuerst klinisch apparent und ist im Verlauf vielfach mit einer iGvHD vergesellschaftet^{13,21}. Dass verschiedene Formen der GvHD miteinander in Verbindung stehen, konnte auch in der vorliegenden Arbeit dargelegt werden. So wies die Regressionsanalyse sowohl die cGvHD als auch die hGvHD als hochsignifikante Risikofaktoren für eine iGvHD aus (Komplettes Cox-Modell und nach Rückwärtselimination (cGvHD): $p < 0,001$; Komplettes Cox-Modell und nach Rückwärtselimination (hGvHD): $p < 0,001$) (Tabelle 9). Dabei erhöhte die Diagnose einer cGvHD beziehungsweise einer hGvHD das Risiko für Patienten, gleichzeitig an einer iGvHD zu leiden oder diese zu entwickeln, um mehr als das Zweifache (Tabelle 9). Da die GvHD in Pathogenese und Verlauf einem sich selbst verstärkenden Kreislauf mit zunehmender Aktivierung von Effektorzellen und damit einhergehender Krankheitschwere folgt²³, erscheint es folgerichtig, dass eine höhergradige cGvHD das Risiko für eine iGvHD stärker ansteigen lassen (Komplettes Cox-Modell und nach

Rückwärtselimination: $p < 0,001$) als niedriggradige Formen (Komplettes Cox-Modell: $p = 0,005$; Cox-Modell nach Rückwärtselimination: $p = 0,007$) (Tabelle 9).

Im aktuell postulierten Pathogenesemodell der GvHD spielt die nach Konditionierungsinduzierter Mukositis auftretende Translokation von Darmbakterien und bakterieller Bestandteile in tiefere Schleimhautschichten mit anschließender Zytokinausschüttung und Aktivierung von T-Zellen eine zentrale Rolle^{16,27}. Treten Bakterien durch die Darmschleimhaut in den Blutkreislauf über, kann dies zu einer Bakteriämie führen⁴⁰. Gerade Gram-negative Bakterien sind häufig Auslöser von Blutstrominfektionen bei iGvHD-Patienten und mit einer erhöhten Mortalität verbunden^{13,29}. Die von der iGvHD verursachte, zunehmende Zerstörung der Epithelzellbarriere mit Verlust der protektiven Mukusschicht sorgt dafür, dass die Wahrscheinlichkeit für eine nicht mehr effektive Begrenzung von Bakterien auf das intestinale Lumen steigt und sich infolgedessen die Infektionsgefahr erhöht^{18,74,78}. Infektionen wiederum können über den ausgelösten Gewebeschaden das Auftreten einer GvHD begünstigen^{11,20}. Aufgrund der krankheits- und behandlungsbedingten Abschwächung der Entzündungssymptomatik tritt bei neutropenischen Patienten häufig Fieber als alleiniges Infektionszeichen auf^{34,36}. Gleichzeitig kann auch das Auftreten einer GvHD als Ausdruck der Entzündung mit Fieber verbunden sein²⁴. Vor dem Hintergrund der engen Beziehung zwischen GvHDs und Infektionen in Bezug auf Pathogenese und Verlauf ist die signifikante Risikoerhöhung für eine iGvHD bei Patienten mit Fieberentwicklung im Behandlungsverlauf zu sehen (Komplettes Cox-Modell: $p = 0,031$; Cox-Modell nach Rückwärtselimination: $p = 0,003$) (Tabelle 9). Dem gegenüber konnte eine nosokomiale Infektion nicht als signifikanter Risikofaktor für eine iGvHD bestätigt werden ($p = 0,456$) (Tabelle 9).

Eine Infektion mit *Clostridium difficile* wurde als unabhängiger, signifikanter Risikofaktor für eine iGvHD ausgemacht (Komplettes Cox-Modell und nach Rückwärtselimination: $p = 0,001$) (Tabelle 9). Die Prävalenz einer Kolonisation mit *Clostridium difficile* bei Stammzelltransplantationspatienten beträgt schätzungsweise rund 10 bis 40%^{53,90}. Durch den Einsatz von Konditionierungstherapeutika und Antibiotika kann es im Laufe der Behandlung zu einer Störung der Darmflora mit Verlust der Kolonisationsresistenz kommen, sodass sich Clostridien ausbreiten^{54,55}. Eine intestinale Dysbiose spielt nicht nur bei der Infektion mit *Clostridium difficile* eine zentrale Rolle, sondern ist gleichzeitig auch Ursache und Wirkung einer iGvHD^{25,29,87}. Es ist darum nicht verwunderlich, dass auch in anderen Studien eine Risikoerhöhung für eine iGvHD bei dem Nachweis von *Clostridium difficile* dokumentiert werden konnte^{47,48,52}.

Ein gegenseitiger Zusammenhang wird auch zwischen CMV-Infektionen und einer GvHD vermutet⁶³. Kommt es zu einer GvHD, führt diese zusammen mit der notwendigen Therapie zu einer Immunsuppression^{17,18,30}. Die gegen die GvHD primär eingesetzten Glukokortikoide

hemmen die Lymphozytenfunktion und sorgen für eine erhöhte Virusanfälligkeit^{10,35}. Insgesamt steigt damit das Risiko für eine CMV-Reaktivierung bei Auftreten einer GvHD^{60,61,91}. Gleichzeitig wird angenommen, dass die Virusreplikation zu einer Immunaktivierung führt, die die Entwicklung einer GvHD befördern könnte⁶². So konnte im Mausmodell eine Zunahme an CD4-positiven Zellen, Interferonen und Tumornekrosefaktoren zusammen mit histologischen Zeichen einer GvHD im Anschluss an eine CMV-Reaktivierung nachgewiesen werden, und zwar bevor es zu einer klinischen CMV-Manifestation kam⁶³. In der Regressionsanalyse konnte die CMV-Reaktivierung als unabhängiger, signifikanter Risikofaktor für eine iGvHD ermittelt werden (Komplettes Cox-Modell: $p = 0,044$; Cox-Modell nach Rückwärtselimination: $p = 0,027$) (Tabelle 9). Da dabei der Darm am häufigsten angegriffen wird⁹¹, ist eine zusätzliche Verstärkung der iGvHD-Symptomatik wahrscheinlich. Eine CMV-Prophylaxe erwies sich in diesem Zusammenhang als nicht protektiv in der Verhinderung einer iGvHD ($p = 0,430$) (Tabelle 9). Der oben erwähnte, sich gegenseitig beeinflussende Zusammenhang zwischen GvHDs und CMV-Erkrankungen lässt sich damit mutmaßlich am effektivsten mit einer CMV-negativen Spender-Empfänger-Kombination vorbeugen, da dies mit dem geringsten Risiko für eine CMV-Infektion beziehungsweise -Reaktivierung vergesellschaftet ist^{60,62}.

Ein Zusammenhang zwischen der potentiell lebensbedrohlichen iGvHD^{7,18} und einer Intensivbehandlung konnte nicht gezeigt werden ($p = 0,160$) (Tabelle 9). Da eine Erfassung des Aufnahmegrunds auf eine Intensivstation nach durchgeführter aSCT nicht erfasst wurde, kann angenommen werden, dass andere schwerwiegende, beispielsweise infektionsbedingte, Komplikationen eine Intensivbehandlung im Anschluss an die aSCT notwendig machten.

5.2. Risikofaktoren für ein reduziertes Ein-Jahres-Überleben

In der Regressionsanalyse wurden insgesamt sieben eigenständige Risikofaktoren für ein reduziertes Ein-Jahres-Überleben identifiziert. So stand das Patientenalter in einem signifikanten Zusammenhang mit einem früheren Versterben nach der aSCT (Komplettes Cox-Modell: $p < 0,001$; Cox-Modell nach Rückwärtselimination: $p = 0,001$) (Tabelle 10). Patienten im Alter von über 60 Jahren hatten ein um das fast Dreifache erhöhte Sterberisiko innerhalb des ersten Jahres (Tabelle 10). Auch aktuelle Publikationen weisen das Alter der Patienten als einen Risikofaktor für einen früheren letalen Therapieausgang nach einer aSCT aus^{79,86}. Mit steigendem Alter sinkt die Resilienz, vor allem gegenüber myeloablativen Konditionierungsprotokollen, bei gleichzeitig steigender Wahrscheinlichkeit, an zusätzlichen Vorerkrankungen zu leiden^{1,12}. Vorhandene Komorbiditäten wiederum können als Risikofaktor für Infektionen angesehen werden³⁶. Die verringerte Toleranz gegenüber

intensiven, myeloablativen Konditionierungen führt dazu, dass mit Protokollen mit reduzierter antineoplastischer Aktivität behandelt werden muss^{1,12}. Bei nicht ausreichender Verringerung der neoplastischen Zellen und/oder nicht ausreichendem GvL-Effekt, beispielsweise verursacht durch Prophylaxe und Therapie einer GvHD, kann es nachfolgend zu einem Krankheitsrückfall kommen^{3,23,30}. Auf der anderen Seite dokumentiert eine aktuelle Studie einen Überlebensvorteil bei der Durchführung einer RIC, unter der gleichzeitig auch ein verringertes Risiko für eine iGvHD zu verzeichnen war, was schlussendlich für die geringere Mortalitätsrate verantwortlich sein könnte⁸⁶. Insgesamt jedoch stellen Komorbiditäten, erhöhte Infektanfälligkeit und ein höheres Rückfallrisiko der Grunderkrankung plausible Gründe für das beobachtete erhöhte Mortalitätsrisiko bei älteren Stammzelltransplantationspatienten dar.

