

Aus dem Universitätsklinikum Münster

Medizinische Klinik A für Hämatologie, Onkologie, Hämostaseologie und Pneumologie

-Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Georg Lenz-

**Antibiotische Prophylaxe während Neutropenie nach
Hochdosistherapie mit autologer Stammzellretransfusion**

INAUGURAL – DISSERTATION

zur

Erlangung des doctor medicinae

der Medizinischen Fakultät

der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster

vorgelegt von Sonnenberg, Jannik

aus Düsseldorf

2021

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Westfälischen Wilhelms-Universität
Münster

Dekan: Univ.-Prof. Dr. med. Frank Ulrich Müller

1. Berichterstatterin: PD Dr. med. Michele Pohlen

2. Berichterstatter: PD Dr. med. Alexander-Henrik Lukasz

Tag der mündlichen Prüfung: 24.01.2022

Aus dem Universitätsklinikum Münster

Medizinische Klinik A für Hämatologie, Onkologie, Hämostaseologie und Pneumologie

-Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Georg Lenz-

1. Berichterstatterin: PD Dr. med. Michele Pohlen

2. Berichterstatter: PD Dr. med. Alexander-Henrik Lukasz

ZUSAMMENFASSUNG

Antibiotische Prophylaxe während Neutropenie nach Hochdosistherapie mit autologer Stammzellretransfusion

Jannik Sonnenberg

Die vorliegende retrospektive Kohortenstudie wertet die Daten von 336 Patientinnen und Patienten aus, die in der Neutropenie nach Hochdosistherapie mit autologer Stammzelltransplantation eine antibiotische Prophylaxe erhielten. Es sind an Lymphomen, Multiplen Myelomen, Sarkomen oder Keimzelltumoren Erkrankte eingeschlossen. Die prophylaktischen Anwendungen des lokal wirkenden Antibiotikums Colistin (n=137) und des systemisch wirkenden Antibiotikums Ciprofloxacin (n=164) wurden hinsichtlich der Infektionsraten, Auswirkungen auf die mikrobiologischen Ergebnisse und Resistenzraten in der therapiebedingten Neutropenie verglichen. Es konnte eine Kontrollgruppe (n=35) ohne antibiotische Prophylaxe gewonnen werden. Im Vergleich der Prophylaxegruppen gegen die Kontrollgruppe zeigte sich eine signifikante Überlegenheit der Prophylaxe hinsichtlich der Infektionsraten ($p=0.006$), aber kein Unterschied in den infektionsbedingten Mortalitätsraten ($p=0.601$). Dies bestätigte sich auch in multivariaten Analysen. Die beiden Prophylaxeregime zeigen untereinander keinen signifikanten Unterschied in den Infektionsraten ($p=0.643$). Es finden sich aber deutlich höhere Resistenzraten gegen Ciprofloxacin als Colistin (15.9% vs. 0.7%, $p<0.001$). In den nach Entitäten aufgeteilten Subgruppenanalysen innerhalb der Prophylaxegruppen zeigten sich ähnliche Ergebnisse. Die Infektionsraten differieren jedoch zwischen den verschiedenen eingeschlossenen Entitäten signifikant ($p<0.001$). Insgesamt kann somit ein Vorteil einer Prophylaxegabe mit Hinblick auf die Infektionsraten und Rücksicht auf die Resistenzraten gezeigt werden. Ciprofloxacin war Colistin in der Analyse nicht überlegen, sondern zeigte in dem Gesamtkollektiv eine nicht signifikant höhere Infektionsrate von 53.7% im Vergleich zu 50.4% bei Colistin.

Tag der mündlichen Prüfung: 24.01.2022

Eidesstattliche Erklärung

Ich gebe hiermit die Erklärung ab, dass ich die Dissertation mit dem Titel: „Antibiotische Prophylaxe während Neutropenie nach Hochdosistherapie mit autologer Stammzellretransfusion“ in der medizinischen Klinik A für Hämatologie, Onkologie, Hämostaseologie und Pneumologie unter der Anleitung von PD Dr. med. Michele Pohlen

1. selbstständig angefertigt,
2. nur unter Benutzung der im Literaturverzeichnis angegebenen Arbeiten angefertigt und sonst kein anderes gedrucktes oder ungedrucktes Material verwendet,
3. keine unerlaubte fremde Hilfe in Anspruch genommen,
4. sie weder in der gegenwärtigen noch in einer anderen Fassung einer in- oder ausländischen Fakultät als Dissertation, Semesterarbeit, Prüfungsarbeit, oder zur Erlangung eines akademischen Grades, vorgelegt habe.

Münster, 03.05.2022

Ort/Datum

Unterschrift

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung.....	1
2	Methoden.....	4
2.1	Studienpopulation	4
2.2	Behandlungsschema	4
2.3	Exemplarischer Therapieverlauf	5
2.4	Prophylaxe	6
2.4.1	Colistin	6
2.4.2	Ciprofloxacin	7
2.5	Endpunkte der Analyse	9
2.6	Statistische Analyse	9
2.7	Datenerfassung und -definition	10
3	Ergebnisse.....	11
3.1	Gesamtkollektiv (mit und ohne antibiotische Prophylaxe)	11
3.1.1	Demographie.....	11
3.1.2	Infektionen	12
3.1.3	Prophylaxe.....	14
3.1.4	Multivariate Analysen	14
3.2	Prophylaxegruppe (alle Entitäten).....	15
3.2.1	Demographie.....	15
3.2.2	Infektionen	15
3.2.3	Prophylaxe.....	16
3.2.4	Multivariate Analysen	17
3.3	Prophylaxegruppe: Subgruppenanalyse Lymphome	17
3.3.1	Demographie.....	17
3.3.2	Infektionen	17
3.3.3	Prophylaxe.....	18
3.3.4	Multivariate Analysen	18
3.4	Prophylaxegruppe: Subgruppenanalyse Myelome.....	18
3.4.1	Demographie.....	18
3.4.2	Infektionen	19
3.4.3	Prophylaxe.....	19
3.4.4	Multivariate Analysen	19
3.5	Prophylaxegruppe: Subgruppenanalyse Keimzelltumore	20
3.5.1	Demographie.....	20
3.5.2	Infektionen	20
3.6	Prophylaxegruppe: Subgruppenanalyse Sarkome	20
3.6.1	Demographie.....	21
3.6.2	Infektionen	21
4	Diskussion.....	22
4.1	Zusammenfassung der Ergebnisse	22
4.1.1	Autologe Transplantationen und antibiotische Prophylaxe.....	23
4.1.2	Ciprofloxacin als Prophylaxe	25
4.1.3	Colistin als Prophylaxe.....	30
4.1.4	Ciprofloxacin vs. Colistin	32
4.1.5	Selektive Darmdekontamination.....	33
4.1.6	Mikrobiome.....	34

4.1.7	Resistenzen und Reservemedikamente	35
4.1.8	Krankheitsentitäten.....	38
4.2	Einschränkungen dieser Studie.....	38
4.3	Ergebnis	39
5	Literaturverzeichnis	43
6	Danksagung	50
7	Lebenslauf	51
8	Anhang	I

1 Einleitung

Die Geschichte der Stammzelltransplantation beginnt in den Nachwehen der ersten Atombombenexplosionen mit den Beobachtungen der protektiven Eigenschaften von Blei und intravenöser Gaben von Knochenmark.[1, 2] Edward D. Thomas und seine Arbeitsgruppe untersuchten in der Folge ab Mitte der 1950er Jahre Methoden um das Knochenmark bei Menschen zu regenerieren.[3] Die Ergebnisse dieser frühen Studien waren wegweisend, auch wenn die Transplantationen erfolglos blieben. Sie zeigten, dass die intravenöse Gabe von großen Mengen sorgfältig aufbereiteten Knochenmarks ohne schwerwiegende Nebenwirkungen bleiben kann.[4] Außerdem konnte die Hypothese, dass sie zu einer Repopulation des Knochenmarks und damit Erholung des Blutbildes führen könnte, aufgestellt und 1959 durch erste temporäre Erfolge bestärkt werden.[5]

Zunächst überlebten jedoch nur wenige Erkrankte die Behandlung selbst.[6] Langfristig verstarben alle Patientinnen und Patienten* an Komplikationen wie Abstoßungen des Transplantates, Graft-versus-Host-Disease (GvHD), Blutungen oder Infektionen.[7] Durch die Entdeckungen verschiedener Systeme der Histokompatibilität konnte diesen Nebenwirkungen erstmals vorgebeugt und durch immunsuppressive Medikamente, wie Cyclophosphamid, eine Behandlung ermöglicht werden.[8, 9] Die ersten erfolgreichen allogenen Transplantationen bei Menschen schlossen sich 1968 an und wurden durch Richard A. Gatti und Kollegen und Robert A. Good durchgeführt.[10, 11] Insbesondere Transplantat-gegen-Wirt-Reaktionen traten jedoch weiterhin in bis zur Hälfte aller Fälle auf.[12]

Der Durchbruch der Stammzelltransplantation erfolgte erst in der Mitte der 1980er Jahre, als die Gabe von Frischblut durch die gezielte Gabe einzelner Blutprodukte abgelöst wurde und mit Cyclosporin ein neues hochwirksames Immunsuppressivum zur Verfügung stand.[13, 14] Außerdem ermöglichte der wissenschaftliche Fortschritt die immer schnellere Identifikation und spezifischere Behandlung von Infektionen. Thomas erhielt infolgedessen 1990 zusammen mit Joseph E. Murray den Nobelpreis für Medizin für die Entwicklung der Zell- und Organtransplantation.

Ende Dezember 2012 wurde die weltweit millionste Stammzelltransplantation durchgeführt.[15] Laut dem Jahresbericht des Registers für Stammzelltransplantationen wurden allein in Deutschland 2018 knapp 3500 allogene und 3000 autologe Transplantationen vorgenommen. Dabei handelt es sich bei

* Die in dieser Arbeit gewählten maskulinen Formen beziehen sich, falls nicht explizit anders genannt, stets auf weibliche, männliche und diverse Personen. Ausschließlich aufgrund einer besseren Lesbarkeit wird auf eine geschlechterspezifische Bezeichnung sowie eine Mehrfachbenennung verzichtet. Alle personenbezogenen Bezeichnungen sind somit als geschlechtsneutral zu verstehen.

allogenen Transplantationen um die Übertragung von fremdem Spendermaterial und bei autologen Transplantation um die Transplantation bzw. Retransfusion von patienteneigenem Material.

Aus der modernen Medizin sind autologe und allogene Stammzelltransplantationen heute nicht mehr wegzudenken. Insbesondere intensive Chemotherapien zur Behandlung verschiedenster Tumorerkrankungen werden erst durch die anschließende Stammzelltransplantation ermöglicht. Eine autologe Stammzellretransfusion stellt dabei bei einigen Erkrankungen die körperlich weniger belastende und mit geringerem Komplikationsrisiko assoziierte Alternative zu einer allogenen Stammzelltransplantation dar.[16]

Um den Patienten im Anschluss eine bestmögliche Betreuung zu ermöglichen, widmet sich ein großer Bereich der Forschung der Behandlung von Therapiekomplikationen nach einer Stammzelltransplantation. Eine der Hauptkomplikationen stellt dabei weiterhin das Auftreten von Infektionen bei nicht vorhandener oder reduzierter Immunabwehr dar.[17, 18] Diese beruht darauf, dass im Anschluss an eine hochdosierte Chemotherapie das Knochenmark eines Patienten abstirbt und anschließend durch zuvor gewonnenes eigenes oder fremdes Spendermaterial ersetzt werden muss. Bis dieses anwächst und die Produktion neuer Blutzellen aufnimmt, ist der Behandelte besonders anfällig für mikrobielle Erreger. Deshalb spielt in dieser Phase der Neutropenie die Infektionsprävention durch weitreichende Hygienemaßnahmen, Umkehrisolation des Patienten und das prophylaktische Verabreichen von Medikamenten zur Vermeidung von Komplikationen eine zentrale Rolle. Hierzu gehören neben Antimykotika und Virostatika insbesondere Antibiotika.

Im Bereich der allogenen Knochenmark- und Stammzelltransplantationen besteht ein Konsens für einen Vorteil der Anwendung von antibiotischen Prophylaxen hinsichtlich einer Reduktion von Infektionen und Mortalität. Dies wurde in zahlreichen Studien belegt und findet sich in den aktuellen Leitlinien wieder.[19]

Deutlich umstrittener stellt sich der Stand der Forschung bei den autologen Stammzelltransplantationen dar. Da sich die Dauer der Neutropenie bei den unterschiedlichen Spendermaterialien entweder im Bereich von einigen Tagen oder bei bis zu mehreren Wochen befindet, ist auch die Dauer der kritischen Phase und somit des Krankenhausaufenthaltes unterschiedlich. Deshalb stellt der fragliche klinische Vorteil einer Antibiotikaprophylaxe im risikoärmeren Umfeld der autologen Stammzelltransplantation weiterhin eine Forschungsfrage dar, die noch nicht abschließend beantwortet ist.

Wenn eine antibiotische Infektionsprophylaxe nach autologer Stammzelltransplantation durchgeführt wird, finden häufig Fluorchinolone Anwendung.[20–22] Diese werden seit ihrer Einführung zu Beginn der 1980er Jahre als Antibiotika mit breitem Wirkspektrum in der Prophylaxe und Therapie von Infektionen bei immungeschwächten Patienten eingesetzt.[23] In Anbetracht von weltweit zunehmenden Resistenzraten sowie des Wissens um die mit Fluorchinolonen assoziierten

Nebenwirkungen stellen sich die Fragen, ob Fluorchinolonprophylaxen indiziert bzw. wirksam sind und ob alternative Antibiotika verwendet werden können, um Infektionen zu verhindern.

In dieser Arbeit haben wir deshalb in einer einzelnen klinischen Umgebung auf zwei verschiedenen Stationen Patienten im Rahmen einer autologen Stammzelltransplantation prophylaktisch antibiotisch behandelt. Zum Einsatz kamen das Fluorchinolon Ciprofloxacin und das Polymyxin Colistin. Außerdem konnte eine Kontrollgruppe ohne antibiotische Prophylaxe gewonnen werden.

Das Polymyxin Colistin wurde erstmals bereits in den 1940er Jahren hergestellt.[24] Aufgrund der hohen Neuro- und Nephrotoxizität bei systemischer Anwendung wurde es selten eingesetzt.[25] Da das Medikament, wenn es nicht intravenös verabreicht wird, eine sehr geringe Bioverfügbarkeit besitzt, ist es aber zur lokalen, oralen oder inhalativen Anwendung geeignet. Erst seit häufiger Carbapenem-resistente Enterobakterien auftreten, wird Colistin erneut vermehrt systemisch genutzt. Seit 2012 gibt es in Deutschland wieder zugelassene Fertigarzneimittel zur parenteralen systemischen Therapie.[26] Im Rahmen dieser Entwicklung werden auch weitere Einsatzgebiete erforscht. So wird der Magendarmtrakt bereits seit längerem als relevante Eintrittspforte für Infektionen in Neutropenie betrachtet.[27] Hier soll deshalb im Folgenden die Vermutung untersucht werden, dass eine Modifikation der Bakterienlast in diesem Bereich einen signifikanten Beitrag zur Vermeidung von Infektionen in Neutropenie leisten kann. Dies wird mit dem aktuellen Standard verglichen, einer Prophylaxe mit dem Fluorchinolon Ciprofloxacin. Da bei Fluorchinolonen die weltweiten Resistenzentwicklung aktuell kritisch beobachtet werden, wird auch die lokale Resistenzlage einbezogen.

2 Methoden

2.1 Studienpopulation

Die vorliegende Studie ist eine retrospektive Kohortenstudie. In dieser haben wir Daten Tumorerkrankter ausgewertet, die, während einer therapiebedingten Neutropenie aufgrund einer Hochdosistherapie mit nachfolgender autologer Stammzellretransfusion, eine antibiotische Infektionsprophylaxe mit entweder Ciprofloxacin oder Colistin erhielten. Alle Patienten wurden im Zeitraum vom 1. November 2012 bis zum 31. März 2017 in der Abteilung für Hämatologie und Onkologie der Medizinischen Klinik A des Universitätsklinikums Münster, Deutschland, behandelt. Die Therapie erfolgte in allen Fällen zur Behandlung einer malignen Grunderkrankung.

Bereits im Vorfeld haben wir im Rahmen der Datenakquise einige Patienten oder Behandlungsfälle für die weitere Analyse ausgeschlossen. Neben pädiatrischen Patienten wurden auch Zweit- und Folgefälle von Patienten, die bereits durch einen vorangegangenen Behandlungsfall in die Studie eingeschlossen wurden, nicht berücksichtigt. Ebenso verfahren wir mit Behandlungsfällen die sequenziell Ciprofloxacin und Colistin im Aufenthalt enthielten. Alle 382 Eingeschlossenen erteilten schriftliche Einverständniserklärungen zur Analyse ihrer Daten im Rahmen wissenschaftlicher Forschungsarbeiten. Da der Vergleich beider Prophylaxeregime mit Ciprofloxacin und Colistin das Ziel dieser Studie ist, wurden zusätzlich Fälle mit antibiotischer Vortherapie zwischen der stationären Aufnahme und dem Zeitpunkt des regulären Prophylaxebeginns (n=46) aus der finalen Analyse ausgeschlossen. Somit konnten 336 Patienten für die vorliegende Arbeit berücksichtigt werden (s. Grafik 1, S. 11).