Die Krankenhausaufenthaltsdauer bestätigte sich in der Analyse nicht als Risikofaktor für ein reduziertes Ein-Jahres-Überleben, wobei Signifikanz nur knapp verpasst wurde ($p = 0,056$) (Tabelle 10). Auch eine andere Studie konnte keinen Zusammenhang zwischen der Zeit im Krankenhaus und dem Überleben ausmachen⁸⁶. In der vorliegenden Arbeit erwies sich im Vergleich zu Hospitalisierungen von weniger als vier Wochen eine längere Krankenhausaufenthaltsdauer als positiv mit dem Ein-Jahres-Überleben in Verbindung stehend (Tabelle 10). Eine Aufenthaltsdauer von sieben bis neun Wochen reduzierte das Risiko für ein Versterben im ersten Jahr signifikant und um fast 60% im Vergleich zu Patienten mit weniger als vierwöchigem Aufenthalt ($p = 0,007$) (Tabelle 10). Dieser Zeitraum wurde im Vorfeld in der klinischen Einteilung als Standardaufenthaltsdauer gewertet. Angenommen wurde, dass eine deutlich kürzere Aufenthaltsdauer im Auftreten von schweren, infektbedingten Komplikationen und Transplantatversagen mit potentiell tödlichem Ausgang begründet liegt.

Die Grundlage einer erfolgreichen aSCT stellt die Akquirierung eines kompatiblen Spenders dar, da dies sowohl einem Transplantatversagen, als auch einer schweren GvHD vorbeugen kann^{1,2,4}. Als favorisierte Spender kommen daher Geschwister und andere nahe Familienangehörige in Betracht, die bei vielen Patienten jedoch nicht zur Verfügung stehen². Da die Anzahl der aSCT steigt, wird allerdings vermehrt auf unverwandte und in Bezug auf die HLA-Merkmale nicht vollständig übereinstimmende Spender zurückgegriffen⁶. Unverwandte Spender-Empfänger-Konstellationen sind dabei ein Risikofaktor für schwere Komplikationen im Behandlungsverlauf und gehen mit einer erhöhten Mortalität einher^{92,93}. Die vorliegende Regressionsanalyse dokumentiert, dass eine Stammzellinkompatibilität zwischen Spender und Empfänger signifikant risikoerhöhend für ein Versterben innerhalb des ersten Jahres nach einer aSCT ist (Komplettes Cox-Modell: $p = 0,002$; Cox-Modell nach Rückwärtselimination: $p < 0,001$) (Tabelle 10). Liegen keine optimalen Transplantationsbedingungen vor, kann es zur Abstoßung der Spenderstammzellen durch

das Wirtsimmunsystem und einem damit verbundenen Transplantatversagen oder negativen Einfluss auf die TTE kommen ². Eine verlängerte TTE war hier jedoch nicht mit einem verminderten Ein-Jahres-Überleben verbunden ($p = 0,850$) (Tabelle 10).

CMV-Infektionen nach einer aSCT können zu Ösophagitis, Enterokolitis und Pneumonie führen und sind darum eine ernsthafte Komplikation in der Therapie der Patienten ^{13,56}. In der aktuellen Literatur wird kontrovers diskutiert, inwieweit das Virus über eine Immunstimulation den GvL-Effekt verstärken und damit protektiv gegen einen Krankheitsrückfall wirken kann ⁶⁴⁻⁶⁶. So konnte eine Zunahme an NK-Gedächtniszellen nach CMV-Reaktivierung beobachtet werden, die potentiell zum Schutz vor einem Rückfall beitragen könnten ⁹⁴. Nichtsdestotrotz wird im Allgemeinen von einer erhöhten Morbidität und Mortalität bei Stammzelltransplantationspatienten mit CMV-Komplikationen ausgegangen ^{64,65}. Auch in der vorliegenden Analyse konnte ein rund eineinhalbfach erhöhtes Mortalitätsrisiko nach CMV-Reaktivierung gezeigt werden (Komplettes Cox-Modell: $p = 0,029$; Cox-Modell nach Rückwärtselimination: $p = 0,005$) (Tabelle 10). Demgegenüber zeigte sich kein Einfluss der CMV-Kompatibilität zwischen Spender und Empfänger auf das Ein-Jahres-Überleben ($p = 0,121$) (Tabelle 10). Eine Vorstudie konnte eine Mortalitätsreduktion bei CMV-kompatiblen Spender-Empfänger-Konstellationen dokumentieren ⁸⁶. Eine Paarung von CMV-negativen Empfängern mit CMV-negativen Spendern senkt die Gefahr einer CMV-Reaktivierung ⁶⁰, sodass dies nachfolgend das Überleben im ersten Therapiejahr verbessern sollte. In dieser Arbeit wurden allerdings methodisch sowohl negativ-, als auch positiv-kompatible Paarungen erfasst, sodass die Ergebnisse eine Risikoerhöhung bei Inkompatibilität lediglich andeuten konnten.

Bei Stammzelltransplantationspatienten besteht eine erhöhte Gefahr für Infektionen im Behandlungsverlauf ^{13,33}. Diese führen zu einer erhöhten Krankheitslast und früherem Versterben innerhalb dieses Patientenkollektivs ^{40,95,96}. Einziges klinisches Zeichen einer Infektion ist oftmals das Auftreten von Fieber ^{34,36}. In der vorliegenden Studie konnten jedoch weder Fieber ($p = 0,193$), noch eine bestätigte nosokomiale Infektion ($p = 0,864$) als eigenständiger Risikofaktor für eine verkürzte Patientenüberlebenszeit verifiziert werden (Tabelle 10).

Die Komplikation einer iGvHD war ein unabhängiger Risikofaktor für ein verkürztes Ein-Jahres-Überleben (Komplettes Cox-Modell und nach Rückwärtselimination: $p < 0,001$) (Tabelle 10). GvHDs stellen die wichtigste transplantatassoziierte und therapielimitierende Komplikation nach einer aSCT dar ^{11,17}. Die Beteiligung des Darms ist dabei häufig und abhängig vom Schweregrad lebensbedrohend, sodass eine schnelle Therapie vonnöten ist ^{18,25,32}. Durch die T-Zell-vermittelte Schädigung des Darmepithels kommt es zu sekretorischen Durchfällen, die bei den meist hämato-onkologischen Patienten zur Verstärkung der Malabsorption und des Gewichtsverlusts führen ^{20,24}. So tritt ein

zunehmender Kräfteverfall ein. Nach dem T-Zell-vermittelten Verlust der Epithelbarriere kann es zur Durchwanderung von Bakterien aus dem Darmlumen kommen, sodass das Risiko für schwere Infektionen steigt und schlussendlich die Mortalität erhöht ist ^{18,29,78}. Eine GvHD mit Darmbeteiligung hat darum besondere klinische Bedeutung und ist mit einer schlechten Prognose vergesellschaftet ¹⁸, wenn es nicht gelingt, den Patienten aus dem Kreislauf aus iGvHD, Kräfteverfall und Infektion zu befreien. So konnte auch eine aktuelle Studie eine erhöhte Mortalitätsrate im ersten Jahr nach der aSCT für Patienten mit einer iGvHD feststellen ⁸⁶.

Vor diesem Hintergrund ist es nicht verwunderlich, dass auch der Ausprägungsgrad der iGvHD als Risikofaktor für ein reduziertes Ein-Jahres-Überleben identifiziert werden konnte (Komplettes Cox-Modell und nach Rückwärtselimination: $p < 0,001$) (Tabelle 10). Nach Rückwärtselimination blieben dabei milde und moderat ausgeprägte iGvHDs ohne signifikanten Einfluss auf das Mortalitätsrisiko im ersten Jahr (Grad I: $p = 0,192$; Grad II: $p = 0,489$) (Tabelle 10). Die Diagnose einer dritt- und viertgradigen iGvHD war hingegen jeweils ein eigenständiger und unabhängiger Risikofaktor für ein Versterben der Patienten bereits im ersten Jahr (Tabelle 10). Die Erhöhung des Mortalitätsrisikos stieg dabei von knapp 80% bei einer iGvHD Grad III ($p = 0,035$) auf mehr als das Dreifache bei einer iGvHD Grad IV ($p < 0,001$) (Tabelle 10). Dies macht deutlich, dass in der Behandlung und Nachsorge der iGvHD der Ausprägungsgrad relevant ist und leichtere Formen nicht zwingend zu einem früheren Versterben führen ¹⁶. Bereits zuvor wurde ein reduziertes Gesamtüberleben speziell bei schweren und sehr schweren Formen der iGvHD dokumentiert ⁹².

Die Entwicklung einer hGvHD wurde in der Regressionsanalyse als eigenständiger Risikofaktor für ein Versterben innerhalb des ersten Therapiejahres bestätigt (Komplettes Cox-Modell: $p = 0,037$) (Cox-Modell nach Rückwärtselimination: $p = 0,038$) (Tabelle 10). Allerdings war das Mortalitätsrisiko rund 10% niedriger und der Zusammenhang insgesamt schwächer als bei einer iGvHD (Tabelle 10). Für das Leitsymptom der hGvHD, die Hyperbilirubinämie mit Ikterus, gibt es im Rahmen der Stammzelltransplantationstherapie zahlreiche Differentialdiagnosen, wie beispielsweise Medikamententoxizität und virale Infektionen ^{21,24}. Gleichzeitig wird, im Unterschied zum Verdacht auf eine iGvHD, bei vermuteter hGvHD nicht regelhaft eine Biopsie zur Diagnosesicherung durchgeführt ^{10,21,97}. Es ist durchaus denkbar, dass der beobachtete und im Vergleich zur iGvHD schwächere Zusammenhang zwischen einer hGvHD und einem Versterben im ersten Therapiejahr darin begründet liegt, dass diese nicht korrekt diagnostiziert wurde. Der Ausprägungsgrad einer cGvHD war kein Risikofaktor für ein verkürztes Ein-Jahres-Überleben ($p = 0,399$) (Tabelle 10).

Ein stark erhöhtes Risiko für eine reduzierte Überlebenszeit nach der aSCT konnte für Patienten ausgemacht werden, bei denen innerhalb ihrer Therapie ein Intensivaufenthalt

notwendig wurde (Komplettes Cox-Modell und nach Rückwärtselimination: $p < 0,001$) (Tabelle 10). Mit einer fast vierfachen Risikoerhöhung für ein geringeres Ein-Jahres-Überleben war ein Intensivaufenthalt damit der stärkste, unabhängige Risikofaktor in der Analyse (Tabelle 10). Dabei kann eine intensivmedizinische Behandlung als letzte Eskalationsstufe von nicht beherrschbaren Komplikationen nach einer aSCT gesehen werden.

5.3. Einfluss der antibiotischen Prophylaxe

In den vergangenen Jahren hat das intestinale Mikrobiom zunehmend wissenschaftliche Aufmerksamkeit erfahren⁶⁷⁻⁶⁹. Klinisch bedeutsam ist das Mikrobiom insbesondere im Bezug auf seine Eigenschaften, den Wirt vor Infektionen zu schützen^{67,70,98}, darüber hinaus zur Immunregulation beizutragen^{68,71,99} und die Ausbildung sowie den Schweregrad einer iGvHD zu beeinflussen^{25,80,87,100}. Für den positiven Effekt auf iGvHDs scheinen vor allem anaerobe Bakterien der Ordnung Clostridiales verantwortlich zu sein^{80,81}. Diese produzieren unter anderem die kurzkettige Fettsäure Butyrat¹⁰⁰. Butyrat führt zu einer geringeren intestinalen Gewebeeinfiltration von CD4-positiven- und CD-8-positiven-T-Zellen, verringert die Zellapoptoserate, stärkt die Epithelzellbarriere und führt dadurch zu einem iGvHD-Schutz¹⁰⁰. Ein diverses Mikrobiom kann so die GvHD- und Gesamtmortalität von Stammzelltransplantationspatienten senken^{80,99,101}.

Obwohl die Wichtigkeit der intestinalen Mikroflora zunehmend aufgedeckt wird, sind Stammzelltransplantationspatienten im Rahmen ihrer Behandlung vielen Faktoren gegenüber exponiert, die die normale Zusammensetzung des Mikrobioms stören und wichtige residente Bakterien vernichten können^{70,98,101}. So kann bereits die Konditionierung vor der aSCT zu Veränderungen der mikrobiellen Gemeinschaften mit Darmdysbiose führen^{69,73}. Auch das Auftreten einer iGvHD stört die Zusammensetzung der Mikrobengemeinschaften im Darm^{29,87}. Eine weitere wichtige Gefahr für Darmmikroben stellt die Gabe von Antibiotika dar^{25,74,79}. Stammzelltransplantationspatienten sind aufgrund ihrer meist hämatologischen Grunderkrankung, der Neutropenie nach der aSCT und der immunsuppressiven Therapie zur GvHD-Prophylaxe besonders infektionsgefährdet und bekommen darum häufig Fluorchinolone zur Prophylaxe bakterieller Infektionen^{42,96}. Tritt Fieber in Neutropenie auf, ist eine empirische Antibiotikatherapie indiziert^{13,34,36}. Diese wird meist mit beta-Laktamen mit breitem Wirkspektrum, unter anderem gegen obligate Anaerobier, durchgeführt^{25,74}. In mehreren Studien konnten beta-Laktam-Antibiotika als für Mikrobiomdisruption verantwortlich identifiziert und auch mit der vermehrten Entwicklung einer iGvHD in Zusammenhang gebracht werden^{25,74}. Insgesamt erhöht sich so das GvHD-assoziierte Mortalitätsrisiko durch die Anwendung einer Antibiotikatherapie⁷⁴. Der genaue

Einfluss einzelner Antibiotika beziehungsweise Antibiotikaklassen auf die Entstehung der GvHD ist bis dato jedoch nicht im Detail untersucht ⁷⁴.

Veränderungen der residenten intestinalen Flora führen darüber hinaus zur Abnahme der Kolonisationsresistenz durch die Eröffnung ökologischer Nischen, sodass die Wahrscheinlichkeit für die Ausbreitung resistenter Pathogene zunimmt ^{49,98,101}. Breiten sich diese aus, erhöht sich das Risiko für eine Gram-positive oder Gram-negative Bakteriämie und die infektionsassoziierte Mortalität und Morbidität steigt ^{39,98,101}. Darüber hinaus besteht eine enge Verbindung zwischen der Verwendung von Antibiotika und dem Auftreten von Infektionen mit *Clostridium difficile* ^{48,55}.

In der komplexen Therapie von aSCT-Patienten gibt es eine enge und sich gegenseitig beeinflussende Verknüpfung zwischen intestinalem Mikrobiom, iGvHDs, Infektionen und dem Einsatz von Antibiotika. Vor diesem Hintergrund war ein Hauptziel der vorliegenden Studie, den Einfluss der antibiotischen Prophylaxe auf die Entwicklung und Ausprägung einer iGvHD und den Behandlungserfolg im Sinne des Ein-Jahres-Überlebens zu untersuchen. Auch die Auswirkung der prophylaktischen Verabreichung von Fluorchinolonen auf die Zahl der Nachweise von *Clostridium difficile* bei aSCT-Patienten sowie auf Fälle von Fieber als Zeichen einer Infektion sollte beleuchtet werden. Fluorchinolone verfügen nach oraler Gabe über eine gute Bioverfügbarkeit und eine breite Wirksamkeit gegen Gram-negative Bakterien ¹⁰². Ciprofloxacin und Levofloxacin sind die am weitesten verbreiteten und am umfangreichsten für die antibiotische Prophylaxe bei neutropenischen Patienten getesteten Präparate ^{36,38}. Dabei ist Levofloxacin auch gegen Gram-positive Erreger wirksam ³⁸. Es wurde angenommen, dass Fluorchinolone, analog zu beta-Laktamen, einen wichtigen Stressfaktor für die mikrobiellen Gemeinschaften des Darmes darstellen. Daraus ergab sich die Hypothese, dass ohne antibiotische Prophylaxe die Transplantatakteptanz durch mikrobiellen Einfluss verbessert wird und signifikant weniger iGvHDs auftreten beziehungsweise deren Ausprägungsgrad signifikant geringer ist. Hypothesiert wurde zudem, dass die Zahl der Clostridieninfektionen ohne Fluorchinolonprophylaxe signifikant reduziert wird. Dabei, so die Annahme, führt ein Verzicht auf eine Antibiotikaprophylaxe nicht zu einer signifikanten Zunahme der Fieberepisoden als Zeichen einer Infektion. Insgesamt wurde vermutet, dass die Durchführung einer antibiotischen Prophylaxe nicht in einem signifikant erhöhten Ein-Jahres-Überleben resultiert.