2.2 Behandlungsschema

Auf Basis der Bettenverfügbarkeit wurden alle Behandelten einer von zwei verschiedenen Gruppen innerhalb derselben Abteilung zugewiesen. Die hämatologisch-onkologischen Behandlungskonzepte waren für beide Gruppen in der therapiebedingten Neutropenie identisch, abgesehen von der antibiotischen Prophylaxe: Eine Gruppe erhielt Colistin, die andere Ciprofloxacin. Individuelle Charakteristika (z.B. Krankheitsstatus, Therapieregime) hatten keinen Einfluss auf die Zuweisung zu einer Gruppe. Fälle, in denen die Prophylaxe abgelehnt wurde, Unverträglichkeiten oder Allergien gegen die Medikation vorhanden waren sowie solche, bei denen das Ansetzen der Prophylaxe versäumt wurde, wurden als zusätzliche Gruppe ohne Prophylaxe ausgewertet. Entsprechend der Richtlinien der Abteilung für Hämatologie und Onkologie der Medizinischen Klinik A des Universitätsklinikums Münster erfuhren alle Gruppen die Entität spezifischen, identischen weiteren Therapien und unterstützenden Maßnahmen.

2.3 Exemplarischer Therapieverlauf

In einem exemplarischen Therapiezyklus im Rahmen dieser Studie erfolgte die Indikationsstellung zur Stammzellmobilisation und autologen Retransfusion durch die interdisziplinäre Tumorkonferenz entsprechend der Indikationsliste der Deutschen Arbeitsgemeinschaft für Knochenmark- und Blutstammzelltransplantation (DAG-KBT).

Einige Wochen vor der geplanten Hochdosistherapie wurde die Chemotherapie-basierte Mobilisierung bzw. Mobilisation ohne Chemotherapie der Stammzellen mittels G-CSF-Stimulation, Filgrastim 5 µg/kg KG/d über vier bis fünf Tage bei zytotoxischer Mobilisation bzw. zweimal pro Tag bei steady-state Mobilisation und anschließender Stammzellapherese nach Aufklärung entsprechend der allgemeinen Grundsätze durchgeführt. Nach der Aufnahme von Patienten auf eine der behandelnden Einheiten erfolgte eine ausführliche Anamnese, eine klinische Untersuchung, ein EKG, eine Überprüfung der Lungenfunktion, eine Echokardiographie, eine zahnmedizinische Vorstellung und bei vorhandener Symptomatik ein HNO-Konsil.

Nach Abschluss der notwendigen Toxizitätsuntersuchungen sowie Ausschluss etwaiger Kontraindikationen erfolgte die Applikation der hochdosierten Chemotherapie. Das Protokoll der Chemotherapie orientierte sich an der jeweiligen Grunderkrankung. Die Unterbringung erfolgte im Einzel- oder Doppelzimmer. Zusätzlich zu den allgemeinen erweiterten Hygienemaßnahmen einschließlich Schutzkleidung erfolgte eine Umkehrisolation ab einem Leukozytenwert von $<1000/\mu\text{l}$ (oder neutrophile Granulozyten $<500/\mu\text{l}$) bis mindestens zum leukozytären Engraftment, entsprechend definiert als >1000 Leukozyten/ μl oder >500 neutrophile Granulozyten/ μl . Nach Gabe der Prämedikation bestehend aus 2 mg Clemastin, 20 mg Metoclopramid und 100 mg Prednisolon wurde anschließend die protokollgerechte Retransfusion der zwischenzeitlich kryokonservierten Stammzellen mit mindestens einem Tag Abstand zur Hochdosistherapie durchgeführt. Parallel wurde die antibiotische Prophylaxemedikation begonnen. Eine prophylaktische und supportive Therapie erfolgte entsprechend des emetogenen Potenzials der Hochdosischemotherapie nach den Leitlinien für „Supportive Therapie und Nachsorge“ der DAG-KBT.

Das Absetzen der antibiotischen Prophylaxe erfolgte entweder zeitnah nach Engraftment der Leukozyten und somit Ende der Neutropenie, definiert als Messung von >500 neutrophile Granulozyten/ μl an drei aufeinanderfolgenden Tagen, oder bei Eintreten eines der primären Endpunkte (s. Kapitel 2.5, S. 9). Damit erfolgte die Umstellung auf eine empirische oder kalkulierte Antibiotikatherapie möglichst innerhalb der ersten zwei Stunden nach Fieberbeginn. Bei allen Behandelten erfolgte bei Verdacht auf eine Infektion die Abnahme zweier Blutkulturen und Anfertigung eines Urinstatus. Außerdem wurde eine röntgenologische Untersuchung des Thorax zur Pneumoniediagnostik durchgeführt.

Eine abschließende Entlassung in die ambulante Betreuung wurde nach dokumentiertem Engraftment der Leukozyten und Thrombozyten bzw. zusätzlicher Normalisierung der Laborparameter und/oder klinischer Stabilisierung im Falle einer Infektion vorgenommen.

2.4 Prophylaxe

Die Patienten erhielten die antibiotische Prophylaxe gleichzeitig mit Beginn der Hochdosistherapie. In der Colistin-Gruppe wurden acht Millionen IU täglich verabreicht, aufgeteilt in vier Einzeldosen. In der Ciprofloxacin-Gruppe erhielten die Patienten zweimal täglich 500 mg. Beide Medikamente wurden oral eingenommen. Zusätzlich erhielten beide Gruppen eine Prophylaxe gegen eine *Pneumocystis jirovecii* Pneumonie bestehend aus 960 mg Trimethoprim-Sulfamethoxazol zweimal täglich an zwei Tagen pro Woche. Amphotericin B (4 x 100 mg täglich p.o.) wurde zur Prophylaxe von Mykosen und Aciclovir (2 x 400 mg täglich p.o.) zur Vermeidung von viralen Infektionen in beiden Gruppen eingesetzt.

Trimethoprim-Sulfamethoxazol und Aciclovir wurden bis Tag +100 nach Transplantation eingesetzt. Die antibiotische Prophylaxe wurde bis zum Engraftment oder der ersten Fieberepisode fortgeführt und dann beendet bzw. auf eine kalkulierte Antibiotikagabe umgestellt. Bei nachgewiesenem Engraftment wurde ebenfalls die Prophylaxe mit Amphotericin B abgesetzt.

Im Folgenden werden die prophylaktisch genutzten Antibiotika hinsichtlich ihrer Wirkmechanismen, des Einsatzes in Deutschland, ihrer Nebenwirkungen und Resistenzen vorgestellt.

2.4.1 Colistin

2.4.1.1 Wirkmechanismus

Colistin, auch bekannt als Polymyxin E, wird von dem Bakterium *Paenibacillus polymyxa* gebildet und gehört zur Klasse der Polymyxine. Es interagiert mit seiner kationischen Region mit Lipopolysacchariden der äußeren Zellmembran, wo es Magnesium- und Calciumionen ersetzt. Dadurch führt es zu einer Löslichkeit der Zellmembran, die in einer wässrigen Umgebung je nach Konzentration des Medikamentes bakteriostatisch bis bakterizid wirkt.

Oral wird Colistin in kaum messbaren und therapeutisch nicht relevanten Dosen resorbiert.[28]

2.4.1.2 Einsatz

Es wird in vielen Ländern standardmäßig in der Landwirtschaft zur Kontrolle von Infektionen in der Viehzucht eingesetzt.[29] Bisher wurde es insbesondere aufgrund seiner Toxizität selten bei Menschen eingesetzt, hat in den letzten Jahren als Reserveantibiotikum bei Behandlungen von resistenten gramnegativen Keimen jedoch an Bedeutung gewonnen. Außerdem kann Colistin effizient zur Therapie von Infektionen mit *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli* und *Klebsiella* spp. eingesetzt

werden und wird bei oraler Gabe praktisch nicht resorbiert. Damit eignet es sich zur selektiven Darmdekontamination, bei der durch eine Verringerung der intestinalen Bakterienlast Infektionen vorgebeugt werden soll.

Colistin wird als Polymyxin von der Weltgesundheitsorganisation auch aufgrund der *mcr-1* und *mcr-2* Gene als „Highest Priority Critically Important Antimicrobials“ geführt.[30]

2.4.1.3 Nebenwirkungen

Colistin ist signifikant nephrotoxisch.[31] Bis zu 20% der Behandelten entwickeln bei systemischer Gabe akute tubuläre Nekrosen. Neurotoxizität tritt bei bis zu 7% in Form von Schwindel, Schwäche, Sensibilitätsstörungen, Verwirrtheit, Ataxien bis hin zu neuromuskulären Blockaden mit respiratorischem Versagen oder Apnoe auf. Weitere Nebenwirkungen beinhalten neben Hautreaktionen wie Ausschlägen, Urtikaria und Juckreiz auch Fieber und insbesondere gastrointestinale Störungen und pseudomembranöse Colitiden. Die Toxizität ist dabei dosisabhängig und reversibel bei Beendigung der Therapie. Von allergischen Reaktionen wird in bis zu 2% der Fälle berichtet.

2.4.1.4 Resistenzen

Insgesamt werden Resistenzen gegen Colistin selten beschrieben. Durch das SENTRY Antimicrobial Surveillance Program wurden vermittelbare Resistenzen, die das *mcr-1* Gen beinhalten, in Form von Plasmiden bei *E. coli* und *K. pneumoniae* gefunden.[32] Weitere Mechanismen der Resistenz umfassen spezifische Modifikationen der Poren der äußeren Membran und Reduktion der gesamten negativen Ladung der Lipopolysaccharide, eine Überexpression der Membrantransporter, die Colistin aus den Zellen befördern, eine Überproduktion von Kapselpolysacchariden und Colistinasen. Die Resistenzraten liegen bei bis zu 10.5% bei *K. pneumoniae*-Isolaten in einer griechischen Studie im Zeitraum von 2005–2008.[33] In China sind 1.4% der *E. coli* Stämme und in Dänemark 0.2% der Extended-Spectrum-Betalaktamase (ESBL) und Aminopenicillin und Cephalosporin (AmpC) Betalaktamase positiven *E. coli* Stämme resistent. Bei Tieren wurden in China bei 15% Resistenzen entdeckt im Vergleich zu 2% in Dänemark.[34] Außerdem wurden weitere Plasmide mit den *mcr-2* bis 9 Genen gefunden, die ebenfalls eine Resistenz gegen Colistin tragen.[35, 36]

2.4.2 Ciprofloxacin

2.4.2.1 Wirkmechanismus

Bei Ciprofloxacin handelt es sich um ein synthetisches Medikament aus der Gruppe II der Fluorchinolone. Diese hemmen die DNA-Replikation sowie die Zellteilung über eine Inhibition der bakteriellen Topoisomerase-II (Gyrase) und der Topoisomerase-IV. Über eine Bindung von Ciprofloxacin an die Gyrase-A-Untereinheit wird dabei eine reversible Hemmung erreicht.

Oral verabreichtes Ciprofloxacin erreicht eine Bioverfügbarkeit von 70 bis 80%.

2.4.2.2 Einsatz

Aufgrund ihres breiten Wirkspektrums zählen Fluorchinolone seit ihrer Entdeckung im Jahr 1981 zu den häufig genutzten Antibiotika, sowohl bei Menschen als auch in der Viehzucht.

Am 08.04.2019 wurde durch das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte in Abstimmung mit der Europäischen Arzneimittelagentur ein Rote-Hand-Brief zu Fluorchinolon-Antibiotika herausgegeben. Aufgrund von langanhaltenden und möglicherweise irreversiblen Nebenwirkungen auf den Bewegungsapparat und das Nervensystem werden Anwendungsbeschränkungen und Präzisierungen der verbleibenden Indikationen vorgeschrieben. So sollen Fluorchinolone nicht bei leichten oder mittelschweren Infektionen zur Anwendung kommen. Des Weiteren wird besondere Vorsicht bei älteren Patienten und solchen mit eingeschränkter Nierenfunktion, Organtransplantaten und bei gleichzeitiger Behandlung mit Kortikosteroiden gefordert, wobei letztere vermieden werden sollen. Die Behandlung soll bei den ersten Anzeichen von schwerwiegenden Nebenwirkungen oder Beeinträchtigungen, die vom zentralen Nervensystem ausgehen, beendet werden.

Ciprofloxacin wird als Fluorchinolone von der Weltgesundheitsorganisation als Reserveantibiotikum der Gruppe „Critically Important Antimicrobials“ geführt.[30]

2.4.2.3 Nebenwirkungen

Zu möglichen Nebenwirkungen zählen laut Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte unter anderem QT-Zeit Verlängerungen, Risikoerhöhungen für Aortenaneurysma und Aortendissektionen, Entzündungen oder Risse der Sehnen, Muskelschmerzen oder -schwäche, Gelenkschmerzen oder -schwellungen, Schwierigkeiten beim Gehen, periphere Polyneuropathie mit Kribbelparästhesien oder brennenden Schmerzen, Müdigkeit, Depressionen, Gedächtnisstörungen, Schlafstörungen, Probleme beim Sehen oder Hören und veränderter Geschmacks- oder Geruchssinn. Die Sehenschädigungen können innerhalb von zwei Tagen nach Beginn und bis zu einigen Monaten nach Ende der Behandlung mit einem Fluorchinolone auftreten.

2.4.2.4 Resistenzen

Die Resistenzmechanismen gegen Fluorchinolone reichen von DNA Mutationen, die z.B. Subeinheiten der DNA Gyrase oder Topoisomerase IV verändern, über Mutationen in Abschnitten für membranständige Pumpen und Diffusionskanäle bis hin zu verringerter Expression der Zielstrukturen.[37, 38] Die Resistenzraten liegen je nach Land und Studie z.B. bei 80.5% bei *Campylobacter* spp. im Jahr 2007 in Portugal, bei 42.3% bei *Salmonella* spp. und *Shigella* spp. im Iran im Jahr 2005, bei 0.5% bei *Shigella* spp. in den USA im Jahr 2005 oder bei keinem einzigen Fall in einer Studie aus dem Jahr 2009 hinsichtlich *Salmonella* spp. und *Shigella* spp. im ländlichen Mosambik.[39]

2.5 Endpunkte der Analyse

Der primäre Endpunkt war die Dokumentation einer Infektion, die definiert wurde als das Vorhandensein von mindestens zwei der folgenden Kriterien:

- a) Fieber während der Neutropenie (orale Temperatur über 38.3°C in einer einzigen Messung oder $\geq 38^\circ\text{C}$ in zwei Messungen getrennt über einen Zeitraum von mindestens einer Stunde)
- b) Klinische Anzeichen einer Infektion (z.B. Hypotonus, Tachypnoe oder Tachykardie)
- c) Laborparameter (z.B. ein Anstieg von CRP oder Procalcitonin-Level) oder mikrobiologischer Erregernachweis

Da die antibiotische Prophylaxe störend auf Kulturergebnisse einwirken kann bzw. häufig ein mikrobiologischer Erregernachweis nicht gelingt, waren mikrobiologische Funde nicht verpflichtend. Eine solche Voraussetzung hätte in unserer Studie in einer Untererfassung von Infektionen resultiert. Die sekundären Endpunkte waren mikrobiologische Funde (positive Kulturergebnisse), eine infektionsbedingte Verlegung auf die Intensivstation und Tod in Folge von Infektion.

2.6 Statistische Analyse

Sämtliche statistischen Analysen wurden mit IBM SPSS Statistics für Windows v.24 (IBM Corp., Armonk, NY, USA) durchgeführt. Arithmetische Mittelwerte oder Mediane wurden ebenso wie Standardfehler in Abhängigkeit von der jeweiligen Variablen berechnet. Das Signifikanzniveau wurde als $\alpha=0.05$ festgesetzt.

Die Verteilungen der Charakteristika auf die verschiedenen Gruppen wurden durch χ^2 Tests bzw. exakte Tests nach Fisher für kategoriale Variablen und Mann-Whitney-U-Tests für kontinuierliche Variablen verglichen.

Die multivariaten Analysen wurden durch binär logistische Regressionen in der Methode „Rückwärts: LR“ für kategoriale und durch Cox-Regressionen für kontinuierliche Variablen berechnet. Einschluss in die Analysen fanden dabei Variablen, die in univariaten Analysen einen p-Wert von <0.2 gezeigt hatten oder besondere klinische Relevanz besitzen. Das Niveau für einen Ausschluss wurde bei 0.1 festgesetzt. Im Rahmen von Kaplan-Meier Analysen wurden Log Rank (Mantel-Cox) Tests zu der Überprüfung der Signifikanzniveaus genutzt.

2.7 Datenerfassung und -definition

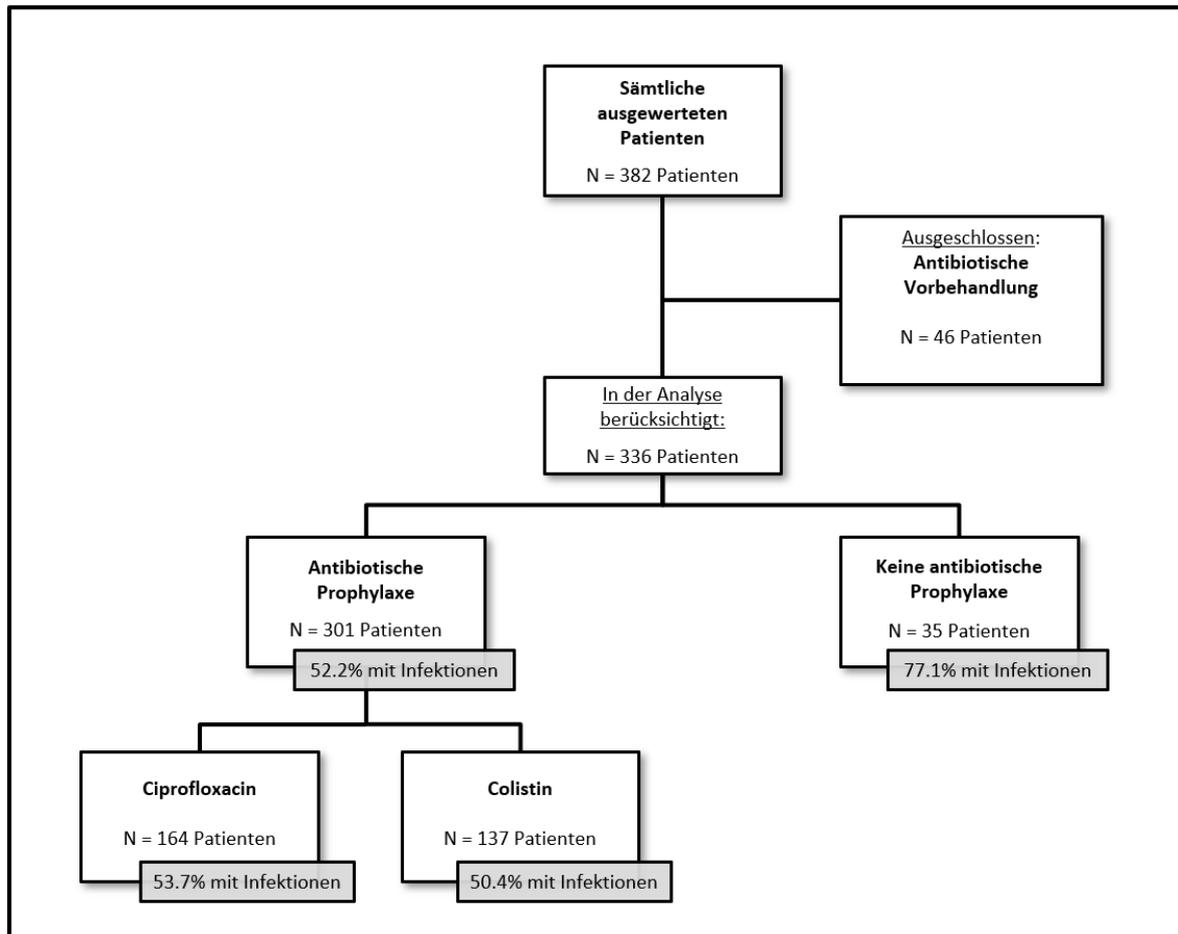
Zu den erfassten Grundcharakteristika der Patienten gehören Geburtsdatum, Geschlecht, Diagnose, Erkrankungsstadium, Therapiestatus (Erstlinientherapie oder Rezidiv/Zweitlinie etc.) und Charlson Komorbiditätsindex durch Erhebung der relevanten Nebenerkrankungen.

Allgemein wurden letztes Ansprechen der Erkrankung, behandelnde Station, Aufnahme datum, Entlassungsdatum, Verlegung auf die Intensivstation (Zeitpunkt und Indikation), Gesamtüberleben bzw. letzter Kontakt, eventuelles Sterbedatum und Todesursache erhoben. Die Remissionsevaluation der Erkrankung wurde durch KM-Zytologie, Histologie, Zytogenetik, Molekulargenetik, Bildgebung oder Serumchemie (Tumormarker, Blutbild und bei Multiplen Myelomen: freie Leichtketten, Immunfixation, Eiweißelektrophorese) erhoben.

Im Zusammenhang zu der ausgewerteten Therapie wurden das Startdatum, das applizierte Schema der Hochdosis-Chemotherapie sowie die Anzahl aller applizierten Chemotherapiezyklen inklusive des aktuellen Zyklus und die Anzahl der chemotherapeutischen Vortherapien mit Neutropenie erhoben. Die Definitionen hinsichtlich Aplasiogenität aller genutzten Chemotherapien finden sich in Tabelle 7 des Anhangs. Des Weiteren wurden das Datum der autologen Stammzellretransfusion, die Anzahl der transfundierten autologen peripheren Stammzellen, die antibiotische Prophylaxe inkl. Wirkstoff, Start- und Enddatum und das Start- und Enddatum der Neutropenie erhoben. Neutropenie wurde definiert als ein Wert unter 0.5×10^9 neutrophile Granulozyten/L.

Zur Analyse der infektionsbezogenen Ereignisse wurden folgende Parameter erhoben und analysiert: Auftreten einer Infektion (j/n), Startdatum einer Infektion, Anzahl der Fiebertage, Auftreten von Diarrhoe (j/n und ggf. Start- und Enddatum), Auftreten einer Mukositis (definiert als eine Mukositis mindestens dritten Grades nach Seegenschmiedt[40]) (j/n und ggf. Start- und Enddatum), Vorhandensein eines zentralvenösen Katheters oder implantierten Port-Systems (j/n), therapeutische Antibiotikagabe (j/n, ggf. Wirkstoffe), mikrobiologische Erregernachweise (j/n, ggf. Erregernamen), Multiresistenz im Falle eines Erregernachweises (j/n, ggf. welche Gruppierung), Resistenz gegen Colistin (j/n), Resistenz gegen Ciprofloxacin (j/n) und Material zur Erregerbestimmung. Informationen hinsichtlich Diarrhoe und Mukositis (jeweils j/n) wurden den klinischen Dokumentationen von Ärzten und Pflegekräften entnommen.

3 Ergebnisse



Grafik 1: Flussdiagramm der Behandlungspfade. In den weißen Kästen finden sich die entsprechenden Fallzahlen der benannten Gruppen und in den zugehörigen grauen Kästen die Infektionsraten der jeweiligen Gruppen, beginnend mit den in der Analyse berücksichtigten Gruppierungen.

3.1 Gesamtkollektiv (mit und ohne antibiotische Prophylaxe)

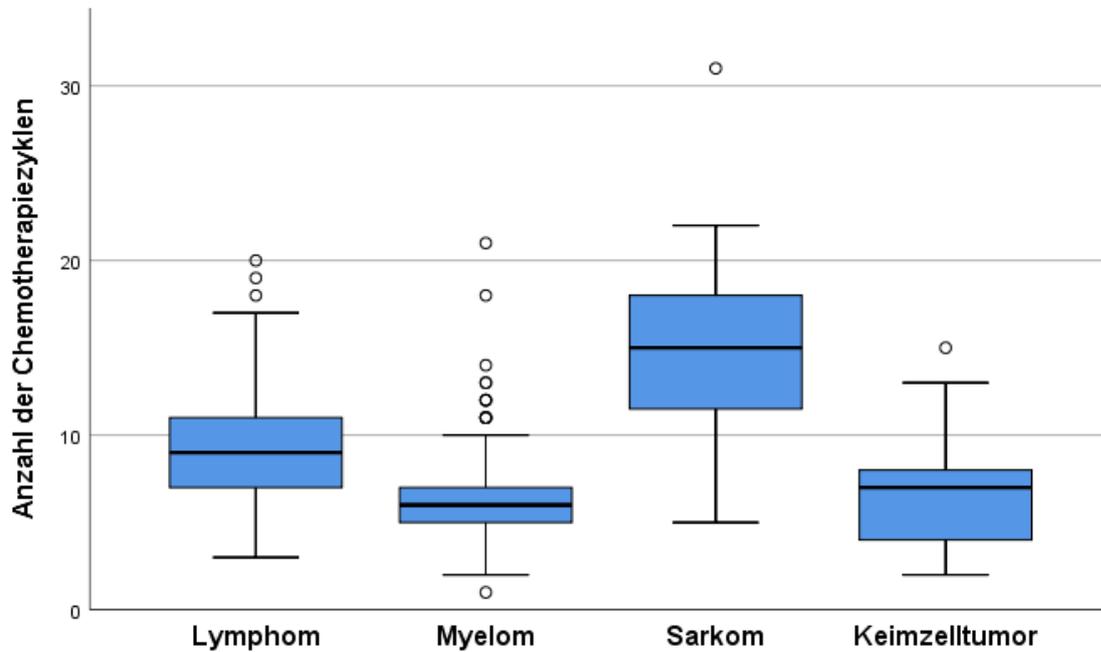
Die zu analysierenden Fälle (n=336) teilen sich in eine Gruppe ohne antibiotische Prophylaxe (n=35) und eine mit antibiotischer Prophylaxe (n=301) auf. Im Folgenden werden die Gruppen außerdem in Untergruppen nach den zugrunde liegenden Erkrankungen eingeteilt. In diesen Untergruppen werden nur die Fälle mit antibiotischer Prophylaxe berücksichtigt.

3.1.1 Demographie

Die Gruppen mit und ohne Prophylaxe unterscheiden sich nicht signifikant hinsichtlich Alter (Prophylaxe vs. Kontrolle: 54.50 (±13.51) vs. 52.74 (±13.43), p=0.444), Geschlecht (Männlich in Prophylaxe vs. Kontrolle: 65.4% vs. 68.6%, p=0.851), Diagnose (χ^2 [3, n=336] =0.321, p=0.956), Status

der Erkrankung (Erstlinie in Prophylaxe vs. Kontrolle: 60.5% vs. 65.7%, $p=0.588$) und Charlson Score (χ^2 [3, $n=336$] =4.493, $p=0.213$). Auch die Schweregrade der jeweiligen Erkrankungen weisen keine signifikanten Unterschiede auf (Ann-Arbor: $p=0.364$, ISS: $p=0.146$, Durie-Salmon: $p=0.634$, Lugano: $p=0.877$).

In Abhängigkeit von den Krankheitsentitäten ergibt sich ein signifikanter Unterschied hinsichtlich des Status der Erkrankung (χ^2 [3, $n=336$] =102.477 $p<0.001$). Die Anzahl der Vortherapien lässt sich in Abhängigkeit von den Krankheitsentitäten wie folgt darstellen:



Grafik 2: Boxplots der Anzahlen der Chemotherapiezyklen aufgeteilt nach codierten Diagnosen. Bei den verstärkten mittleren Balken im inneren der Kästen handelt es sich um den jeweiligen Median. Die Kästen grenzen das untere und obere Quartil ab, umschließen also die mittleren 50% der Ergebnisse einschließlich des Medianwertes. Die Länge der Whisker beträgt maximal den 1.5-fachen Interquartilsabstand. Werte, die außerhalb liegen, werden als Punkte gezeigt. Vergleich der Neoplasietypen im gesamten Kollektiv (χ^2 [66, $n=336$] =294.645, $p<0.001$).

Detaillierte demographische Informationen des gesamten Kollektivs können Tabelle 1a des Anhangs entnommen werden.

3.1.2 Infektionen

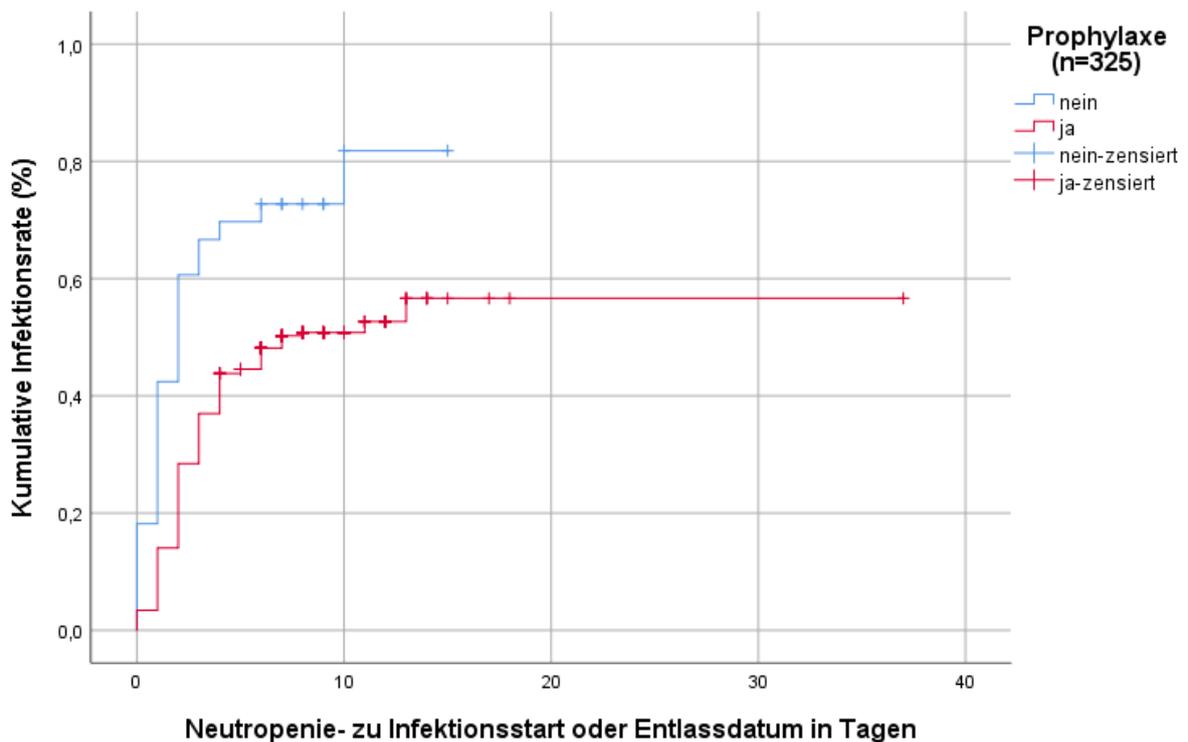
Die Gruppen mit und ohne Prophylaxe unterscheiden sich signifikant hinsichtlich des Beginns einer Infektion nach Chemotherapie (Prophylaxe vs. Kontrolle: 11 Tage vs. 10 Tage, $p=0.006$), der Infektionsraten (Prophylaxe vs. Kontrolle: 52.2% vs. 77.1%, $p=0.006$), der Infektionen mit Erregernachweis (Prophylaxe vs. Kontrolle: 33.6% vs. 57.1%, $p=0.009$), des Beginns einer Infektion nach Neutropeniestart (Prophylaxe vs. Kontrolle: 2 Tage vs. 1 Tag, $p=0.006$), des Status der Erkrankung

(Erstlinie vs. Zweitlinie/Rezidiv: 49.8% vs. 62.6%, $p=0.021$) und des Auftretens einer Mukositis (Prophylaxe vs. Kontrolle: 31.6% vs. 51.4%, $p=0.023$). Detaillierte Informationen hinsichtlich Infektionen des gesamten Kollektivs können Tabelle 1b des Anhangs entnommen werden.

Mit Hinblick auf die Infektionsrate ergeben sich signifikante Zusammenhänge in Bezug auf die Gabe einer Prophylaxe (Ja vs. Nein: 52.2% vs. 77.1%, $p=0.005$), das Auftreten einer Mukositis (Ja vs. Nein: 73.5% vs. 45.3%, $p<0.001$), das Auftreten von Diarrhoe (Ja vs. Nein: 59.3% vs. 47.7%, $p=0.037$), den Status der Erkrankung (Erstlinie vs. Zweitlinie/Rezidiv: 49.8% vs. 62.6%, $p=0.021$), den Charlson Score ($\chi^2 [3, n=336] =11.997, p=0.007$), das Vorhandensein eines zentralvenösen Katheters oder Ports (Ja vs. Nein: 59.3 vs. 20.5%, $p<0.001$), die zugrunde liegenden Erkrankung (75.6% (Lymphome) vs. 34% (Myelome) vs. 53.3% (Sarkome) vs. 70.6% (Keimzelltumore), $p<0.001$), die Anzahl der Vortherapien ($p=0.012$), die Anzahl der Vortherapien mit Neutropenie ($p=0.002$), die Aufenthaltsdauer im Krankenhaus ($p<0.001$) und die Dauer der Neutropenie ($p=0.05$). Weitere Informationen hierzu finden sich in Tabelle 1c.1 des Anhangs.