Bereits in der Überlebenszeitanalyse konnte die Hypothese, dass der Verzicht auf eine antibiotische Prophylaxe zu signifikant weniger Fällen von iGvHD führt, abgelehnt werden ($p = 0,232$) (Tabelle 5 und 7 sowie Grafik 10). Auch eine signifikant geringerer Schweregrad der iGvHD bei Patienten ohne Fluorchinolonprophylaxe konnte weder in der Analyse des Beobachtungszeitraums (Grad I: $p = 0,631$; Grad II: $p = 0,746$; Grad III: $p = 0,936$; Grad IV: $p = 0,054$), noch im Cox-Modell ($p = 0,370$) nachgewiesen werden (Tabelle 7 und 11 sowie

Grafik 10). Darüber hinaus zeigte die Dauer der Antibiotikaprophylaxe keinen Einfluss auf die Entwicklung ($p = 0,507$) oder die Ausprägung (Grad I: $p = 0,654$; Grad II: $p = 0,985$; Grad III $p = 0,084$; Grad IV: $p = 0,653$) einer iGvHD, was sich im Cox-Modell bestätigte ($p = 0,815$) (Tabelle 8 und 12).

In einer vorangegangenen Forschungsarbeit wurde dargelegt, dass Ciprofloxacinprophylaxen innerhalb der intestinalen, bakteriellen Gemeinschaften zu einer Abnahme der Diversität bis auf Speziesebene führen⁷⁵. Abhängig vom individuellen Mikrobiomstatus vor Beginn der Prophylaxe wird auch die Gleichmäßigkeit der Arten durch das Antibiotikum beeinflusst⁷⁵. Die Veränderungen des Mikrobioms treten dabei fast unmittelbar nach Beginn der Ciprofloxacingaben ein⁷¹. Auch wenn sich eine Regeneration zurück zum Ausgangszustand bereits eine Woche nach Beendigung der Antibiotikaadministration einstellt, verläuft diese oftmals nicht vollständig, sodass eine vom Initialzustand abweichende Mikrobiomzusammensetzung zurückbleiben kann⁷¹. Ein Wechsel hin zu einer dominierenden bakteriellen Spezies innerhalb der intestinalen Gemeinschaften nach Gabe eines fluorchinolonhaltigen Prophylaxeregimes wird durch das Auftreten einer iGvHD verstärkt⁷². Verliert das Mikrobiom an Diversität, ist dies andersherum mit dem Auftreten einer iGvHD verbunden²⁵. Darüber hinaus steigt mit abnehmender Mikrobiomdiversität die infektiös- und GvHD-assoziierte Mortalität nach einer aSCT^{74,99,101}. Bleibt eine diverse Darmgemeinschaft erhalten, ist dies mit einer geringeren Mortalität durch GvHDs verbunden⁸⁰.

Im Kontext dieser Studie muss hingegen angenommen werden, dass Fluorchinolone in ihrer Wirkweise das natürliche Mikrobiom nicht oder nicht so weit schädigen, dass dessen grundsätzliche Zusammensetzung und Funktion ausreichend gestört ist, um die Entwicklung einer iGvHD zu begünstigen oder einen negativen Einfluss auf das Ein-Jahres-Überleben zu haben. Auch andere Publikationen weisen keinen negativen Effekt von Fluorchinolonprophylaxen auf die Mikrobiomdiversität aus^{74,99}. Im Gegenteil können Fluorchinolone einer intestinalen Proteobakteriendominanz und dem damit zusätzlich verbundenen Risiko einer Gram-negativen Bakteriämie effektiv vorbeugen^{98,101}. Ein negativer Einfluss von Fluorchinolonen auf die GvHD-assoziierte Mortalitätsrate nach fünf Jahren konnte auch in einer aktuellen Publikation nicht festgestellt werden⁷⁴. Nach heutigem Wissenstand scheinen innerhalb des Mikrobioms insbesondere anaerobe, Gram-positive Clostridiales für die Vermittlung des GvHD-Schutzes verantwortlich^{79-81,100}. Fluorchinolone weisen jedoch ein auf Gram-negative Mikroben spezialisiertes Wirkspektrum auf¹⁰². Damit haben Fluorchinolone aller Wahrscheinlichkeit nach keinen Effekt auf die Schlüsselbakterien innerhalb des intestinalen Mikrobioms, wodurch erklärbar ist, warum kein Zusammenhang mit einer iGvHD festgestellt werden konnte.

Im Hinblick auf febrile Episoden als Zeichen einer möglichen Infektion zeigte sich zunächst

keine Zunahme ohne die Verwendung einer Antibiotikaphylaxe ($p = 0,546$) (Tabelle 7 und Grafik 11). Betrachtete man jedoch unterschiedlich lange Antibiotikagaben, standen diese signifikant mit dem Auftreten von Fieber im Zusammenhang, wobei das Fiebrisiko mit zunehmender Dauer der Fluorchinolonexposition zunahm (Insgesamt: $p = 0,011$; < 7 Tage: $p = 0,014$; $7 - 14$ Tage: $p = 0,047$; > 14 Tage: $p = 0,001$) (Tabelle 12). Die prophylaktische Anwendung von Fluorchinolonen ist eine anerkannte Maßnahme zur Senkung von Fieberepisoden und bestätigten Bakteriämien im Behandlungsverlauf^{42,95}. Das in der vorliegenden Arbeit dokumentierte steigende Risiko für febrile Episoden mit zunehmender Dauer der Antibiotikaphylaxe könnte Ausdruck eines vermehrten Auftretens fluorchinolone-resistenter Bakterien sein, die die Effektivität der antibiotischen Maßnahme schmälern^{35,39,42}. Ein Verzicht auf die prophylaktische Gabe von Fluorchinolonen konnte an dieser Stelle nicht mit einer signifikanten Zunahme an Fieberepisoden in Verbindung gebracht werden, sodass kein Hinweis auf ein gesteigertes Infektionsgeschehen ohne vorbeugende Antibiotika vorliegt. Das höhere Risiko für febrile Episoden mit steigender Dauer der Antibiotikagabe deutet im Gegenteil einen Vorteil des Fluorchinoloneverzichtes für aSCT-Patienten an.

Infektionen mit *Clostridium difficile* treten häufig als Komplikation bei hospitalisierten Patienten auf^{47,48}. Aufgrund der therapieassoziierten Immunsuppression, der hohen Exposition gegenüber Antibiotika und der oftmals schweren Grunderkrankung sind aSCT-Patienten besonders gefährdet^{47,48,52}. Eine Verbindung zwischen der Gabe von Antibiotika, insbesondere beta-Laktamen, und einer Clostridieninfektion wurden vielfach beschrieben und mit einer Störung des Darmmikrobioms in Zusammenhang gebracht^{47,48,52,55}. Nichtsdestotrotz kann dieser Zusammenhang für Fluorchinolone in der vorliegenden Studie nicht verifiziert werden. So wies die deren prophylaktische Verwendung einen signifikant protektiven Effekt auf Clostridieninfektionen aus ($p = 0,041$) (Tabelle 11). Die Prüfung der Dauer der antibiotischen Prophylaxe deutete jedoch auf ein signifikant erhöhtes Risiko für eine Infektion mit *Clostridium difficile*, gerade bei kurzzeitiger Gabe, hin (Insgesamt: $0,035$; < 7 Tage: $p = 0,008$; $7 - 14$ Tage: $p = 0,815$; > 14 Tage: $p = 0,217$) (Tabelle 12). Im Hinblick auf den Zusammenhang zwischen einer Antibiotikaphylaxe und Infektionen mit *Clostridium difficile* ergibt sich ein insgesamt uneinheitliches Bild. Dass die Fluorchinoloneprophylaxe vor Clostridieninfektionen schützt, ist nicht vorbeschrieben. Bekannt ist jedoch, dass Fluorchinolone nicht zu einem signifikanten Anstieg von Infektionen mit *Clostridium difficile* führen^{42,48,95,103}. Dafür sprechen auch die Ergebnisse zum Einfluss der antibiotischen Prophylaxe auf die Entwicklung einer iGVHD und der daraufhin aufgestellten Vermutung, dass die prophylaktische Antibiotikaexposition nicht ausreichend ist, um Schlüsselspezies innerhalb der Darmgemeinschaft zu eradizieren, sodass diese weiterhin das intestinale Mikrobiom stabilisieren können⁷⁹. Nach heutigem Wissenstand werden

Antibiotika bevorzugt kurzzeitig eingesetzt, um einer Resistenzbildung Vorschub zu leisten⁶⁷. Es ist anzunehmen, dass bei kurzzeitiger Fluorchinolonanwendung wenige bakterielle Resistenzen vorliegen beziehungsweise entstehen und somit die antibakterielle Wirkung im Darm anfangs am höchsten ist. Dies mag zu einem vorübergehenden Verlust der Kolonisationsresistenz führen, sodass sich *Clostridium difficile* ausbreiten kann^{55,70}. Anschließend sinkt durch vermehrt auftretende Resistenzen womöglich die Wirksamkeit der verabreichten Fluorchinolone, sodass im Umkehrschluss *Clostridium difficile* einem höheren Konkurrenzdruck durch die residente Darmflora ausgesetzt ist und sich nicht mehr durchsetzen kann^{39,42,70}. Dies könnte der Grund für die beobachtete signifikante Risikoerhöhung für eine Clostridieninfektion abhängig von der Dauer des Antibiotikaeinsatzes sein. Pro Behandlungsdauergruppe konnte allerdings nur eine vergleichsweise geringe Anzahl an Clostridienfällen identifiziert werden, sodass eine Datenverzerrung an dieser Stelle denkbar erscheint. Auffällig waren zudem die sehr breiten CI im Analyseergebnis.

Die Annahme, dass die Durchführung einer antibiotischen Prophylaxe nicht zu einem signifikant gesteigerten Ein-Jahres-Überleben bei aSCT-Patienten führt, ließ sich in dieser Arbeit bereits in der Überlebenszeitanalyse bestätigen ($p = 0,635$) (Tabelle 6 und 7 sowie Grafik 13). In der Betrachtung der Häufigkeitsverteilung traten sogar signifikant mehr Todesfälle im ersten Jahr nach der aSCT bei Patienten mit antibiotischer Prophylaxe als erwartet auf ($p = 0,031$) (Tabelle 6 und 7). Die Dauer der Antibiotikaprophylaxe zeigte sich nicht signifikant mit dem Patientenüberleben assoziiert ($p = 0,416$) (Tabelle 6 und 8). Die Bewertung einer Fluorchinolonprophylaxe in Bezug auf einen möglichen Überlebensvorteil ist weiterhin kontrovers. Vor rund 20 Jahren konnte eine große Metaanalyse mit Forschungsarbeiten, die mittlerweile fast 50 Jahre zurückliegen, eine Mortalitätsreduktion für neutropenische Patienten durch die Anwendung einer Fluorchinolonprophylaxe zeigen¹⁰⁴. Dieses Ergebnis wurde in einer Aktualisierung mit Erweiterung des Studieneinschlusszeitraums bis zum Jahr 2010 im vergangenen Jahrzehnt bestätigt¹⁰⁵. Kimura und Kollegen konnten hingegen keinen Überlebensvorteil für Stammzelltransplantationspatienten durch die Anwendung einer Antibiotikaprophylaxe zeigen und machten, aufgrund der geringen Anzahl an ausgewerteten Forschungsarbeiten, darüber hinaus keine Angaben zum klinischen Mehrwert der Fluorchinolone in diesem Zusammenhang¹⁰⁶. Im spezifischen Kontext der aSCT konnten Einzelstudien lediglich nicht signifikante Trends hin zu einem verbessertem Überleben an Tag 30 beziehungsweise Tag 100 aufzeigen^{96,103}. Eine aktuelle Metaanalyse stellt darüber hinaus fest, dass Fluorchinolonprophylaxen bei Stammzelltransplantationspatienten zwar das Risiko für Bakteriämien und (neutropenisches) Fieber senken, aber keinen signifikant positiven Einfluss auf die infektassoziierte Mortalität haben und mithin nicht zu einem Gesamtüberlebensvorteil

führen⁴². So wird heutzutage insgesamt davon ausgegangen, dass eine Antibiotikaphylaxe nicht lebensverlängernd wirkt³⁵. Dass ältere Studien zu einer anderen Einordnung der Fluorchinolonprophylaxe gekommen sind, könnte in einer anderen bakteriellen Resistenzlage mit höherer Fluorchinolonempfindlichkeit begründet liegen.

5.4. Limitierungen der Studie

Eine Limitierung der Aussagekraft dieser Arbeit ergibt sich zum Einen bezogen auf die Vollständigkeit der vorhandenen Daten und zum Anderen im Hinblick auf die Ausgestaltung der Datenabfrage, -einteilung und -auswertung. So waren einzelne Patientendaten, auch bedingt durch den langen Beobachtungszeitraum, nur unvollständig dokumentiert, sodass diese in der Analyse einzelner Variablen fehlten. Dies betraf insbesondere Datensätze von Behandlungen, die vor dem Jahr 2010 durchgeführt wurden. Da sämtliche Daten auf medizinischen Einträgen basieren, ist eine genaue Unterscheidung zwischen ‚nicht durchgeführt‘ und ‚nicht dokumentiert‘ im Einzelfall schwierig auszumachen gewesen.

Nicht erhoben wurden Daten zu Komorbiditäten, zum Beispiel in Form des Hämatopoetischen Zelltransplantation Komorbiditätenindex (HCT-CI). Auch der Remissionsstatus der Patienten vor Durchführung der aSCT floss nicht in die Analyse ein. Eine Zuordnung zwischen Patientenalter und Konditionierungsprotokoll hätte in der Analyse der Risikofaktoren für eine iGvHD möglicherweise zu einer besseren Aussagekraft führen können. Darüber hinaus hätte das Ergebnis der antimykotischen Prophylaxe als unabhängiger Risikofaktor für das Auftreten einer iGvHD durch die Unterteilung in einzelne Präparate geschärft werden können. Der Einfluss der CMV-Kompatibilität auf das Ein-Jahres-Überleben wäre mit der Einteilung in CMV-positive beziehungsweise CMV-negative Spender-Empfänger-Konstellationen genauer darzustellen gewesen.

Bei der Analyse des Einflusses der antibiotischen Prophylaxe auf die Entwicklung einer iGvHD, das Auftreten von Fieber als Infektionszeichen, die Infektion mit *Clostridium difficile* und das Ein-Jahres-Überleben wurden ausschließlich prophylaktische Gaben an Fluorchinolonen betrachtet. Stammzelltransplantationspatienten erhalten im Rahmen ihrer meist langfristigen Therapie vielfach auch therapeutisch Antibiotika. Durch Nichterfassung der zusätzlich zur Prophylaxe aufgetretenen Antibiotikaexposition lassen sich nur unvollständige Vermutungen im Hinblick auf den Effekt von Antibiotika auf das intestinale Mikrobiom und dessen nachfolgende Beeinflussung der oben genannten Endpunkte aufstellen.

5.5. Bewertung

Auf Grundlage der Daten von 870 aSCT-Patienten, die über einen Beobachtungszeitraum

von mehr als zehn Jahren am Universitätsklinikum Köln behandelt wurden, konnten viele klinisch relevante Risikofaktoren für die Entwicklung einer iGvHD und ein reduziertes Ein-Jahres-Überleben identifiziert werden. Die vorliegende Studie beleuchtet damit umfangreich die möglichen Komplikationen nach einer aSCT. Das Wissen um und die richtige Einordnung der Risiken im Kontext der komplexen aSCT-Behandlung ist essentiell für eine stetige Verbesserung der Therapie². Dabei können auch Negativergebnisse zu einem besseren Verständnis beitragen²⁶.

Vor allem die im Rahmen der Analyse als eigenständiger Risikofaktor für eine iGvHD, nicht jedoch für ein verkürztes Ein-Jahres-Überleben, aufgefallene antimykotische Prophylaxe verdient Beachtung und weitergehende wissenschaftliche Arbeit. Interessant ist insbesondere die Frage, ob Antimykotika einen Störfaktor für die Darmflora darstellen, also beispielsweise residente Pilzgemeinschaften supprimieren, die ähnlich wie Anaerobier GvHD-Komplikationen mitigieren, oder ob es sich um eine Medikamentenebenwirkung handelt, die die Entwicklung einer iGvHD befördert.

Neben den Risikofaktoren für eine iGvHD und ein reduziertes Ein-Jahres-Überleben nach der aSCT, konnte die Rolle der antibiotischen Fluorchinolonprophylaxe in der Therapie von Stammzelltransplantationspatienten beleuchtet werden. Hier zeigte sich, dass Fluorchinolone nicht signifikant risikoe erhöhend auf die Entwicklung und den Ausprägungsgrad einer iGvHD wirken. Im Hinblick auf eine GvHD scheint das menschliche Mikrobiom im Gesamten und einige Bakterien im Besonderen eine zentrale Rolle in Entstehung und Verlauf einzunehmen^{79-81,87}. Die in dieser Arbeit dargestellten Ergebnisse weisen darauf hin, dass der prophylaktische Einsatz von Fluorchinolonantibiotika nach einer aSCT, wenn überhaupt, nur einen geringen Effekt auf die Schlüsselspezies innerhalb beziehungsweise die Gesamtfunktion der intestinalen Mikroflora hat.

Auch ein Vorteil der Fluorchinolonprophylaxe auf das Überleben im ersten Therapiejahr ließ sich nicht nachweisen, was kongruent mit dem aktuellen wissenschaftlichen Stand ist⁴². Gleichzeitig konnte gezeigt werden, dass das Fiebrisiko in Abhängigkeit von der Dauer der Antibiotikaprophylaxe steigt, sodass im Kontext der aSCT eine Zunahme an Infektionen angenommen werden kann. Ein Grund dafür ist möglicherweise eine mit der Zeit verstärkte Resistenzbildung gegen die eingesetzten Fluorchinolone^{39,42}.