3.1.3 Prophylaxe

In Verbindung mit der Prophylaxe lässt sich ein signifikanter Zusammenhang mit einem Erregernachweis (Ja vs. Nein: 83.5% vs. 93%, $p=0.006$) und einem Auftreten einer Mukositis (Ja vs. Nein: 84.1% vs. 92.4%, $p=0.019$) zeigen. Außerdem lagen bei Verlegung auf Intensivstation häufiger Erregernachweise vor (Ja vs. Nein: 3.3% vs. 0%, $p=0.007$). Detaillierte Informationen hierzu finden sich in den Tabellen 1c.2 und 1c.3 des Anhangs.



Grafik 3: Kumulative Infektionsraten nach Neutropenie des gesamten Kollektivs. Es werden die Gruppen mit und ohne Prophylaxe verglichen. Der Unterschied ist mit einem p-Wert von <0.001 im Log Rank (Mantel-Cox) Test signifikant. Elf Fälle wurden aufgrund negativer Zeit von Neutropenie- zu Infektionsstart zensiert.

Mittelwerte

Prophylaxe (n=325)	Schätzer	Std.-Fehler	95% Konfidenzintervall	
Nein (n=33)	4.727	0.468	2.744	6.710
Ja (n=292)	18.135	1.961	15.439	19.675

3.1.4 Multivariate Analysen

Als unabhängige Faktoren mit Einfluss auf die Infektionsrate fanden sich das Geschlecht (95% CI 1.311–3.793, $p=0.003$), die Anzahl der Vortherapien mit Neutropenie (95% CI 0.997–1.138, $p=0.063$), die Gabe einer Prophylaxe (95% CI 0.124–0.794, $p=0.014$), das Auftreten einer Mukositis (95% CI 1.838–5.686, $p<0.001$), das Vorhandensein eines zentralvenösen Katheters oder Ports (95% CI 1.481–8.230, $p=0.004$) sowie die Dauer der Neutropenie (95% CI 1.074–1.402, $p=0.003$).

Hinsichtlich des Zeitpunktes des Infektionsbeginns konnten die Anzahl der Vortherapien mit Neutropenie (Exp(B) 1.041, $p=0.022$), das Auftreten einer Mukositis (Exp(B) 1.417, $p=0.021$) und das Vorhandensein eines zentralvenösen Katheters oder Ports (Exp(B) 2.630, $p=0.008$) als Variablen mit signifikantem Einfluss identifiziert werden. Detaillierte Informationen hierzu befinden sich in Tabelle 1d des Anhangs.

3.2 Prophylaxegruppe (alle Entitäten)

Die Gruppe mit Prophylaxe teilt sich weiter auf in Fälle mit Ciprofloxacinprophylaxe ($n=164$) und Fälle mit Colistinprophylaxe ($n=137$).

3.2.1 Demographie

Die Gruppen mit Ciprofloxacin und Colistin unterscheiden sich hinsichtlich Alter (Ciprofloxacin vs. Colistin: 54.85 (± 13.73) vs. 54.09 (± 13.28), $p=0.484$), Geschlecht (Männlich in Ciprofloxacin vs. Colistin: 65.9% vs. 65%, $p=0.903$), Diagnose (χ^2 [3, $n=301$] =7.631, $p=0.054$), Status (Erstlinie in Ciprofloxacin vs. Colistin: 60.4% vs. 60.6%, $p=0.969$) und Charlson Score (χ^2 [3, $n=301$] =1.573, $p=0.666$) nicht signifikant. Auch die Schweregrade der jeweiligen Erkrankungen weisen keine signifikanten Unterschiede auf (Ann-Arbor: $p=0.314$, ISS: $p=0.171$, Durie-Salmon: $p=0.573$, Lugano: $p=0.337$). Detaillierte demographische Informationen zu den Gruppen mit Prophylaxe können Tabelle 2a des Anhangs entnommen werden.

3.2.2 Infektionen

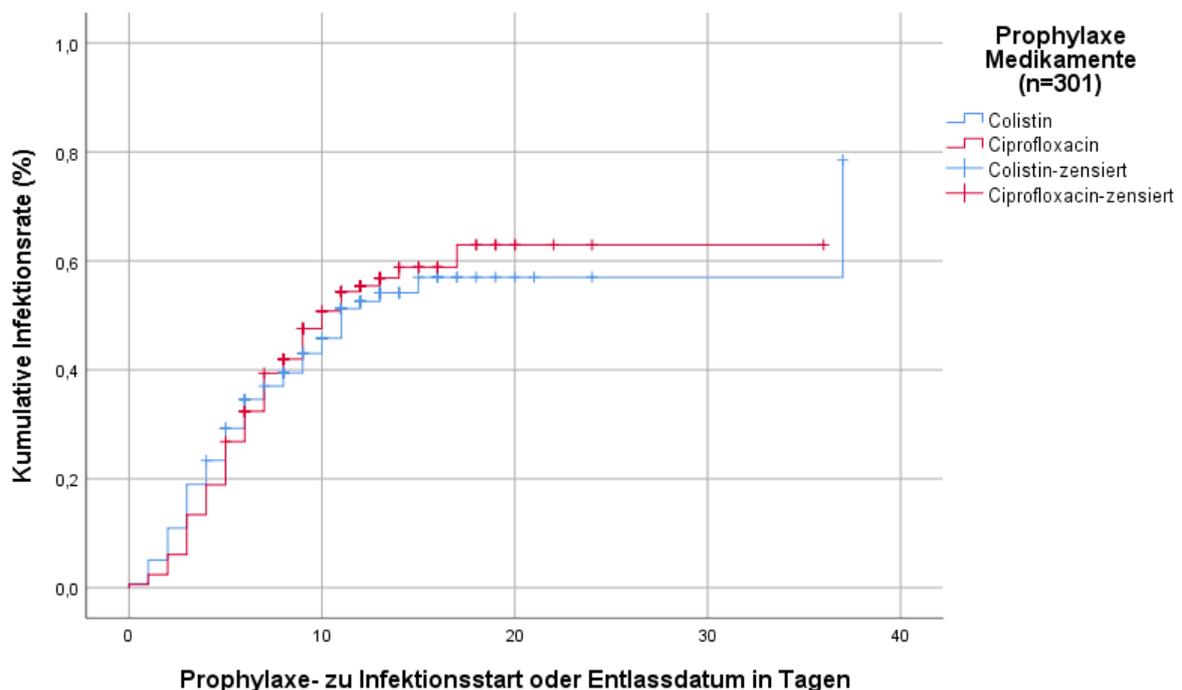
Die Gruppen mit Ciprofloxacin und Colistin unterscheiden sich signifikant hinsichtlich des Beginns einer Infektion nach Chemotherapie (Ciprofloxacin vs. Colistin: 11 Tage vs. 10 Tage, $p=0.004$), des Beginns einer Infektion nach Neutropeniestart (Ciprofloxacin vs. Colistin: 2 Tage vs. 2 Tage, $p=0.013$) und in dem Vorhandensein eines zentralvenösen Katheters oder Ports (Ciprofloxacin vs. Colistin: 92.1% vs. 83.9%, $p=0.031$). Jedoch gibt es keinen signifikanten Unterschied zwischen den Prophylaxegruppen hinsichtlich der Infektionsraten (Ciprofloxacin vs. Colistin: 53.7% vs. 50.4%, $p=0.643$), dem Auftreten einer Mukositis (Ciprofloxacin vs. Colistin: 28.7% vs. 35%, $p=0.263$) und der Mortalitätsraten (Ciprofloxacin vs. Colistin: 1.2% vs. 0%, $p=0.502$). Detaillierte Informationen hinsichtlich Infektionen der Prophylaxegruppe können Tabelle 2b des Anhangs entnommen werden.

Mit Hinblick auf die Infektionsrate ergeben sich signifikante Zusammenhänge in Bezug auf das Auftreten einer Mukositis (Ja vs. Nein: 69.5% vs. 44.2%, $p<0.001$), den Status der Erkrankung (Erstlinie vs. Zweitlinie/Rezidiv: 46.7% vs. 60.5%, $p=0.019$), den Charlson Score (χ^2 [3, $n=301$] =10.758, $p=0.013$),

das Vorhandensein eines zentralvenösen Katheters oder Ports (Ja vs. Nein: 56.8% vs. 17.1%, $p < 0.001$), die zugrunde liegenden Erkrankung (72.6% (Lymphome) vs. 31.9% (Myelome) vs. 53.8% (Sarkome) vs. 66.7% (Keimzelltumore), $p < 0.001$), die Anzahl der Vortherapien ($p = 0.018$), die Anzahl der Vortherapien mit Neutropenie ($p = 0.01$) und die Dauer des Krankenhausaufenthaltes ($p < 0.001$). Weitere Informationen hierzu finden sich in Tabelle 2c.1 des Anhangs.

3.2.3 Prophylaxe

Hinsichtlich Resistenzen gegen das Prophylaxemedikament ergibt sich in Verbindung mit den Prophylaxemedikamenten (Ciprofloxacin vs. Colistin: 15.9% vs. 0.7%, $p < 0.001$) und dem Charlson Score ($\chi^2 [3, n=301] = 20.231, p < 0.001$) ein signifikanter Zusammenhang. Des Weiteren ergeben sich signifikante Zusammenhänge zwischen einem möglichen Erregernachweis und der Verlegung auf eine Intensivstation (Ja vs. Nein, 4% vs. 0%, $p = 0.005$) und einem Tod während des Krankenhausaufenthaltes bzw. einem infektionsbedingten Tod während des Krankenhausaufenthaltes mit Resistenzen gegen die Prophylaxemedikation (Ja vs. Nein: 7.4% vs. 0%, $p = 0.008$). Detaillierte Informationen hierzu finden sich in den Tabellen 2c.2 und 2c.3 des Anhangs.



Grafik 4: Kumulative Infektionsraten dargestellt als Inzidenz von Infektionen nach Beginn der Prophylaxe in Tagen innerhalb der Prophylaxegruppe. Es werden die Gruppen mit Colistin- und Ciprofloxacinprophylaxe verglichen. Der Unterschied ist mit einem p-Wert von 0.756 im Log Rank (Mantel-Cox) Test nicht signifikant.
Mittelwerte

Prophylaxemedikament (n=301)	Schätzer	Std.-Fehler	95% Konfidenzintervall	
Colistin (n=137)	19.456	1.533	16.451	22.461
Ciprofloxacin (n=164)	17.807	1.410	15.042	20.571

3.2.4 Multivariate Analysen

Als unabhängige Faktoren mit Einfluss auf die Infektionsrate fanden sich das Geschlecht (95% CI 1.202–3.547, $p=0.009$), die Anzahl der Vortherapien mit Neutropenie (95% CI 0.991–1.136, $p=0.089$), das Auftreten einer Mukositis (95% CI 1.606–5.071, $p<0.001$), das Vorhandensein eines zentralvenösen Katheters oder Ports (95% CI 1.594–10.481, $p=0.003$) sowie die Dauer der Neutropenie (95% CI 1.039–1.366, $p=0.012$).

Hinsichtlich des Zeitpunktes des Infektionsbeginns konnten die Anzahl der Vortherapien mit Neutropenie (Exp(B) 1.045, $p=0.017$), das Auftreten einer Mukositis (Exp(B) 1.443, $p=0.025$) und das Vorhandensein eines zentralvenösen Katheters oder Ports (Exp(B) 3.120, $p=0.007$) als Variablen mit signifikantem Einfluss identifiziert werden. Detaillierte Informationen hierzu befinden sich in Tabelle 2d des Anhangs.

3.3 Prophylaxegruppe: Subgruppenanalyse Lymphome

Die Gruppe der Fälle mit einem Lymphom als zugrunde liegender Erkrankung besteht aus 117 Behandelten, die sich in die Gruppen mit Ciprofloxacinprophylaxe ($n=73$) und Colistinprophylaxe ($n=44$) aufteilen.

3.3.1 Demographie

Die Gruppen mit Ciprofloxacin und Colistin unterscheiden sich nicht signifikant hinsichtlich Alter (Ciprofloxacin vs. Colistin: 57.48 (± 13.12) vs. 57.11 (± 11.36), $p=0.499$), Geschlecht (Männlich in Ciprofloxacin vs. Colistin: $p=0.546$), Status (Erstlinie in Ciprofloxacin vs. Colistin: 34.2% vs. 31.8%, $p=0.842$) und Charlson Score (χ^2 [3, $n=117$] =1.437, $p=0.697$). Auch die Schweregrade der jeweiligen Erkrankungen weisen keine signifikanten Unterschiede auf (χ^2 [4, $n=117$] =4.749, $p=0.314$). Detaillierte demographische Informationen zu den Gruppen können Tabelle 3a des Anhangs entnommen werden.

3.3.2 Infektionen

Die Gruppen mit Ciprofloxacin und Colistin unterscheiden sich signifikant hinsichtlich des Beginns einer Infektion nach Chemotherapie (Ciprofloxacin vs. Colistin: 12 Tage vs. 11 Tage, $p=0.014$). Es gibt keinen signifikanten Unterschied zwischen den Prophylaxegruppen hinsichtlich der Infektionsraten (Ciprofloxacin vs. Colistin: 72.6% vs. 72.7%, $p=1$), des Auftretens einer Mukositis (Ciprofloxacin vs. Colistin: 38.4% vs. 45.5%, $p=0.561$) und der Mortalitätsraten ($p=0.527$).

Detaillierte Informationen hinsichtlich Infektionen der Prophylaxegruppe können Tabelle 3b des Anhangs entnommen werden.

Mit zunehmender Dauer des Krankenhausaufenthaltes stieg das Risiko einer Infektion ($p < 0.001$). Weitere Informationen hierzu finden sich in Tabelle 3c.1 des Anhangs.

3.3.3 Prophylaxe

Hinsichtlich Resistenzen gegen das Prophylaxemedikament ergibt sich im Zusammenhang mit den Prophylaxemedikamenten (Ciprofloxacin vs. Colistin: 24.7% vs. 0%, $p < 0.001$) und dem Charlson Score (χ^2 [3, $n=117$] =8.837, $p=0.032$) ein signifikanter Unterschied. Außerdem lässt sich zwischen einem Auftreten multiresistenter Erreger und dem Charlson Score (χ^2 [3, $n=117$] =9.338, $p=0.025$) ein signifikanter Unterschied zeigen. Zusätzlich ergeben sich signifikante Zusammenhänge zwischen einem Tod während des Krankenhausaufenthaltes bzw. einem infektionsbedingten Tod während des Krankenhausaufenthaltes mit Resistenzen gegen die Prophylaxemedikation (Ja vs. Nein: 11.1% vs. 0%, $p=0.023$). Detaillierte Informationen hierzu finden sich in den Tabellen 3c.2 und 3c.3 des Anhangs.

3.3.4 Multivariate Analysen

Des Weiteren wurden für die Gruppe der an Lymphomen Erkrankten multivariate Analysen durchgeführt. Im ersten Modell bezüglich der Zusammenhänge hinsichtlich der Infektionsrate ergeben sich als relevante Faktoren, die im Rahmen des Modells einen Einfluss auf die Infektionsrate ausüben, das Geschlecht (95% CI 1.070–6.254, $p=0.035$) und das Auftreten einer Mukositis (95% CI 1.046–6.672, $p=0.040$).

Im zweiten Modell wurden Faktoren gesucht, welche die Zeit bis zu einem eventuellen Infektionsstart beeinflussen können. Im Rahmen der Cox-Regression ergab sich keine Variable mit signifikantem Einfluss. Detaillierte Informationen hierzu befinden sich in Tabelle 3d des Anhangs.

3.4 Prophylaxegruppe: Subgruppenanalyse Myelome

Die Gruppe der Behandelten mit einem Multiplen Myelom als zugrunde liegender Erkrankung besteht aus 141 Fällen, die sich in die Gruppen mit Ciprofloxacinprophylaxe ($n=74$) und Colistinprophylaxe ($n=67$) aufteilen.

3.4.1 Demographie

Die Gruppen mit Ciprofloxacin und Colistin unterscheiden sich hinsichtlich Alter (Ciprofloxacin vs. Colistin: 57.78 (± 8.88) vs. 58.93 (± 7.83), $p=0.535$), Geschlecht (Männlich in Ciprofloxacin vs. Colistin: 59.5% vs. 61.2%, $p=0.865$), Status (Erstlinie in Ciprofloxacin vs. Colistin: 90.5% vs. 89.6%, $p=1$) und Charlson Score (χ^2 [2, $n=141$] =0.893, $p=0.640$) nicht signifikant. Auch die Schweregrade der jeweiligen

Erkrankungen weisen keine signifikanten Unterschiede auf (ISS: χ^2 [3, n=141] =5.011 p=0.171, Durie-Salmon: χ^2 [3, n=141] =1.998 p=0.573). Detaillierte demographische Informationen zu den Gruppen können Tabelle 4a des Anhangs entnommen werden.

3.4.2 Infektionen

Es gibt keinen signifikanten Unterschied zwischen den Prophylaxegruppen hinsichtlich der Infektionsraten (Ciprofloxacin vs. Colistin: 33.8% vs. 29.9%, p=0.718) und des Auftretens einer Mukositis (Ciprofloxacin vs. Colistin: 18.9% vs. 29.9%, p=0.168). Detaillierte Informationen hinsichtlich Infektionen der Prophylaxegruppe können Tabelle 4b des Anhangs entnommen werden.