Im Hinblick auf den Effekt der antibiotischen Prophylaxe auf die Rate an Infektionen mit *Clostridium difficile* ergab sich ein heterogenes Bild, was möglicherweise auch in der kleinen Stichprobe in den einzelnen Prophylaxedauergruppen begründet liegt. Obwohl kein eindeutiger Zusammenhang zwischen Fluorchinolongaben und Clostridieninfektionen aufgezeigt werden konnte, so wird in der aktuellen Literatur doch eine Kausalitätskette aus Antibiotika, Störung der intestinalen Mikrobiomkomposition und *Clostridium difficile* beschrieben⁵⁵. Allerdings wurde bereits in früheren Studien dokumentiert, dass

Fluorchinolone die Zahl der Clostridieninfektionen nicht erhöhen ^{42,48,95,103}.

Vor dem Hintergrund der vorliegenden Daten lässt sich insgesamt nicht bestätigen, dass ein Verzicht auf prophylaktische Fluorchinolone die Zahl und den Ausprägungsgrad der iGvHD nach einer aSCT senkt. Gleichzeitig führt die Anwendung einer Fluorchinolonprophylaxe aber auch nicht zu einem gesteigerten Überleben im ersten Therapiejahr. Im Hinblick auf Infektionen mit *Clostridium difficile* erlauben die Analyseergebnisse keine klare Aussage. Es zeigte sich jedoch, dass das Fiebrerisiko mit der Dauer der antibiotischen Prophylaxe zunahm. Ein Verzicht auf Fluorchinolone führte andersherum nicht zu einer gesteigerten Anzahl an Fieberepisoden als Zeichen einer Infektion. Vor dem Hintergrund zunehmender bakterieller Resistenzen im medizinischen Bereich ist der Einsatz von Fluorchinolonen als Prophylaxe in der Therapie von aSCT-Patienten darum insgesamt kritisch zu sehen ^{33,42}. Im Rahmen der aSCT ist deren Einsatz darum aktuell nur bei lokal geringem Resistenzvorkommen empfohlen, um dem Risiko einer Gram-negativen Blutstrominfektion vorzubeugen ⁴¹.

Im Hinblick auf den Einsatz von Fluorchinolonen konnte in dieser Studien insgesamt kein negativer Effekt auf Entwicklung und Ausprägung einer iGvHD bestätigt werden. Gleichzeitig zeigte sich kein klarer Vorteil der Prophylaxe auf die Überlebenszeit oder das Auftreten infektiöser Komplikationen, sodass eine selektive Fluorchinolonanwendung für ausgewählte Patientengruppen und unter Einbezug der Resistenzlage vor Ort sinnvoll erscheint. Um die genauen Interaktionen zwischen prophylaktischer Gabe von Fluorchinolonen, dem menschlichen Mikrobiom und deren mittelbaren und unmittelbaren Effekte auf die iGvHD sowie Infektionen zu beleuchten und damit gegebenenfalls zielgerichtet diejenigen Patienten identifizieren zu können, die von einer vorbeugenden Behandlung profitieren, wird es weitergehender Studien bedürfen. Auch eine grundlegende Beleuchtung der antimykotischen Prophylaxe und ihr Einfluss auf iGvHD-Komplikationen sollte im Sinne einer verbesserten aSCT-Nachsorge angestrebt werden.

6. Literaturverzeichnis

- 1 Singh AK, McGuirk JP. Allogeneic Stem Cell Transplantation: A Historical and Scientific Overview. *Cancer Res* 2016; **76**: 6445–51.
- 2 Tuthill M, Hatzimichael E. Hematopoietic stem cell transplantation. *Stem Cells Cloning Adv Appl* 2010; **3**: 105–17.
- 3 Barrett AJ, Battiwalla M. Relapse after allogeneic stem cell transplantation. *Expert Rev Hematol* 2010; **3**: 429–41.
- 4 Jenq RR, van den Brink MRM. Allogeneic haematopoietic stem cell transplantation: individualized stem cell and immune therapy of cancer. *Nat Rev Cancer* 2010; **10**: 213–21.
- 5 Zentrales Knochenmarkspender-Register Deutschland. Statistiken des ZKRD. ZKRD - Zentrales Knochenmarkspender-Regist. 2020. <https://www.zkrd.de/zahlen-statistiken/> (zuletzt abgerufen am: 07.06.2021).
- 6 Passweg JR, Baldomero H, Bader P, *et al.* Hematopoietic stem cell transplantation in Europe 2014: more than 40 000 transplants annually. *Bone Marrow Transplant* 2016; **51**: 786–92.
- 7 Negrin RS. Graft-versus-host disease versus graft-versus-leukemia. *Hematology* 2015; **2015**: 225–30.
- 8 Zentrales Knochenmarkspender-Register Deutschland. Trotz Pandemie: Zahl der Stammzelltransplantationen bleibt auf hohem Niveau. ZKRD - Zentrales Knochenmarkspender-Regist. <https://www.zkrd.de/trotz-pandemie-zahl-der-stammzelltransplantationen-bleibt-auf-hohem-niveau/> (zuletzt abgerufen am: 07.06.2021).
- 9 Gratwohl A, Baldomero H, Aljurf M, *et al.* Hematopoietic Stem Cell Transplantation: A Global Perspective. *JAMA* 2010; **303**: 1617–24.
- 10 Ferrara JLM, Levine JE, Reddy P, Holler E. Graft-versus-Host Disease. *Lancet* 2009; **373**: 1550–61.
- 11 Zeiser R, Blazar BR. Acute Graft-versus-Host Disease — Biologic Process, Prevention, and Therapy. *N Engl J Med* 2017; **377**: 2167–79.
- 12 Gyurkocza B, Sandmaier BM. Conditioning regimens for hematopoietic cell transplantation: one size does not fit all. *Blood* 2014; **124**: 344–53.
- 13 Wingard JR, Hsu J, Hiemenz JW. Hematopoietic Stem Cell Transplantation: An Overview of Infection Risks and Epidemiology. *Hematol Oncol Clin North Am* 2011; **25**: 101–16.
- 14 Cheuk DK. Optimal stem cell source for allogeneic stem cell transplantation for hematological malignancies. *World J Transplant* 2013; **3**: 99–112.
- 15 Körbling M, Freireich EJ. Twenty-five years of peripheral blood stem cell transplantation. *Blood* 2011; **117**: 6411–6.

- 16 Nassereddine S, Rafei H, Elbahesh E, Tabbara I. Acute Graft Versus Host Disease: A Comprehensive Review. *Anticancer Res* 2017; **37**: 1547–55.
- 17 Teshima T, Reddy P, Zeiser R. Acute Graft-versus-Host Disease: Novel Biological Insights. *Biol Blood Marrow Transplant* 2016; **22**: 3–8.
- 18 Thiagarajan S, Neurath MF, Hildner K. Resolution of acute intestinal graft-versus-host disease. *Semin Immunopathol* 2019; **41**: 655–64.
- 19 Zeiser R, Socié G, Blazar BR. Pathogenesis of acute graft-versus-host disease: from intestinal microbiota alterations to donor T cell activation. *Br J Haematol* 2016; **175**: 191–207.
- 20 Zeiser R, Wolff D, Scheid C, *et al*. Graft-versus-Host Erkrankung, akut. Onkopedia. 2020. <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/graft-versus-host-erkrankung-akut> (zuletzt abgerufen am: 28.05.2021).
- 21 Choi SW, Levine JE, Ferrara JLM. Pathogenesis and Management of Graft-versus-Host Disease. *Immunol Allergy Clin North Am* 2010; **30**: 75–101.
- 22 Garnett C, Apperley JF, Pavlů J. Treatment and management of graft-versus-host disease: improving response and survival. *Ther Adv Hematol* 2013; **4**: 366–78.
- 23 Blazar BR, Murphy WJ, Abedi M. Advances in graft-versus-host disease biology and therapy. *Nat Rev Immunol* 2012; **12**: 443–58.
- 24 Dignan FL, Clark A, Amrolia P, *et al*. Diagnosis and management of acute graft-versus-host disease. *Br J Haematol* 2012; **158**: 30–45.
- 25 Lee S-E, Lim J-Y, Ryu D-B, *et al*. Alteration of the Intestinal Microbiota by Broad-Spectrum Antibiotic Use Correlates with the Occurrence of Intestinal Graft-versus-Host Disease. *Biol Blood Marrow Transplant* 2019; **25**: 1933–43.
- 26 Jaglowski SM, Devine SM. Graft-versus-host disease: why have we not made more progress? *Curr Opin Hematol* 2014; **21**: 141–7.
- 27 Penack O, Holler E, van den Brink MRM. Graft-versus-host disease: regulation by microbe-associated molecules and innate immune receptors. *Blood* 2010; **115**: 1865–72.
- 28 Schwab L, Goroncy L, Palaniyandi S, *et al*. Neutrophil granulocytes recruited upon translocation of intestinal bacteria enhance graft-versus-host disease via tissue damage. *Nat Med* 2014; **20**: 648–54.
- 29 Eriguchi Y, Takashima S, Oka H, *et al*. Graft-versus-host disease disrupts intestinal microbial ecology by inhibiting Paneth cell production of α -defensins. *Blood* 2012; **120**: 223–31.
- 30 Hill L, Alousi A, Kebriaei P, Mehta R, Rezvani K, Shpall E. New and emerging therapies for acute and chronic graft versus host disease. *Ther Adv Hematol* 2018; **9**: 21–46.
- 31 Flowers MED, Martin PJ. How we treat chronic graft-versus-host disease. *Blood* 2015; **125**: 606–15.
- 32 Martin PJ, Rizzo JD, Wingard JR, *et al*. First- and Second-Line Systemic Treatment of Acute Graft-versus-Host Disease: Recommendations of the American Society of Blood and Marrow Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2012; **18**: 1150–63.