Mit Hinblick auf die Infektionsrate ergeben sich signifikante Zusammenhänge hinsichtlich des Auftretens einer Mukositis (Ja vs. Nein: 50% vs. 26.2%, p=0.009), des Status der Erkrankung (Erstlinie vs. Zweitlinie/Rezidiv: 34.6% vs. 7.1%, p=0.036), des Charlson Scores (χ^2 [2, n=141] =6.241, p=0.044) und des Vorhandenseins eines zentralvenösen Katheters oder Ports (Ja vs. Nein: 36.6% vs. 13.8%, p=0.019). Weitere Informationen hierzu finden sich in Tabelle 4c.1 des Anhangs.

3.4.3 Prophylaxe

Hinsichtlich Resistenzen gegen das Prophylaxemedikament ergeben sich Zusammenhänge mit den Prophylaxemedikamenten (Ciprofloxacin vs. Colistin: 10.8% vs. 0%, p=0.006) und dem Charlson Score (χ^2 [2, n=141] =15.237, p<0.001). Zusätzlich ergibt sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen einem möglichen Erregernachweis und der Verlegung auf eine Intensivstation (Ja vs. Nein: 3.4% vs. 0%, p=0.049). Detaillierte Informationen hierzu finden sich in den Tabellen 4c.2 und 4c.3 des Anhangs.

3.4.4 Multivariate Analysen

Des Weiteren wurden für die Gruppe der an Myelomen Erkrankten multivariate Analysen durchgeführt. Im ersten Modell bezüglich der Zusammenhänge hinsichtlich der Infektionsrate ergeben sich als relevante Faktoren, die im Rahmen des Modells einen Einfluss auf die Infektionsrate ausüben, der Status der Erkrankung (95% CI 0.021–1.356, p=0.094), das Auftreten einer Mukositis (95% CI 1.121–5.858, p=0.026) und das Vorhandensein eines zentralvenösen Katheters oder Ports (95% CI 1.042–10.334, p=0.042).

Im zweiten Modell wurden Faktoren gesucht, welche die Zeit bis zu einem eventuellen Infektionsstart beeinflussen können. Im Rahmen der Cox-Regression ergaben sich das Vorhandensein eines zentralvenösen Katheters oder Ports (Exp(B) 2.441, p=0.090) und der Status der Erkrankung (Exp(B)

0.264, $p=0.189$) als relevante Einflussfaktoren. Detaillierte Informationen hierzu befinden sich in Tabelle 4d des Anhangs.

3.5 Prophylaxegruppe: Subgruppenanalyse Keimzelltumore

Die Gruppe der Behandelten mit einem Keimzelltumor als zugrunde liegender Erkrankung besteht aus 30 Fällen, die sich in die Gruppen mit Ciprofloxacinprophylaxe ($n=13$) und Colistinprophylaxe ($n=17$) aufteilen.

3.5.1 Demographie

Die Gruppen mit Ciprofloxacin und Colistin unterscheiden sich hinsichtlich Alter (Ciprofloxacin vs. Colistin: 30.15 (± 9.15) vs. 39.47 (± 13.52), $p=0.06$), Status (Erstlinie in Ciprofloxacin vs. Colistin: 38.5% vs. 35.3%, $p=1$) und Charlson Score (χ^2 [2, $n=30$] =1.873, $p=0.392$) nicht signifikant. Auch die Schweregrade der jeweiligen Erkrankungen weisen keine signifikanten Unterschiede auf (χ^2 [3, $n=30$] =3.374 $p=0.337$). Detaillierte demographische Informationen zu den Gruppen können Tabelle 5a des Anhangs entnommen werden.

3.5.2 Infektionen

Es gibt keinen signifikanten Unterschied zwischen den Prophylaxegruppen hinsichtlich der Infektionsraten (Ciprofloxacin vs. Colistin: 61.5% vs. 70.6%, $p=0.705$) und des Auftretens einer Mukositis (Ciprofloxacin vs. Colistin: 38.5% vs. 11.8%, $p=0.19$). Detaillierte Informationen hinsichtlich Infektionen der Prophylaxegruppe können Tabelle 5b des Anhangs entnommen werden.

Mit Hinblick auf die Infektionsrate ergibt sich ein signifikanter Zusammenhang hinsichtlich des Vorhandenseins eines zentralvenösen Katheters oder Ports (Ja vs. Nein: 71.4% vs. 0%, $p=0.038$). Weitere Informationen hierzu finden sich in Tabelle 5c.1 des Anhangs. Detaillierte Informationen zu den weiteren Tests finden sich in Tabelle 5c.2 des Anhangs.

3.6 Prophylaxegruppe: Subgruppenanalyse Sarkome

Die Gruppe der Behandelten mit einem Sarkom als zugrunde liegender Erkrankung besteht aus 13 Fällen, die sich in die Gruppen mit Ciprofloxacinprophylaxe ($n=4$) und Colistinprophylaxe ($n=9$) aufteilen.

3.6.1 Demographie

Die Gruppen mit Ciprofloxacin und Colistin unterscheiden sich hinsichtlich Alter (Ciprofloxacin vs. Colistin: 32.75 (± 11.47) vs. 31 (± 11.45), $p=0.71$), Status (Erstlinie in Ciprofloxacin vs. Colistin: 50% vs. 33.3%, $p=1$) und Charlson Score (χ^2 [2, $n=13$] =1.733, $p=0.420$) nicht signifikant. Detaillierte demographische Informationen zu den Gruppen können Tabelle 6a des Anhangs entnommen werden.

3.6.2 Infektionen

Es gibt keinen signifikanten Unterschied zwischen den Prophylaxegruppen hinsichtlich der Infektionsraten (Ciprofloxacin vs. Colistin: 50% vs. 55.6%, $p=1$) und des Auftretens einer Mukositis (Ciprofloxacin vs. Colistin: 0% vs. 66.6%, $p=0.07$). Detaillierte Informationen hinsichtlich Infektionen der Prophylaxegruppe können Tabelle 6b des Anhangs entnommen werden.

Ausführliche Informationen zu den Tests hinsichtlich der Infektionsrate finden sich in Tabelle 6c.1 des Anhangs. Zu den weiteren Tests finden sich Informationen in Tabelle 6c.2 des Anhangs.

4 Diskussion

Das Ziel dieser Studie ist der Vergleich zweier antibiotischer Prophylaxeregime bei Patienten in Neutropenie nach Hochdosistherapie mit autologer Stammzelltransplantation. Die prophylaktische Anwendung des lokal wirkenden Antibiotikum Colistin wurde mit dem systemisch wirkenden Antibiotikum Ciprofloxacin hinsichtlich der Infektionsrate in der therapiebedingten Neutropenie verglichen. Des Weiteren haben wir die Auswirkung auf die mikrobiologischen Ergebnisse und die Resistenzraten einbezogen. Aufgrund der Studienstruktur konnte ebenfalls ein Vergleich der Prophylaxegruppe mit einer Gruppe ohne antibiotische Prophylaxe hinsichtlich der Infektionsrate in der therapiebedingten Neutropenie erstellt werden.

4.1 Zusammenfassung der Ergebnisse

In der Analyse des Gesamtkollektivs (Fälle mit und ohne Prophylaxe) zeigte sich ein deutlicher Vorteil der Gabe gegenüber dem Verzicht auf eine Prophylaxe. So hatte die Gruppe mit Prophylaxe nicht nur signifikant weniger Infektionen (Prophylaxe vs. Kontrolle: 52.2% vs. 77.1%, $p=0.006$), sondern diese setzten auch signifikant später ein (Prophylaxe vs. Kontrolle: 2 Tage vs. 1 Tag nach Neutropeniestart, $p=0.006$). Auch ergab sich in der Prophylaxegruppe eine niedrigere Rate an Mukosiden (Prophylaxe vs. Kontrolle: 31.6% vs. 51.4%, $p=0.023$). Es zeigte sich kein Mortalitätsvorteil für eine Gruppe ($p=1$). Hinsichtlich der Infektionsrate ergab sich eine number needed to treat (NNT) von 4.01. Mit der Gabe einer Prophylaxe an nur vier Patienten konnte somit eine Infektion in Neutropenie verhindert werden. Der Vergleich zwischen den beiden Prophylaxegruppen mit Ciprofloxacin und Colistin ergab keinen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen hinsichtlich der Infektionen (Ciprofloxacin vs. Colistin: 53.7% vs. 50.4%, $p=0.643$) oder Erregernachweise (Ciprofloxacin vs. Colistin: 34.8% vs. 32.1%, $p=0.713$). Nur der Infektionsbeginn nach Chemotherapie verzögerte sich durch Ciprofloxacin um einen Tag auf elf Tage ($p=0.004$). Hier zeigten sich zwar signifikante Unterschiede, die absoluten Zahlen nach Neutropeniestart liegen im Median jedoch identisch bei zwei Tagen. Es handelt sich also um einen eher kleinen Unterschied und eine klinische Relevanz desselben kann angezweifelt werden.

Neben der Art der Prophylaxe gibt es noch weitere Faktoren, welche Einfluss auf die Infektionsrate ausüben. Von den uns bekannten und untersuchten Faktoren wurden in den univariaten Analysen das Auftreten einer Mukositis, der Status der Erkrankung, die Krankheitsentität, die Anzahl der Vortherapien, das Vorhandensein eines ZVKs oder Ports, der Charlson Score und die Aufenthaltsdauer identifiziert. Als unabhängige Einflussfaktoren für ein erhöhtes Infektionsrisiko wurden vor allem das Geschlecht, die Anzahl der Vortherapien, die generelle Gabe einer Prophylaxe, die Neutropeniedauer und das Auftreten einer Mukositis oder Vorhandensein eines ZVKs oder Ports festgestellt.

In den nach Krankheitsentität aufgegliederten Analysen ergeben sich kaum signifikante Ergebnisse. Dies ist hauptsächlich darauf zurückzuführen, dass diese Gruppen für eine vergleichende statistische Auswertung hinsichtlich der beobachteten Infektionsraten zu klein sind. Im Vergleich untereinander zeigt sich jedoch, dass die Infektionsrate bei den Lymphomen mit Prophylaxe bei über 72% bleibt. Im Gegensatz dazu zeigen sich in der Gruppe der an Myelomen Erkrankten Infektionsraten von 33.8% für Ciprofloxacin bzw. 29.9% für Colistin. Dies liegt vermutlich an dem Zeitpunkt, zu dem die verschiedenen Entitäten die Behandlung erhalten. Bei Patienten mit einem Multiplen Myelom wird eine autologe Stammzelltransfusion bereits in der Erstlinientherapie eingesetzt, während an Lymphomen Erkrankte eine solche erst nach Versagen dieser, häufig erst in Zweit- oder Drittlinie, erhalten. Dies spiegelt sich auch in unseren Zahlen wider (Erstlinientherapie Lymphome vs. Myelome: 33.3% vs. 90.1%).

4.1.1 Autologe Transplantationen und antibiotische Prophylaxe

In unserer Arbeit konnten wir einen signifikanten Unterschied in der Infektionsrate im gesamten Kollektiv (Prophylaxe vs. Kontrolle: 52.2% vs. 77.1%, $p=0.006$) zugunsten einer Prophylaxe bei autologer Stammzelltransplantation nachweisen. Aufgrund der kleinen Gruppe der Fälle ohne Prophylaxe haben wir von einer Auswertung getrennt nach Entität absehen müssen. Bezüglich Fieberdauer ($p=0.082$) und Aufenthaltsdauer im Krankenhaus ($p=0.181$) konnten wir keinen signifikanten Vorteil einer Prophylaxe feststellen. Der Nutzen einer Prophylaxe stellt sich bei Behandelten in Erstlinientherapie in Bezug auf die Infektionsraten statistisch signifikant dar ($p=0.015$), konnte bei Rezidiv- oder Zweitlinientherapie jedoch nicht gezeigt werden.

Mittlerweile gibt es eine Reihe großer randomisierter Studien und einige angeschlossene Metaanalysen, die für verschiedene Gruppen mit Leukämien oder allogenen hämatopoetischen Stammzelltransplantationen einen Vorteil für den Einsatz einer antibiotischen Prophylaxe in Neutropenie zeigen.[22, 41–44] Jedoch gibt es bislang wenige uns bekannte Studien oder Metanalysen über den hier beschriebenen Einsatz nach autologer hämatopoetischer Stammzelltransplantation.

Neben unserer Studie unternimmt eine aus Taiwan stammende Studie aus 2016 von Wang et al. einen Schritt in diesen Bereich.[45] Sie befassen sich mit Infektionen, Bakteriämien und Resistenzen im Vergleich zwischen allogenen und autologen Transplantierten. Eingeschlossen wurden 105 Patienten mit Leukämien, Lymphomen, aplastischen Anämien, myelodysplastischen Syndromen und Multiplen Myelomen. Es konnten Bakteriämien als Ursache für eine erhöhte Mortalität identifiziert werden. Eine höhere Rate an Bakteriämien konnte insbesondere bei allogener Transplantation gezeigt werden. Diese ist dort auch einhergehend mit deutlich höherer Mortalität in dieser Subgruppe. Bei gleicher Behandlung der beiden Gruppen ergab sich außerdem eine höhere Infektionsrate für allogene

Transplantierte. Der Einschlusszeitraum erstreckt sich über neun Jahre und es wurde mehr als ein Behandlungsfall pro Behandelten berücksichtigt, falls vorhanden. Dieser Besonderheit wurde in der statistischen Analyse nicht durch die Wahl eines entsprechenden Modelles Rechnung getragen. Aus dieser Studie lässt sich ziehen, dass die existente Studienlage für allogene Transplantationen nur begrenzt auf autologe Transplantationen übertragbar ist, da diese ein geringeres Infektionsrisiko aufweisen. Es ist anzunehmen, dass deshalb negative Aspekte einer Prophylaxe wie die Induktion von Resistenzen einen höheren Stellenwert in der Kosten-Nutzen-Analyse besitzen könnten.

In einer weiteren kleinen Studie untersuchten Tabarraee et al. Fälle mit Multiplen Myelomen, Lymphomen, akuter myeloischer Leukämie oder solidem Tumor, die eine Hochdosischemotherapie mit anschließender autologer Stammzelltransplantation erhielten.[46] Insgesamt wurden in der Interventionsgruppe 30 und in der Kontrollgruppe 42 Fälle eingeschlossen. Bei Infektionsraten von circa 80% konnte kein Unterschied in der Infektionsrate in Neutropenie festgestellt werden ($p=0.763$). Allerdings zeigten sich signifikante Unterschiede hinsichtlich der Fieberdauer (1.7 Tage vs. 3.5 Tage, $p=0.017$) und der Aufenthaltsdauer im Krankenhaus (18.2 Tage vs. 22.2 Tage, $p=0.03$) zugunsten der Gruppe mit Ciprofloxacinprophylaxe. Aufgrund der sehr kleinen Studiengröße und des heterogenen Kollektivs sind die Ergebnisse nur eingeschränkt reliabel. Insbesondere die Problematik der ausgeglichenen Kollektive und Signifikanzschwellen konnten wir dabei in unserer Studie durch eine größere Fallzahl vermeiden.

Im August 2017 veröffentlichten Modi et al. eine Studie, die sich mit einem Vergleich einer Fluorchinolonprophylaxe (Norfloxacin, $n=252$) mit einer Gruppe ohne Prophylaxe ($n=39$) bei Behandelten mit Multiplen Myelomen, Lymphomen, Amyloidosen, Keimzelltumoren und autologer Transplantation befasst.[21] Die Studie konnte dabei in Übereinstimmung mit unseren Ergebnissen einen signifikanten Unterschied in den Infektionsraten ($p=0.005$) und den Raten an Bakteriämien ($p=0.002$) zu Gunsten der Prophylaxe aufzeigen, aber keinen Unterschied in der Mortalität während der Prophylaxe und 100 Tage nach Transplantation zeigen ($p=1$). Neben dem retrospektiven Charakter der monozentrischen Studie ist auch die fehlende Randomisierung anzumerken. Insbesondere unterscheiden sich die beiden analysierten Gruppen in ihrer Zusammensetzung hinsichtlich der Grunderkrankung. In der Prophylaxegruppe lag bei 76% der Behandelten ein Multiples Myelom, hingegen in der Kontrollgruppe bei 46% der Fälle ein Lymphom und nur bei 33% der Fälle ein Multiples Myelom vor. Wie unsere Studie zeigt, kann dieser signifikante Unterschied für die Gesamtaussage der Studie relevant sein und die Aussagekraft reduzieren. Hinsichtlich Größe und Struktur ist die Arbeit von Modi et al. mit unserer vergleichbar und unterstützt unsere Ergebnisse im Bereich der Auswertung Prophylaxe gegen Kontrolle.

Ähnliche Schlüsse wie unsere Daten lassen auch die von Satlin et al. zu.[47] Dort verringerten sich die Infektionsraten (91.6% vs. 60.9%, $p<0.001$) und das Vorkommen von Bakteriämien (41.2% vs. 14.7%,

p<0.001) durch eine Prophylaxe mit Levofloxacin bei Behandelten mit Multiplen Myelomen und autologer Transplantation signifikant. Der Einfluss der Prophylaxe wurde hier für febrile Neutropenien und Bakteriämien auch in multivariaten Analysen als signifikant bestätigt. Außerdem erhöhte sich das Risiko für Bakteriämien durch Levofloxacin-resistente Erreger absolut, wenn auch nicht signifikant. Wie auch schon in den zuvor erwähnten Analysen konnte auch hier kein Mortalitätsvorteil durch die Prophylaxe festgestellt werden. Die beiden verglichenen Gruppen wurden zudem zeitlich nacheinander eingeschlossen. Zuerst wurde eine Kontrollgruppe gesammelt, anschließend die Prophylaxe eingeführt und die Interventionsgruppe gesammelt. Dieses Vorgehen ist anfällig für Störfaktoren.

Sowohl jene Studie von Modi et al. als auch die von Satlin et al. stützen somit die von uns gezeigte Reduktion in der Infektionsrate für die Prophylaxegruppe im Vergleich zu der Kontrollgruppe. Tabarraee et al. zeigen außerdem eine mögliche signifikante Reduktion von Fieber- und Aufenthaltsdauer im Krankenhaus für die Prophylaxegruppe.

4.1.2 Ciprofloxacin als Prophylaxe

Wie oben beschrieben, kann bereits die Senkung der Infektionsrate eine Verringerung der Aufenthaltsdauer im Krankenhaus nach sich ziehen und damit eine Verbesserung der Lebensqualität für die betroffenen Patienten. Neben den Infektionsraten ist zur Evaluation der Prophylaxe auch ein Vergleich der Mortalitätsraten sinnvoll. In unserer Studie lässt sich bei einem signifikanten Unterschied der Infektionsraten im gesamten Kollektiv (Prophylaxe vs. Kontrolle: 52.2% vs. 77.1%, p=0.006) kein Unterschied in der vergleichsweise niedrigen Gesamtmortalitätsrate (0.6%) bei einem p-Wert von 0.601 feststellen.

Im Gegensatz dazu fand eine Metaanalyse von Gafter-Gvili et al. aus dem Jahr 2005, die Studien zwischen den Jahren 1973 und 2004 umfasste, signifikant niedrigere Infektions- (relatives Risiko 0.53, 95% CI 0.36–0.80) und Sterberaten (relatives Risiko 0.52, 95% CI 0.35–0.77) sowie weniger Fieberepisoden (relatives Risiko 0.67, 95% CI 0.56–0.81) in Fällen mit Fluorchinolonprophylaxe im Vergleich zur Kontrollgruppe.[42] Auch konnte eine niedrigere infektionsbedingte Mortalitätsrate in der Prophylaxegruppe gezeigt werden (relatives Risiko 0.38, 95% CI 0.21–0.69). Alle hierfür eingeschlossenen Studien befassten sich mit Patienten in Neutropenie, jedoch nicht ausschließlich mit Stammzelltransplantationen.

Diese Ergebnisse sind aus mehreren Gründen mittlerweile wenig übertragbar auf verschiedene Umgebungen und Anwendungsbereiche. Erstens wird der Nutzen bei Resistenzraten gegen Fluorchinolone von teilweise über 70% zunehmend kritisch hinterfragt.[48] Dies wird neben einem wachsenden Einsatz in der therapeutischen Infektionstherapie durch die Tatsache verstärkt, dass

Malignom-Patienten häufig mehrere Zyklen an Chemotherapien mit Neutropenien und antibiotischen Prophylaxen durchlaufen, die Fluorchinolone enthalten. Somit steigt auch die Wahrscheinlichkeit einer Besiedelung mit fluorchinolonresistenten Keimen.[49] Zuletzt konnte keine weitere aktuelle Studie oder Metaanalyse erneut einen signifikanten Mortalitätsvorteil nachweisen.[41, 50, 51]

In der oben genannten Metaanalyse von Gafter-Gvili et al. von 2005 wurden Fälle mit Stammzelltransplantation nicht separat analysiert, weshalb Rückschlüsse auf den Nutzen einer Prophylaxe für diese Subgruppe nur unter Vorbehalt gezogen werden können. Jedoch konnte eine signifikante Reduktion des infektionsbedingten Sterberisikos durch eine Prophylaxe mit Fluorchinolonen um 68% gezeigt werden. Es gibt eine weitere Metaanalyse aus demselben Zeitraum, die diesen Schluss ebenfalls nahelegt.[52] Im Jahr 2012 wurde außerdem eine Aktualisierung der Metaanalyse von Gafter-Gvili et al. vorgenommen. Hier wurde unter Berücksichtigung steigender Resistenzraten noch ein relatives Risiko für ein infektionsbedingtes Versterben unter Prophylaxe von 0.61 (95% CI 0.48–0.77) gezeigt. Dies resultierte in einer number needed to treat (NNT) von 49.[22] Es ist zu beachten, dass die beiden zitierten Studien von Gafter-Gvili et al. auch Kombinationen von Fluorchinolonen mit anderen Antibiotika berücksichtigen, sodass der Effekt nicht ausschließlich auf Fluorchinolone zurückgeführt werden kann. Es ist demnach fraglich, ob diese Studie einen weiteren großflächigen Einsatz von Fluorchinolonen auf Basis einer Mortalitätsreduktion rechtfertigt. Im Folgenden werden einige Analysen beschrieben, die sich mit Stammzelltransplantationen beschäftigen und im Gegensatz zu Gafter-Gvili et al. keine signifikante Reduktion der Mortalitätsrate darlegen konnten. Diese folgenden Ergebnisse entsprechen demnach mit Hinblick auf die Mortalitätsrate auch denen unserer Studie.

Imran et al. erreichten einen p-Wert von 0.13 bei einer absoluten Risikoreduktion der Fluorchinolonprophylaxe gegen Placebo von 4.5% auf 3.9% und konnten auch keinen signifikanten Vorteil einer Prophylaxe im Vergleich mit Placebo bei febrilen Episoden aufzeigen ($p=0.08$).[53] Die Daten stammen von 2721 Patienten aus acht berücksichtigten Studien. Es wurden auch Studien analysiert, die sich nicht ausschließlich mit Stammzelltransplantationen beschäftigen.

Kimura et al. konnten hingegen einen signifikanten Einfluss von Fluorchinolonen auf die Anzahl febriler Episoden zeigen (OR 0.14, 95% CI 0.07–0.32).[54] Jedoch konnte in der Gruppe mit systemischer antibiotischer Prophylaxe im Vergleich gegen Placebo kein signifikanter Effekt auf die Gesamtmortalität (OR 0.89, 95% CI 0.48–1.66) oder die infektionsbezogene Mortalität (OR 1.37, 95% CI 0.50–3.76) aufgezeigt werden. Die Daten der 1453 analysierten Fälle stammen aus 17 Studien. Es wurden sowohl Vergleiche gegen Placebo (zehn Studien) als auch gegen nicht absorbierbare Antibiotika (zwei Studien) und andere systemische Antibiotika (fünf Studien) berücksichtigt.

Mikulska et al. zeigten ebenfalls niedrigere Raten an febrilen Episoden in Neutropenie (OR 0.32, 95% CI 0.20–0.50) und Bakteriämien (OR 0.57, 95% CI 0.43–0.74) bei Behandelten mit

Fluorchinolonprophylaxe.[51] Auch hier konnte aber kein signifikanter Effekt auf die Mortalität gezeigt werden (OR 1.01, 95% CI 0.73–1.41). Insgesamt wurden zwei randomisierte kontrollierte Studien und zwölf beobachtende Studien aus den Jahren 2006 bis 2014 mit insgesamt 5906 Fällen analysiert. Drei der inkludierten Studien befassten sich mit pädiatrischen Erkrankten. Inwiefern die Ergebnisse auf die Behandlung Erwachsener übertragbar sind, ist fraglich.

Craig et al. analysierten eine Kohorte aus 543 Fällen, die von 1999 bis einschließlich 2004 transplantiert wurden.[50] Es wurden auch erneute Behandlungsfälle für die Analyse berücksichtigt. Die Ergebnisse zeigen, dass die Rate gram-negativer Bakteriämien (1.8 vs. 4.7 Episoden pro 1000 Behandlungstage, $p < 0.05$) und der Einsatz von Vancomycin (397 vs. 287 DDD/1000 Behandlungstage, $p < 0.05$) durch eine Levofloxacinprophylaxe verringert werden konnten. Allerdings zeigten sich signifikante Unterschiede zwischen den zugrunde liegenden Erkrankungen beider Gruppen, erhöhte Resistenzraten gram-positiver Erreger nach Einführung der Prophylaxe (0.1 vs. 1.0 Isolate/1000 Behandlungstage, $p < 0.05$) und ein negativer nicht signifikanter Einfluss auf die Mortalität (17.1 vs. 22.1 Tode/100 Fälle, $p = 0.16$). Nach Einführung der Prophylaxe erfolgten hier signifikant mehr Verlegungen auf die Intensivstation (5.1 vs. 8.2 Verlegungen/1000 Behandlungstage, $p = 0.02$). Es ist insbesondere der Nachweis eines verringerten empirischen Einsatzes von Antibiotika bemerkenswert.

Im Widerspruch zu unseren Ergebnissen bezüglich der Mortalitätsrate steht eine Studie von Bucaneve et al. aus dem Jahr 2007. Sie haben beschrieben, dass bei Hochrisikopatienten (Neutropeniedauer > 7 Tage) eine Prophylaxe mit Fluorchinolonen effektiv genutzt werden konnte, um Mortalität, Fieberepisoden, bakterielle Infektionen und die Nutzungsfrequenz empirischer antibiotischer Therapien zu verringern.[44] Ähnliche Ergebnisse präsentierte die Studiengruppe bereits in einer Arbeit aus dem Jahr 2005.[41] Hier schlussfolgerten sie, dass die prophylaktische Gabe von Levofloxacin ein effektiver und gut verträglicher Weg zur Vermeidung febriler Episoden (RR 0.76, $p = 0.001$), Bakteriämien (95% CI -10%–2%, $p < 0.001$) und Verringerung der Rate mikrobiologisch dokumentierter Infektionen (95% CI -22%–9%, $p < 0.001$) bei Fällen mit verlängerter Neutropenie sei. In den Metaanalysen der GIMEMA Gruppe ist jedoch zu beachten, dass nur an akuten Leukämien oder Lymphomen Erkrankte mit anstehender Stammzelltransplantation eingeschlossen wurden, das Schema der zur Neutropenie führenden Therapie nicht veröffentlicht wurde, die klinische Umgebung während der Behandlung stark variierte und das Startdatum der Prophylaxe ebenfalls flexibel von drei Tagen vor bis zu drei Tagen nach der Stammzellretransfusion variierte. Die Schlussfolgerung bezüglich der Mortalität beruht hier außerdem auf einem Verweis auf die Studien von Gafter-Gvili et al. und van de Wetering et al.[42, 52] Sie leitet sich in der Studie selbst nur aus konsistenten, nicht jedoch signifikanten Werten ab.

Die genannte Studie von van de Wetering et al. wurde 2005 publiziert. Ihre Metaanalyse umfasste 22 Studien aus der Zeit von 1981 bis 2002. 2143 Fälle mit hämatologischen oder soliden

Tumorerkrankungen wurden analysiert und in Gruppen mit Vergleichen nach Trimethoprim/Sulfamethoxazol (TMP/SMZ) und Fluorchinolonen gegen Placebo oder keine Prophylaxe (1618 Fälle) bzw. Fluorchinolone gegen TMP/SMZ (525 Fälle) aufgeteilt. Eine Prophylaxe reduzierte hier das Auftreten von Bakteriämien um 57% (OR=0.48, 95% CI 0.34–0.66), speziell Fluorchinolone um 43% (OR=0.44, 95% CI 0.27–0.71). Für die gesamte Prophylaxegruppe zeigte sich ein signifikanter Mortalitätsvorteil (OR=0.56, 95% CI 0.34–0.96). Bei separater Analyse der beiden Prophylaxegruppen zeigten sich jedoch keine signifikanten Ergebnisse hinsichtlich der Mortalitätsraten (Fluorchinolone: OR 0.42, 95% CI 0.15–1.27, TMP/SMZ: OR 0.51, 95% CI 0.25–1.05).

Woher dieser schwierige Nachweis eines Mortalitätsvorteils stammen könnte, wurde in einer weiteren 2018 publizierten Studie von Yeshurun et al. angesprochen. Es wurde eine Gruppe mit Ciprofloxacinprophylaxe gegen eine Gruppe ohne Prophylaxe bei Behandelten mit autologer Stammzelltransplantation aufgrund eines Multiplen Myeloms oder Lymphoms untersucht (n=356).[55] Dabei wurden 35 Sepsen registriert, acht in Fällen mit Prophylaxe und 27 in Fällen ohne Prophylaxe (p=0.008). Die Anzahl der Ciprofloxacin-resistenten Isolate in der Gruppe mit Prophylaxe war signifikant höher als in der ohne (62.5% vs. 18.5%, p=0.01). Hier steht demnach der klinische Nutzen durch reduzierte Infektionsraten im Vordergrund. Die Autoren argumentieren, dass diese aufgrund der steigenden Anzahl an Resistenzen meist durch sensible Keime verursacht werden. Da hier das Auftreten einer Sepsis mit einer erhöhten Mortalität verbunden ist (8.6% vs. 0.8% nach 30 Tagen), leiten Yeshurun et al. ab, dass eine Ciprofloxacinprophylaxe durch eine effektive Senkung der Sepsisinzidenz zu einer niedrigeren Mortalität führe. Dieser Effekt ließ sich jedoch nur in der Gruppe der Multiplen Myelome (p=0.004) nachweisen, bei Lymphomen zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen (p=0.61). Dieser Unterschied zwischen den Entitäten spiegelt sich auch in unseren Daten wider. Wir konnten einen kleineren absoluten Mehrwert für in Zweitlinie transplantierte aufzeigen, wie bei Lymphomen im Vergleich zu Multiplen Myelomen üblicher. An der Studie von Yeshurun et al. ist diskussionswürdig, dass die beiden Studiengruppen zeitlich nacheinander eingeschlossen wurden und keine Randomisierung durchgeführt wurde.

Trecarichi et al. argumentieren 2009, dass die Mortalität bei Patienten in Neutropenie mit Sepsis zum großen Teil auf die Zeit zwischen Infektionsbeginn und dem Start der Antibiotikatherapie zurückzuführen sei.[56] Hier wurde die Mortalität innerhalb von 30 Tagen nach Nachweis einer Bakteriämie zusätzlich auf inadäquate initiale Antibiotikatherapie zurückgeführt (OR=14.96, 95% CI 1.95–114.51, p=0.009). Sepsisepisoden, die durch Ciprofloxacin verhindert werden können, sind laut dieser Studie auf sensible Stämme zurückzuführen. Diese seien als solche gleichzeitig auch bei einer empirischen Therapie gut zu behandeln und würden nicht in einer erhöhten Mortalität enden. Sepsis-assoziierte Mortalität hingegen ist nach Meinung von Trecarichi et al. auf Infektionen mit multiresistenten Keimen zurückzuführen, die durch eine Prophylaxe mit Ciprofloxacin nicht verhindert

werden könnten. So zeigen Mikulska et al. bei der Untersuchung von Bakteriämien vor Engraftment bei allogenen Stammzelltransplantationen Resistenzraten von 89% gegen Fluorchinolone und auch Girmenia et al. konnten in einem Kollektiv von 1118 Fällen mit allogener Stammzelltransplantation keinen Einfluss einer Prophylaxe auf die Anzahl an Bakteriämien zeigen.[57, 58] Dies könnte das Fehlen bzw. äußerst aufwändige Nachweisen eines Einflusses auf die Mortalität trotz verringerter Infektionszahl bei autolog Transplantierten erklären, wie es auch in einer weiteren Studie von Mikulska et al. berichtet wird.[51] Girmenia et al. konnten aber im Gegensatz zu allogenen Stammzelltransplantationen bei autologen Stammzellretransfusionen (n=1625) eine Verringerung der Bakteriämien durch die Prophylaxe um die Hälfte aufzeigen.