- 33 Omrani AS, Almaghrabi RS. Complications of hematopoietic stem cell transplantation: Bacterial infections. *Hematol Oncol Stem Cell Ther* 2017; **10**: 228–32.
- 34 Cornely OA, Mellinghoff SC. Fieber bei Krebspatienten. *DMW - Dtsch Med Wochenschr* 2017; **142**: 961–8.
- 35 Sandherr M. Infektionsprophylaxe in der Hämatologie und Onkologie. *InFo Hämatol Onkol* 2021; **24**: 3–5.
- 36 Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, *et al.* Clinical Practice Guideline for the Use of Antimicrobial Agents in Neutropenic Patients with Cancer: 2010 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2011; **52**: 56–93.
- 37 Hafez HA, Yousif D, Abbassi M, Elborai Y, Elhaddad A. Prophylactic levofloxacin in pediatric neutropenic patients during autologous hematopoietic stem cell transplantation. *Clin Transplant* 2015; **29**: 1112–8.
- 38 Neumann S, Krause SW, Maschmeyer G, Schiel X, Lilienfeld-Toal M von. Primary prophylaxis of bacterial infections and *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in patients with hematological malignancies and solid tumors. *Ann Hematol* 2013; **92**: 433–42.
- 39 Chong Y, Shimoda S, Miyake N, *et al.* Incomplete recovery of the fecal flora of hematological patients with neutropenia and repeated fluoroquinolone prophylaxis. *Infect Drug Resist* 2017; **10**: 193–9.
- 40 Heidenreich D, Kreil S, Nolte F, Reinwald M, Hofmann W-K, Klein SA. Allogeneic hematopoietic cell transplantation without fluconazole and fluoroquinolone prophylaxis. *Ann Hematol* 2016; **95**: 287–93.
- 41 Ullmann AJ, Schmidt-Hieber M, Bertz H, *et al.* Infectious diseases in allogeneic haematopoietic stem cell transplantation: prevention and prophylaxis strategy guidelines 2016. *Ann Hematol* 2016; **95**: 1435–55.
- 42 Egan G, Robinson PD, Martinez JPD, *et al.* Efficacy of antibiotic prophylaxis in patients with cancer and hematopoietic stem cell transplantation recipients: A systematic review of randomized trials. *Cancer Med* 2019; **8**: 4536–46.
- 43 Bucaneve G, Castagnola E, Viscoli C, Leibovici L, Menichetti F. Quinolone prophylaxis for bacterial infections in afebrile high risk neutropenic patients. *Eur J Cancer Suppl* 2007; **5**: 5–12.
- 44 Fleming S, Yannakou CK, Haeusler GM, *et al.* Consensus guidelines for antifungal prophylaxis in haematological malignancy and haemopoietic stem cell transplantation, 2014. *Intern Med J* 2014; **44**: 1283–97.
- 45 Pagano L, Caira M. The role of primary antifungal prophylaxis in patients with haematological malignancies. *Clin Microbiol Infect* 2014; **20**: 19–26.
- 46 Cornely OA, Perfect J, Helfgott D, Goh Y-T, Suresh R. Posaconazole vs. Fluconazole or Itraconazole Prophylaxis in Patients with Neutropenia. *N Engl J Med* 2007; **356**: 348–56.
- 47 Alonso CD, Treadway SB, Hanna DB, *et al.* Epidemiology and Outcomes of *Clostridium difficile* Infections in Hematopoietic Stem Cell Transplant Recipients. *Clin Infect Dis* 2012; **54**: 1053–63.

- 48 Vehreschild MJGT, Weitersshagen D, Biehl LM, *et al.* Clostridium Difficile Infection in Patients with Acute Myelogenous Leukemia and in Patients Undergoing Allogeneic Stem Cell Transplantation: Epidemiology and Risk Factor Analysis. *Biol Blood Marrow Transplant* 2014; **20**: 823–8.
- 49 Buffie CG, Pamer EG. Microbiota-mediated colonization resistance against intestinal pathogens. *Nat Rev Immunol* 2013; **13**: 790–801.
- 50 Willems L, Porcher R, Lafaurie M, *et al.* Clostridium difficile Infection after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation: Incidence, Risk Factors, and Outcome. *Biol Blood Marrow Transplant* 2012; **18**: 1295–301.
- 51 Chopra T, Chandrasekar P, Salimnia H, Heilbrun LK, Smith D, Alangaden GJ. Recent epidemiology of Clostridium difficile infection during hematopoietic stem cell transplantation: CDI in hematopoietic transplantation. *Clin Transplant* 2011; **25**: 82–7.
- 52 Dubberke ER, Reske KA, Srivastava A, *et al.* Clostridium difficile-Associated Disease in Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplant Recipients: Risk Associations, Protective Associations, and Outcomes. *Clin Transplant* 2010; **24**: 192–8.
- 53 Kinnebrew MA, Lee YJ, Jenq RR, *et al.* Early Clostridium difficile Infection during Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *PLOS ONE* 2014; **9**: e90158.
- 54 Lessa FC, Gould CV, McDonald LC. Current Status of Clostridium difficile Infection Epidemiology. *Clin Infect Dis* 2012; **55**: 65–70.
- 55 Theriot CM, Koenigsknecht MJ, Carlson PE, *et al.* Antibiotic-induced shifts in the mouse gut microbiome and metabolome increase susceptibility to Clostridium difficile infection. *Nat Commun* 2014; **5**: 3114.
- 56 Cho S-Y, Lee D-G, Kim H-J. Cytomegalovirus Infections after Hematopoietic Stem Cell Transplantation: Current Status and Future Immunotherapy. *Int J Mol Sci* 2019; **20**: 2666.
- 57 Hammerstrom AE, Lombardi LR, Pingali SR, *et al.* Prevention of Cytomegalovirus Reactivation in Haploidentical Stem Cell Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2018; **24**: 353–8.
- 58 Yong MK, Ananda-Rajah M, Cameron PU, *et al.* Cytomegalovirus Reactivation Is Associated with Increased Risk of Late-Onset Invasive Fungal Disease after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation: A Multicenter Study in the Current Era of Viral Load Monitoring. *Biol Blood Marrow Transplant* 2017; **23**: 1961–7.
- 59 Styczynski J. Who Is the Patient at Risk of CMV Recurrence: A Review of the Current Scientific Evidence with a Focus on Hematopoietic Cell Transplantation. *Infect Dis Ther* 2018; **7**: 1–16.
- 60 Sawayama Y, Itonaga H, Fukushima T, *et al.* Cytomegalovirus reactivation is associated with increased mortality more than 100 days after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for adult T-cell leukemia/lymphoma. *Am J Hematol* 2019; **94**: 143–6.
- 61 Valadkhani B, Kargar M, Ashouri A, Hadjibabaie M, Gholami K, Ghavamzadeh A. The risk factors for cytomegalovirus reactivation following stem cell transplantation. *J Res Pharm Pract* 2016; **5**: 63–9.
- 62 Boeckh M, Ljungman P. How we treat cytomegalovirus in hematopoietic cell transplant recipients. *Blood* 2009; **113**: 5711–9.