Abschließend zeigten auch zwei aktuelle große Arbeiten in Übereinstimmung mit unseren Zahlen keinen signifikanten Mortalitätsvorteil für eine Fluorchinolonprophylaxe. Kern et al. werteten 2018 Daten hinsichtlich des Einflusses einer Fluorchinolonprophylaxe auf Bakteriämien aus.[59] Es wurden sowohl Erkrankte mit Neutropenie nach allogener und autologer Transplantation, als auch solche ohne Transplantation berücksichtigt. Unter anderem wurden akute myeloische Leukämien, Multiple Myelome und Non-Hodgkin Lymphome eingeschlossen. Hinsichtlich der Bakteriämieraten ergab sich ein geringer Vorteil der Prophylaxegruppe (14.8% vs. 16.6%, aSHR 0.86, 95% CI 0.77–0.96). Es ergaben sich Unterschiede hinsichtlich der Behandlungsmethoden, so variierte das gegebene Fluorchinolon zwischen den Zentren und auch die Verschreibungsrichtlinien wurden nicht vereinheitlicht. Es konnten Vorteile für eine Prophylaxe hinsichtlich Bakteriämien mit gram-negativen Erregern in fast allen Gruppen festgestellt werden, mit Ausnahme der allogenen Transplantierten. Im Gegensatz dazu zeigte sich für gram-positive Erreger in vielen Gruppen höhere Bakteriämieraten unter Fluorchinolonprophylaxe, mit Ausnahme der autolog Transplantierten. Insgesamt konnte die Studie zwar einen Überlebensvorteil für eine Prophylaxe aufzeigen (2.3% vs. 3.2%, aSHR 0.72, 95% CI 0.56–0.93), in der Subgruppe der Behandelten mit autologer Stammzelltransplantation fiel dieser jedoch nicht signifikant aus (0.6% vs. 0.9%, aSHR 0.64, 95% CI 0.29–1.38).

Ähnliche Ergebnisse zeigt die letzte Metaanalyse von Egan et al. von August 2019, in der ein Effekt einer Fluorchinolonprophylaxe auf Bakteriämieraten aufgezeigt wird, jedoch keine signifikante Mortalitätsreduktion nachgewiesen werden konnte.[60] Die Analyse schloss Studien ein, die bei Menschen mit einer Karzinomkrankung oder einer Stammzelltransplantation durchgeführt wurden. Allerdings hatte die Analyse keinen Zugriff auf die individuellen Daten und konnte so keine Subgruppen identifizieren und analysieren, auch nicht im Hinblick auf die jeweiligen Neoplasietypen. In der Metaanalyse wurden neben Studien, die Fluorchinolone gegen Placebos verglichen, auch solche gegen nicht absorbierbare Antibiotika eingeschlossen. Die Kontrollgruppen wurden jedoch zusammengefasst, da sich diese hinsichtlich Bakteriämie, Fieber in Neutropenie und infektionsbezogener Mortalität laut Autoren kaum unterschieden. Es fand keine gesonderte Analyse

der kleinen Anzahl an Studien, die Fluorchinolone gegen nicht absorbierbare Antibiotika verglichen, statt (5 von 113 insgesamt bzw. 5 von 29 hinsichtlich Fluorchinolonen).

Die Studienlage spiegelt sich auch in den existierenden Behandlungsrichtlinien wider. So weisen die aktuellen Richtlinien von Klustersky et al. und Slavin et al. darauf hin, die aktuelle Datenlage mit Rücksicht auf das Fehlen eines signifikanten Nutzens im Hinblick auf die Mortalität zu interpretieren und empfehlen deshalb keine Prophylaxe mit Fluorchinolonen.[61, 62] Weitere Richtlinien von Baden et al. und Freifeld et al. verweisen hingegen darauf, dass eine Prophylaxe mit Fluorchinolonen bei Erkrankten mit autologer Stammzelltransplantation und antizipierter Neutropenie in Erwägung gezogen werden sollte.[63, 64]

Nicht nur in unserer Studie, sondern insgesamt fehlt somit ein klarer Beleg eines nicht nur konsistenten, sondern signifikanten Vorteils in den Mortalitätsraten für eine Ciprofloxacin- bzw. Fluorchinolonprophylaxe bei autolog Transplantierten. Dies scheint auch an der Heterogenität der Arten der Transplantationen in den in Metaanalysen eingeschlossenen Studien zu wurzeln. Die wenigen Studien mit signifikanten Nachweisen einer Mortalitätsreduktion präsentieren sich auch deshalb als wenig verlässlich für den Bereich der autologen Stammzelltherapien.

4.1.3 Colistin als Prophylaxe

Im Vergleich zu der Kontrollgruppe zeigt sich Colistin in Bezug auf die Infektionsrate überlegen (Kontrollgruppe vs. Colistin: 77.1% vs. 50.4%, $p=0.004$). Die Infektionsrate von Colistin ist vergleichbar mit der Gruppe mit Ciprofloxacin mit 53.7%. Unsere vorliegenden Daten lassen hinsichtlich Infektionen ($p=0.643$) und Mortalitätsraten ($p=0.502$) zwischen den Prophylaxegruppen im Kollektiv ebenso wie in sämtlichen Subgruppen nicht den Schluss auf die Überlegenheit eines Prophylaxeregimes mit Colistin oder Ciprofloxacin zu.

Die aktuelle Studienlage ist bezüglich einer möglichen Prophylaxe mit Polymyxinen im Vergleich zu einer Fluorchinolonprophylaxe dünn und es gibt nur wenige Studien, die in den vergangenen Jahren unterschiedliche Bereiche hinsichtlich einer möglichen Prophylaxe mit Polymyxinen untersucht haben. 2015 wurde eine retrospektive Studie von Mayer et al. veröffentlicht, in welcher der Unterschied zwischen Cotrimoxazol/Colistin und Ciprofloxacin bei 190 an akuter myeloischer Leukämie Erkrankten untersucht wurde.[65] Dabei konnte hinsichtlich der Inzidenz von Fieber ($p=0.724$) und von klinischen ($p=0.155$) und mikrobiologisch dokumentierten Infektionen ($p=0.625$) kein signifikanter Unterschied festgestellt werden. In dieser Studie wurde jedoch Neutropenie nicht als Einschlusskriterium vorausgesetzt und die genauen Definitionen der Endpunkte wurden nicht veröffentlicht. Die Datenerhebung erfolgte außerdem über retrospektive Fragebögen.

Eine weitere Studie von 2015 von Koh et al. verglich Daten von Erkrankten nach allogener Stammzelltransplantation, die zwischen 2004 und 2013 erhoben wurden.[66] Eingeschlossen wurden 246 Fälle mit Leukämie, myelodysplastischem Syndrom, aplastischer Anämie oder Lymphom als Erkrankung. Bei einem Vergleich zwischen nicht-absorbierbarem Polymyxin B und Levofloxacin konnte ebenfalls hinsichtlich klinisch dokumentierter Infektionen ($p=0.88$) und Sterberate innerhalb der ersten 100 Tage nach der Transplantation ohne Rezidiv ($p=0.42$) kein Unterschied zwischen den Gruppen gezeigt werden. Einschränkend ergaben sich aufgrund der zeitlich konsekutiven Behandlung der Interventionsgruppen relevante Unterschiede hinsichtlich der Art des transplantierten Materials (im zeitlichen Verlauf wurden zunehmend häufiger peripher gesammelte Zellen transplantiert), der HLA-Übereinstimmung, der Histokompatibilitäten (zunehmend häufiger niedrige Übereinstimmungen im Verlauf) und der GvHD Prophylaxe. Außerdem wurde in dieser Arbeit Fieber als eine Temperatur über 37.5°C definiert, im Gegensatz zu der von uns angelegten Definition von einer oralen Temperatur über 38.3°C in einer einzigen Messung oder $\geq 38^{\circ}\text{C}$ in zwei Messungen getrennt über einen Zeitraum von mindestens einer Stunde. Darüber hinaus ist das Infektionsrisiko bei autologen Stammzellretransfusionen im Vergleich zu allogenen Stammzelltransplantationen geringer und eine Übertragung der Ergebnisse somit nur eingeschränkt möglich. Laut der Autoren könnten die beschriebenen Beobachtungen dennoch darauf hindeuten, dass die Kontrolle der intestinalen Flora eine wichtige Rolle in der Vermeidung früher Infektionen nach hämatopoetischer Stammzelltransplantation spielt. Sie spekulieren, dass Polymyxin B durch eine selektive Darmdekontamination die Infektionsrate verringert. Außerdem war die Anzahl der gram-positiven Bakteriämien zwischen dem Breitspektrumantibiotikum Levofloxacin und Polymyxin B mit engem Spektrum nahezu identisch (12 vs. 11). Vermutlich unter anderem, da die nachgewiesenen Bakterien zu einem großen Teil gegen Levofloxacin resistent waren.

Um die Übertragbarkeit dieser Studie auf die vorliegende Arbeit zu erhöhen, ist ein Heranziehen einer zusätzlichen Arbeit von Kwa et al. aus dem Jahr 2007 hilfreich.[67] Diese stellt einen Vergleich zwischen Polymyxin E und B auf und kommt zu dem Ergebnis, dass die beiden Wirkstoffe sich in vielen klinisch relevanten Punkten gleichen, wie Wirkmechanismus, antibiotischem Wirkspektrum und Toxizität. Die Ergebnisse von Koh et al. unterstützen somit unsere Daten und lassen grundsätzlich die parallele Schlussfolgerung zu, dass Polymyxine als antibiotische Prophylaxe bei Patienten in Neutropenie einsetzbar sind.

4.1.4 Ciprofloxacin vs. Colistin

Eine zentrale Frage unserer Studie ist, ob Colistin als mindestens nicht unterlegene Alternative zu Ciprofloxacin zur antibiotischen Prophylaxe in Neutropenie nach Hochdosischemotherapie verabreicht werden kann.

Im Vergleich über alle Neoplasietypen ergibt sich kein signifikanter Unterschied im Hinblick auf die Infektionsraten, weder in Erstlinien- noch Zweitlinien- oder Rezidivtherapie. Signifikante Unterschiede ergeben sich hinsichtlich des späteren Infektionsbeginns unter Fluorchinolongabe, auch wenn der Unterschied in absoluten Zahlen (11 Tage vs. 10 Tage) nur eine geringe klinische Relevanz besitzt. Der signifikante Unterschied zwischen den Prophylaxegruppen hinsichtlich des Vorhandenseins eines Portes bzw. ZVK (Ciprofloxacin vs. Colistin: 92.1% vs. 83.9%, $p=0.031$) ist dabei gegebenenfalls klinisch relevanter, da Zugänge stets eine mögliche Infektionsquelle darstellen. Außerdem könnte sich hinter dem Grund für die Anlage eines zentralen Zuganges ein möglicher Störfaktor verbergen. In den univariaten Analysen zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Medikamenten hinsichtlich der Infektionsrate ($p=0.569$). In der multivariaten Analyse gegen die Infektionsrate konnte ein signifikanter Einfluss der Prophylaxemedikation ebenfalls nicht gezeigt werden, hier ergab sich im Rahmen des Modells als einziger veränderbarer signifikanter Faktor das Vorhandensein eines Portes bzw. ZVK.

In den Subgruppen konnte ebenfalls keine signifikante Überlegenheit einer Prophylaxegruppe hinsichtlich der Infektionsrate nachgewiesen werden. In der Myelomgruppe konnte jedoch in den multivariaten Analysen die signifikante Relevanz des Vorhandenseins einer Port- bzw. ZVK-Anlage für die Infektionsrate bestätigt werden.

Hinsichtlich der Auswahl der Fälle für eine Prophylaxe, könnten die in den multivariaten Analysen für Infektionen relevanten Einflussfaktoren herangezogen werden. Dies bezieht sich insbesondere auf das Geschlecht, das sich sowohl in den multivariaten Analysen des Kollektivs bezüglich Infektionen ($p=0.003$) und in der Prophylaxegruppe bei an Lymphomen Erkrankten als signifikanter Einflussfaktor zeigte. Ähnliche Bedeutung scheinen die Anzahl der Vortherapien mit Neutropenie, das Auftreten einer Mukositis, das Vorhandensein eines Ports bzw. ZVK sowie die Neutropenedauer zu besitzen. Mit Hilfe dieser Faktoren, bzw. der Antizipation dieser, könnten Menschen identifiziert werden, die maximal von einer Prophylaxe profitieren.

Des Weiteren existieren bei Patienten mit höherem Charlson Score signifikant mehr Resistenzen und Multiresistenzen, wie auch aus unseren Daten hervorgeht.[68] Dies ergibt sich vermutlich daraus, dass kränkere Personen mehr vorrangegangene Kontakte zum Gesundheitssystem hatten. Daher haben sie statistisch mehr vorrangegangene Antibiotikagaben erhalten und tragen demzufolge häufiger multiresistente Erreger. Resistenzen gegen Fluorchinolone sind in unserer Studie signifikant häufiger als solche gegen Colistin. Es lässt sich hinsichtlich einer Resistenz gegen die Prophylaxe schlussfolgern,

dass in der Gruppe derer mit mehreren Komorbiditäten eine Prophylaxe mit Colistin gegenüber einer mit Ciprofloxacin vorgezogen werden könnte. Inwiefern sich hieraus übertragbare Empfehlungen ableiten lassen, ist im Einzelfall zu diskutieren. Dieser Diskussion sollte auch immer die lokale Resistenzlage zugrunde gelegt werden.

Wie oben genannt zeigen sich als relevant für die Infektionsrate unabhängig von der Prophylaxe der Status der Erkrankung, der Charlson Score, die Anzahl der Vortherapien (und solche mit Neutropenien) und die Krankheitsentität. Der gemeinsame Faktor scheint zu sein, dass sämtliche dieser Variablen auf den Allgemeinzustand der Erkrankten einwirken. So besitzt die Gruppe derer mit Myelomen eine signifikant niedrigere Infektionsrate als die anderen Entitäten. Dies ist wahrscheinlich dadurch zu erklären, dass Multiple Myelome als einzige eingeschlossene Entität standardisiert bereits in der Erstlinientherapie transplantiert werden und deshalb vermutlich bessere Voraussetzungen für eine antibiotische Prophylaxe mitbringen. Patienten, die bereits mehrfach in Neutropenie einer antibiotischen Prophylaxe unterzogen wurden oder häufiger empirische antibiotische Therapien erhalten haben, scheinen somit ein höheres Risiko für erneute Infektionen zu haben.

Der allgemeine Zustand des Erkrankten könnte somit einen Rückschluss auf die Wahrscheinlichkeit einer Infektion in Neutropenie und den Nutzen einer antibiotischen Prophylaxe zulassen und könnte als Surrogat durch die oben genannten Variablen objektiviert werden. So scheint z.B. bei an einem Lymphom Erkrankten, der für eine autologe Stammzelltransplantation in Frage kommt, mit einer Infektionsrate von über 70% unter antibiotischer Prophylaxe ein besonderes Risiko zu bestehen. Ein solcher Patient könnte zum Beispiel für eine intensivere Prophylaxe in Frage kommen und besonders kritisch auf Anzeichen eines Infekts untersucht werden.

4.1.5 Selektive Darmdekontamination

Die durch Koh et al. postulierte Verringerung der Infektionen durch eine selektive Darmdekontamination lässt sich durch verschiedene in der Intensivmedizin durchgeführte Studien stützen.[66]

So befasste sich eine an dem Universitätsspital Zürich und dem Städtischen Krankenhaus Triemli durchgeführte Studie mit Erkrankten, die in den Jahren 2009 bis 2015 behandelt wurden.[69] Im Fokus standen dabei die Auswirkungen einer selektiven Darmdekontamination durch die Gabe von Vancomycin, Gentamicin und Amphotericin B bei Myelompatienten mit autologer Stammzelltransplantation. Dabei konnte eine signifikante Reduktion der Infektionsrate im Vergleich zu der Gruppe ohne Prophylaxe gezeigt werden ($p=0.002$). Hier wurde die These aufgestellt, dass die selektive Darmdekontamination sich positiv auf Mortalitätsraten und Resistenzen auswirken könnte und in Korrelation mit einem insgesamt geringeren Gebrauch von Breitspektrumantibiotika gesetzt.

Das entspricht den Ergebnissen unserer Studie im Sinne reduzierter Infektionsraten ($p=0.003$) und einem Unterschied in den Resistenzraten ($p<0.001$). Aufgrund der kleinen Studiengröße, der verschiedenen genutzten Antibiotika (von 2012 bis 2013 wurde Vancomycin häufig durch Metronidazol ersetzt), der unterschiedlichen Regulationen in den beiden behandelnden Einheiten und des Mangels an formalen Kriterien für das Einsetzen von selektiver Darmdekontamination in Kombination mit einer fehlenden Randomisierung ist diese Studie jedoch mit Einschränkungen zu betrachten.

Eine niederländische Studie aus dem Jahr 2009 mit 5939 Fällen zeigt, dass eine selektive Darmdekontamination bei Patienten auf Intensivstationen kurzfristig einen Überlebensvorteil erbringt (angepasste OR 0.83, 95% CI 0.72–0.97).[70] Nach einem Jahr nivellierte sich dieser Unterschied jedoch in diesem Klientel (angepasste OR 0.93, 95% CI 0.81–1.07) im Vergleich zur Kontrollgruppe.

In diesem Zusammenhang kam eine systematische Übersichtsarbeit von Price und Cuthbertson 2016 zu dem Schluss, dass die selektive Darmdekontamination zumindest auf Intensivstationen neben einem Mortalitätsvorteil gegenüber Standardpflege auch Vorteile hinsichtlich Bakteriämieraten und Antibiotikaresistenzen haben könnte.[71] Nach Meinung der Autoren scheinen sich die Befürchtungen hinsichtlich steigender Resistenzen durch die Dekontamination in den neuesten Publikationen nicht zu bestätigen. Hierzu wird jedoch betont, dass diese zu einem großen Teil aus den Niederlanden stammen. Da in diesem Land im globalen Vergleich niedrige Resistenzraten zu finden sind, ist die Übertragbarkeit der Ergebnisse erschwert.