- 63 Palaniyandi S, Radhakrishnan SV, Karlsson FJ, *et al.* Murine Cytomegalovirus Immediate-Early 1 Gene Expression Correlates with Increased GVHD after Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation in Recipients Reactivating from Latent Infection. *PLOS ONE* 2013; **8**: e61841.
- 64 Inagaki J, Noguchi M, Kurauchi K, Tanioka S, Fukano R, Okamura J. Effect of Cytomegalovirus Reactivation on Relapse after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Pediatric Acute Leukemia. *Biol Blood Marrow Transplant* 2016; **22**: 300–6.
- 65 Teira P, Battiwalla M, Ramanathan M, *et al.* Early cytomegalovirus reactivation remains associated with increased transplant-related mortality in the current era: a CIBMTR analysis. *Blood* 2016; **127**: 2427–38.
- 66 Yoon J-H, Lee S, Kim H-J, *et al.* Impact of cytomegalovirus reactivation on relapse and survival in patients with acute leukemia who received allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in first remission. *Oncotarget* 2016; **7**: 17230–41.
- 67 Khodamoradi Y, Kessel J, Vehreschild JJ, Vehreschild MJGT. The Role of Microbiota in Preventing Multidrug-Resistant Bacterial Infections. *Dtsch Arzteblatt Int* 2019; **116**: 670–6.
- 68 Khoruts A, Hippen KL, Lemire AM, Holtan SG, Knights D, Young J-AH. Toward revision of antimicrobial therapies in hematopoietic stem cell transplantation: target the pathogens, but protect the indigenous microbiota. *Transl Res* 2017; **179**: 116–25.
- 69 Kumari R, Palaniyandi S, Hildebrandt GC. Microbiome: An Emerging New Frontier in Graft-Versus-Host Disease. *Dig Dis Sci* 2019; **64**: 669–77.
- 70 Taur Y, Pamer EG. Microbiome mediation of infections in the cancer setting. *Genome Med* 2016; **8**: 40.
- 71 Dethlefsen L, Relman DA. Incomplete recovery and individualized responses of the human distal gut microbiota to repeated antibiotic perturbation. *Proc Natl Acad Sci* 2011; **108**: 4554–61.
- 72 Holler E, Butzhammer P, Schmid K, *et al.* Metagenomic Analysis of the Stool Microbiome in Patients Receiving Allogeneic Stem Cell Transplantation: Loss of Diversity Is Associated with Use of Systemic Antibiotics and More Pronounced in Gastrointestinal Graft-versus-Host Disease. *Biol Blood Marrow Transplant* 2014; **20**: 640–5.
- 73 Shono Y, van den Brink MRM. Gut microbiota injury in allogeneic haematopoietic stem cell transplantation. *Nat Rev Cancer* 2018; **18**: 283–95.
- 74 Shono Y, Docampo MD, Peled JU, *et al.* Increased GVHD-related mortality with broad-spectrum antibiotic use after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in human patients and mice. *Sci Transl Med* 2016; **8**: 339–71.
- 75 Willmann M, Vehreschild MJGT, Biehl LM, *et al.* Distinct impact of antibiotics on the gut microbiome and resistome: a longitudinal multicenter cohort study. *BMC Biol* 2019; **17**: 76.
- 76 Vossen JM, Guiot HFL, Lankester AC, *et al.* Complete Suppression of the Gut Microbiome Prevents Acute Graft-Versus-Host Disease following Allogeneic Bone Marrow Transplantation. *PLOS ONE* 2014; **9**: e105706.

- 77 Whangbo J, Ritz J, Bhatt A. Antibiotic-mediated modification of the intestinal microbiome in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2017; **52**: 183–90.
- 78 Shono Y, Docampo MD, Peled JU, Perobelli SM, Jenq RR. Intestinal microbiota-related effects on graft-versus-host disease. *Int J Hematol* 2015; **101**: 428–37.
- 79 Weber D, Jenq RR, Peled JU, *et al.* Microbiota Disruption Induced by Early Use of Broad-Spectrum Antibiotics Is an Independent Risk Factor of Outcome after Allogeneic Stem Cell Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2017; **23**: 845–52.
- 80 Jenq RR, Taur Y, Devlin SM, *et al.* Intestinal *Blautia* Is Associated with Reduced Death from Graft-versus-Host Disease. *Biol Blood Marrow Transplant* 2015; **21**: 1373–83.
- 81 Simms-Waldrup TR, Sunkersett G, Coughlin LA, *et al.* Antibiotic-Induced Depletion of Anti-inflammatory Clostridia Is Associated with the Development of Graft-versus-Host Disease in Pediatric Stem Cell Transplantation Patients. *Biol Blood Marrow Transplant* 2017; **23**: 820–9.
- 82 Taur Y, Coyte K, Schluter J, *et al.* Reconstitution of the gut microbiota of antibiotic-treated patients by autologous fecal microbiota transplant. *Sci Transl Med* 2018; **10**: eaap9489.
- 83 van Lier YF, Davids M, Haverkate NJE, *et al.* Fecal Microbiota Transplantation Can Cure Steroid-Refractory Intestinal Graft-Versus-Host Disease. *Biol Blood Marrow Transplant* 2019; **25**: 241.
- 84 von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtzsche PC, Vandenbroucke JP. The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *J Clin Epidemiol* 2008; **61**: 344–9.
- 85 Harris AC, Young R, Devine S, *et al.* International, Multicenter Standardization of Acute Graft-versus-Host Disease Clinical Data Collection: A Report from the Mount Sinai Acute GVHD International Consortium. *Biol Blood Marrow Transplant* 2016; **22**: 4–10.
- 86 Farowski F, Bücken V, Vehreschild JJ, *et al.* Impact of choice, timing, sequence and combination of broad-spectrum antibiotics on the outcome of allogeneic haematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2018; **53**: 52–7.
- 87 Jenq RR, Ubeda C, Taur Y, *et al.* Regulation of intestinal inflammation by microbiota following allogeneic bone marrow transplantation. *J Exp Med* 2012; **209**: 903–11.
- 88 Ullmann AJ, Lipton JH, Vesole DH, *et al.* Posaconazole or Fluconazole for Prophylaxis in Severe Graft-versus-Host Disease. *N Engl J Med* 2007; **356**: 335–47.
- 89 van Montfrans J, Schulz L, Versluys B, *et al.* Viral PCR Positivity in Stool before Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation Is Strongly Associated with Acute Intestinal Graft-versus-Host Disease. *Biol Blood Marrow Transplant* 2015; **21**: 772–4.
- 90 Bruminhent J, Wang Z-X, Hu C, *et al.* Clostridium Difficile Colonization and Disease in Patients Undergoing Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2014; **20**: 1329–34.
- 91 Sharma SK, Kumar S, Agrawal N, *et al.* Cytomegalovirus reactivation following hematopoietic stem cell transplantation. *J Infect Dev Ctries* 2013; **7**: 1003–7.

- 92 Levine JE, Logan B, Wu J, *et al.* Graft-versus-Host Disease Treatment: Predictors of Survival. *Biol Blood Marrow Transplant* 2010; **16**: 1693–9.
- 93 Storb R, Gyurkocza B, Storer BE, *et al.* Graft-Versus-Host Disease and Graft-Versus-Tumor Effects After Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation. *J Clin Oncol* 2013; **31**: 1530–8.
- 94 Foley B, Cooley S, Verneris MR, *et al.* Cytomegalovirus reactivation after allogeneic transplantation promotes a lasting increase in educated NKG2C+ natural killer cells with potent function. *Blood* 2012; **119**: 2665–74.
- 95 Alexander S, Fisher BT, Gaur AH, *et al.* Effect of Levofloxacin Prophylaxis on Bacteremia in Children With Acute Leukemia or Undergoing Hematopoietic Stem Cell Transplantation: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2018; **320**: 995–1004.
- 96 Jacobson S, Clemmons AB, Shah A, *et al.* Impact of Fluoroquinolone Prophylaxis on Survival Outcomes after Hematopoietic Stem Cell Transplantation: A Single-Center Experience. *Biol Blood Marrow Transplant* 2016; **22**: 167–8.
- 97 Wolff D, Ayuk F, Elmaagacli A, *et al.* Current Practice in Diagnosis and Treatment of Acute Graft-versus-Host Disease: Results from a Survey among German-Austrian-Swiss Hematopoietic Stem Cell Transplant Centers. *Biol Blood Marrow Transplant* 2013; **19**: 767–76.
- 98 Taur Y, Xavier JB, Lipuma L, *et al.* Intestinal Domination and the Risk of Bacteremia in Patients Undergoing Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Clin Infect Dis* 2012; **55**: 905–14.
- 99 Taur Y, Jenq RR, Perales M-A, *et al.* The effects of intestinal tract bacterial diversity on mortality following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Blood* 2014; **124**: 1174–82.
- 100 Mathewson ND, Jenq R, Mathew AV, *et al.* Gut microbiome derived metabolites modulate intestinal epithelial cell damage and mitigate Graft-versus-Host Disease. *Nat Immunol* 2016; **17**: 505–13.
- 101 Pamer EG, Taur Y, Jenq R, van den Brink MRM. Impact of the Intestinal Microbiota on Infections and Survival Following Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Blood* 2014; **124**: SCI-48.
- 102 Hammond SP, Baden LR. Antibiotic prophylaxis during chemotherapy-induced neutropenia for patients with acute leukemia. *Curr Hematol Malig Rep* 2007; **2**: 97–103.
- 103 Clemmons AB, Gandhi AS, Albrecht B, Jacobson S, Pantin J. Impact of fluoroquinolone prophylaxis on infectious-related outcomes after hematopoietic cell transplantation. *J Oncol Pharm Pract* 2019; **25**: 326–32.
- 104 Gafter-Gvili A, Fraser A, Paul M, Leibovici L. Meta-Analysis: Antibiotic Prophylaxis Reduces Mortality in Neutropenic Patients. *Ann Intern Med* 2005; **142**: 979–95.
- 105 Gafter-Gvili A, Fraser A, Paul M, *et al.* Antibiotic prophylaxis for bacterial infections in afebrile neutropenic patients following chemotherapy. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; **2012**: CD004386.
- 106 Kimura S, Akahoshi Y, Nakano H, *et al.* Antibiotic prophylaxis in hematopoietic stem cell transplantation. A meta-analysis of randomized controlled trials. *J Infect* 2014; **69**: 13–25.