Die beschriebenen Studien unterstützen somit unsere Ergebnisse, dass Colistin als alternative Prophylaxe einsetzbar sein könnte. Ein möglicher Einfluss auf Resistenzraten und insbesondere die Mortalitätsraten ist im Bereich der autologen Stammzelltransplantationen jedoch weiterhin unklar.

4.1.6 Mikrobiome

Eine wachsende Zahl an Studien befasst sich mit einem Zusammenhang zwischen der Diversität des Mikrobioms und allogenen Transplantatkomplikationen, die sowohl durch den systemischen Einsatz von Antibiotika als auch durch eine selektive Darmdekontamination beeinflusst werden.

In einer Studie von Taur et al. wurde 2012 ein Verlust von Diversität der gastrointestinalen Flora insbesondere durch Fluorchinolone gezeigt und ein Zusammenhang zwischen der Dominanz eines Keimes und einer lebensbedrohlichen Sepsis postuliert.[72] Insgesamt konnte bei elf von 22 Fällen mit Sepsis im Vorhinein eine intestinale Dominanz des jeweiligen Keimes nachgewiesen werden. Des Weiteren weisen neuere Studien auf einen Zusammenhang zwischen der Zusammenstellung des intestinalen Mikrobiomes und des Risikos einer GvHD hin und vermuten einen Zusammenhang zwischen Diversitätsverlust, intestinaler Entzündung und GvHD.[73, 74] Auch wenn im Bereich der

autologen Stammzelltransplantationen diese Transplantatkomplikationen nicht existieren, so sind die Ergebnisse im infektiologischen Bereich interessant sein. Inwieweit diese Komplikationen einen relevanten Maßstab einnehmen, bleibt zu untersuchen.

Um in Zukunft eine antibiotische Prophylaxe für Patienten mit zu erwartender Neutropenie an individuelle Risikofaktoren anzupassen, könnten Risikofaktoren wie das Alter, Begleiterkrankungen, Immunogenetik und Mikrobiome ebenso wie die krankenhausspezifischen Informationen hinsichtlich vorhandener Keime und Resistenzen in Betracht gezogen werden. Auch der Grad der Mukositis sowie Grad und Dauer der Neutropenie könnten hier hineinspielen.[75] Des Weiteren scheint ein Fokus auf das schnelle Identifizieren von pathogenen Keimen und das Beobachten von Mikrobiomen durch neue Techniken, wie z.B. die Matrix-Assistierte Laser-Desorptions-Ionisierungs Flugzeit (MALDI-TOF) Massenspektrometrie, zur Verhinderung und Vorbeugung schwerer Infektionsverläufe zukunftsweisend. Bei dieser speziellen Technik werden fixierte chemische Verbindungen durch Laser aus einer Probe gelöst, in den gasförmigen Zustand überführt und ionisiert. Anschließend werden die Ionen in einem Massenspektrometer beschleunigt und ihre jeweilige Flugzeit registriert. Da mit dieser Methode das Verhältnis von Masse zu Ladung von großen Teilchenzahlen simultan bestimmt werden kann, wird die Methode in der Bakteriologie zur Identifizierung von Spezies eingesetzt. Messungen von Reinkulturen können so schneller und unter geringeren laufenden Kosten als bei mikrobiologischen Sequenzierungen durchgeführt werden.

Eine zusätzliche interessante Möglichkeit zur frühen Identifikation von Infektionen beschreibt die Studie von Labiad et al. aus dem Jahr 2018.[76] Sie beschäftigten sich mit der Expression verschiedener Gene im Vorfeld einer Sepsis und konnten auf diese Weise elf verschiedene Gene identifizieren, die durch ihre Transkriptionsprodukte eine Sepsis bereits zwei bis sieben Tage vor ihrem klinischen Auftreten vorhersagen können. Einschränkend zu erwähnen ist, dass es sich um eine sehr kleine Studie mit 20 Fällen handelte. Sensitivität, Spezifität, Wirtschaftlichkeit und klinischen Praktikabilität bedürfen vor klinischer Anwendung sicherlich einer weiteren Evaluation.

4.1.7 Resistenzen und Reservemedikamente

Bezüglich eines großzügigen Einsatzes von Colistin als Prophylaxemedikation in der Humanmedizin sollte allgemein äußerste Vorsicht angeraten werden. In Anbetracht der globalen Resistenzentwicklungen sind Reserveantibiotika wichtiger als je zuvor. Von einem großflächigen unreflektierten Einsatz sollte deshalb unbedingt abgesehen werden.

In unserer Studie zeigt sich ein direkter Zusammenhang zwischen den Resistenzraten und einem infektionsbedingten Tod ($p=0.008$). Eine Fokussierung der Forschung auf Methoden zur schnellen Identifikation von Phänotypen und Genotypen von Resistenzen ist zu begrüßen. Eine akkurate und

schnelle Testmethode für Polymyxinresistenzen existiert jedoch noch nicht, auch wenn diese in der Klinik aufgrund gestiegenen Interesses an Polymyxinen benötigt wird.[77]

Global hat sich die Zahl der Resistenzen gegen Antibiotika in den letzten Jahren deutlich erhöht.[39] In der Verbreitung spielen dabei neben der Selektion durch die eigentliche Antibiotikagabe auch die Weitergabe durch mangelnde Hygienemaßnahmen, ebenso wie Migration und die tägliche Mobilität von Populationen eine große Rolle. Die Resistenzraten variieren deshalb nicht nur zwischen den Ländern, sondern auch interregional und sind durch vielfältige Faktoren begründet. Vor diesem Hintergrund sind das unkritische Verordnen von Antibiotika, das Einsetzen von nicht ausreichenden Dosierungen und das vorzeitige Absetzen der Medikation wichtige Faktoren für eine steigende Resistenzrate gegenüber den eingesetzten Antibiotika, weshalb diese kritisch überwacht werden sollten.

Die Frage, ob eine systemische antibiotische Prophylaxe sich direkt auf die Resistenzraten auswirkt, lässt sich seit einer Studie aus dem Jahr 2014 beantworten.[78] Lopes et al. untersuchten Kulturen aus der Zeit vor und nach der Einführung einer Prophylaxe mit Levofloxacin bei ansonsten unverändertem Gebrauch von Breitspektrumantibiotika. Dabei fanden sie eine insgesamt signifikant höhere Resistenzrate (46% vs. 76.5%, $p < 0.001$) sowie höhere Resistenzraten unter gram-positiven (55.6% vs. 82.9%, $p = 0.0025$) und gram-negativen (21.4% vs. 60.7%, $p = 0.0163$) Erregern gegen Levofloxacin.

Im Rahmen einer Metaanalyse von Daneman et al. wurde 2013 die Auswirkung von einer selektiven Darmdekontamination auf mikrobielle Resistenzraten auf Intensivstationen untersucht.[79] Insgesamt konnten dabei in allen untersuchten Bereichen bezüglich gram-positiver Bakterien keine erhöhten Resistenzraten festgestellt werden. Bei gram-negativen Bakterien konnten Reduktionen der Resistenzen gegen Polymyxine (OR 0.58, 95% CI 0.46–0.72) und Cephalosporine der dritten Generation (OR 0.33, 95% CI 0.20–0.52) für die mit selektiver Dekontamination Behandelten im Vergleich zu denen ohne Intervention gezeigt werden. Die Autoren argumentieren, dass dieser eigentlich paradoxe Effekt auf den Einsatz von Antibiotika insbesondere durch einen verringerten Einsatz therapeutischer Antibiotika oder die insgesamt verringerte Kolonisation mit einhergehend proportional zwar erhöhten, insgesamt jedoch verringerten Inzidenzen von resistenten Pathogenen herbeigeführt werden könnte. Alternativ wäre für sie ebenfalls eine verringerte Übertragung von resistenten Pathogenen durch die insgesamt reduzierte Last denkbar, jedoch konnte keine der Thesen mit den vorhandenen Daten untersucht werden. Die Einschränkungen der Arbeit bedeuten, dass der Einfluss auf die Resistenzraten sehr kritisch betrachtet werden muss. Insbesondere, da er im Widerspruch zu den gängigen Annahmen in der Forschung steht, wie exemplarisch in den Arbeiten von Llor und Bjerrum sowie Ventola erläutert wird.[80, 81]

Es bleibt die Frage, ab welchem Punkt gestiegene Resistenzraten tatsächlich dazu führen, dass eine antibiotische Prophylaxe nicht mehr sinnvoll durchzuführen ist. Hierzu schlussfolgerte eine italienische

Studie aus dem Jahr 2012, die sich mit Levofloxacinprophylaxe bei allogenen hämatopoetischen Stammzelltransplantationen beschäftigt hat, dass eine Fluorchinolonprophylaxe bei gemessenen Resistenzraten von 87% bei gram-positiven und 50% bei gram-negativen Keimen weiterhin ein sinnvoller Ansatz für die Vermeidung von Infektionen bleibt.[82] Ähnliche Schlussfolgerungen stellten Mikulska et al. 2017 in ihrer Metaanalyse zum Thema Fluorchinolonprophylaxe bei Patienten mit bösartigen hämatologischen Erkrankungen und Neutropenie auf.[51] Diese hatte das Ziel, die Prophylaxe im Angesicht weltweit steigender Antibiotikaresistenzen neu zu evaluieren. Im Rahmen einer erweiterten Analyse von elf randomisierten kontrollierten Studien aus den Jahren 1987 bis 2014 konnte kein signifikanter Einfluss der Fluorchinolonresistenzen (Resistenzraten zwischen 1% und 28%) auf die Effektivität der Prophylaxe hinsichtlich der Mortalitätsrate, Bakteriämien und Fieberepisoden in Neutropenie gezeigt werden.

Im Gegensatz dazu fand eine mexikanische Studie aus dem Jahr 2006, dass bei hohen Prävalenzen von Keimen mit Resistenzen gegen Fluorchinolone bei an akuten Leukämien Erkrankten mit schwerer Neutropenie kein Vorteil durch eine Prophylaxe im Sinne einer geringeren Infektionsrate besteht.[83] In der Studie wurden bei E. coli Resistenzraten zwischen 42% in der Gruppe ohne Prophylaxe und 57% in der Prophylaxegruppe gefunden. Eine weitere Studiengruppe fand 2011 ebenfalls eine reduzierte Wirksamkeit einer Prophylaxe ab Resistenzraten von 30%.[84]

Da beide in unserer Studie untersuchten Medikamente auch in der Viehzucht zum Einsatz kommen, ist hinsichtlich der Resistenzentwicklung auch ein kurzer Blick in diesen Bereich sinnvoll. Der Einsatz ist dort nicht nur auf Krankheitsbehandlung und -prävention beschränkt, sondern ebenfalls zur Produktionssteigerung üblich, wenn auch seit 2006 in der Europäischen Union verboten.[29] In den vergangenen Jahren werden in der Tierzucht zunehmend weniger Antibiotika genutzt. Zuletzt hat sich dieser Gebrauch von 2011 bis 2016 von 1706t auf 742t mehr als halbiert und ist damit absolut auf einem ähnlichen Niveau wie der Gebrauch in der Human- und Zahnmedizin. Teilweise wird diese Verringerung allerdings durch einen erhöhten Gebrauch von Reservemedikamenten wie Fluorchinolonen und Cephalosporinen der dritten Generation erkaufte.[85] Insbesondere der weit verbreitete Einsatz zur Krankheitsprävention und Produktionssteigerung in der Massentierhaltung trägt dabei zur Entwicklung von Resistenzen bei. In diesem Sinne trugen Landers et al. 2012 einige Studien zusammen, die einen epidemiologischen Zusammenhang zwischen einem Einsatz von Antibiotika in der Viehzucht und antibiotischen Resistenzen bei Menschen dringend vermuten lassen.[29]

4.1.8 Krankheitsentitäten

Ziegler et al. konnten in ihrer Studie eine Verringerung der Bakteriämien ($p=0.003$, 95% CI 0.16–0.69) und des Risikos für febrile Episoden in Neutropenie ($p<0.001$, 95% CI 0.14–0.39) im Vergleich einer Levofloxacinprophylaxe gegenüber einer Kontrollgruppe aufzeigen.[20] Sie schlussfolgerten, dass eine Prophylaxe mit Levofloxacin bei mit autologer Stammzelltransplantation Behandelten insgesamt sinnvoll erscheint, jedoch weitere Studien notwendig sind, um spezifische Gruppen zu identifizieren die den größten Vorteil durch antibiotische Prophylaxen erlangen.

Ein Vorteil unserer Arbeit ist der Einschluss verschiedener Neoplasietypen, die sowohl im Kollektiv als auch in den respektiven Subgruppen analysiert wurden. Es existieren mittlerweile Arbeiten, die sich explizit mit Multiplen Myelomen und Lymphomen beschäftigen, jedoch keine direkten Vergleiche von Prophylaxeregime bei Multiplen Myelomen, Lymphomen, Keimzelltumoren und Sarkomen in derselben klinischen Umgebung. Außerdem erreichen wir durch den Einschluss der verschiedenen Gruppen aus derselben klinischen Umgebung ein größeres Kollektiv über einen kürzeren Zeitraum. Dies verringert einen Einfluss von Störfaktoren durch eventuell nicht erfasste oder sich verändernde Parameter wie Behandlungsleitlinien der Grunderkrankungen, supportive Behandlungsrichtlinien in der Klinik oder organisatorische Strukturen der Abteilungen. Es führt allerdings zum Nachteil der Heterogenität mit verringerter Ableitbarkeit auf die Subgruppen.

In unserer Studie zeigen sich deutlich divergierende Infektionsraten zwischen den Entitäten. So liegen diese mit 41.9% bei an Myelomen Erkrankten deutlich niedriger als die bei an Lymphomen Erkrankten mit 72.6%. Ob dies auf die zugrunde liegende Erkrankung zurückzuführen oder in dem Zeitpunkt der Therapiedurchführung als Erst- oder Zweitlinie bzw. im Rezidiv begründet ist, lässt sich auf Basis unserer Daten nicht beantworten. Hier sind weitere Studien nötig.

4.2 Einschränkungen dieser Studie

Zuerst lässt die retrospektive Struktur der Studie mögliche Störfaktoren zu, die aufgrund der Dokumentation eventuell nicht in der Auswertung berücksichtigt werden konnten. Außerdem wurde keine nach einem Protokoll experimenteller Studien übliche Randomisierung durchgeführt. Stattdessen haben wir die Patienten entsprechend der Bettenverfügbarkeit auf die behandelnden Stationen und somit den Prophylaxegruppen zugeteilt. Eine Station applizierte eine Prophylaxe mit Colistin, die andere mit Ciprofloxacin. Durch unterschiedliche Aufenthaltsdauern könnte somit ein Bias für eine Prophylaxegruppe entstehen oder eine ungleiche Merkmalsverteilung zustande kommen. Dies zeigte sich in den kontrollierten Aspekten unserer Studie jedoch nicht.

Es handelt sich bei der vorliegenden Arbeit zusätzlich um eine monozentrische Studie. Die Übertragbarkeit der Resultate auf andere Kollektive oder Regionen mit anderen Resistenzlagen ist eingeschränkt.

Wie auch bei den schon existierenden Studien erreichte diese Analyse nicht die kritische Fallzahl, um einen signifikanten Einfluss der unterschiedlichen Prophylaxen auf die Mortalität nachweisen zu können. Hierfür ist die ohnehin geringe Mortalitätsrate limitierend. Um eine ausreichende Fallzahl in dieser Single-Center-Studie zu erreichen, hätte sich der Einschlusszeitraum deutlich verlängert und es wären Störgrößen z.B. durch Änderung der Therapiestandards generiert worden. So wären beispielsweise auf Basis unserer absoluten Risikoreduktion von 3.3% in den Infektionsraten zwischen Ciprofloxacin und Colistin kumulativ 7250 Patienten für eine statistische Signifikanz des Unterschieds notwendig. Diese Anzahl ist bislang Metaanalysen und groß angelegten multizentrischen Studien vorbehalten geblieben.

Die Analyse verschiedener Tumorentitäten ist sicherlich ein weiteres verzerrendes Element. So werden Multiple Myelome entsprechend den Leitlinien häufig bereits in der Erstlinie transplantiert, Lymphome, Keimzelltumore und Sarkome jedoch erst in bereits deutlich fortgeschrittenen Situationen, wie z.B. bei einem Rezidiv. Auch in unserer Studie zeigt sich dieser Unterschied. So wurden Lymphompatienten deutlich häufiger in der Rezidiv-/Zweitlinientherapie transplantiert als Myelompatienten (66.7% vs. 9.9%). Weiterhin zeigt sich bei der Analyse der codierten Diagnosen nach der Anzahl der vorrangegangenen Chemotherapiezyklen und der vorrangegangenen Chemotherapiezyklen mit einhergehender Neutropenie eine signifikante Inhomogenität der Gruppen. Ebenfalls zeigen die verschiedenen Entitäten signifikant divergierende Infektionsraten. Dies lässt als Kritikpunkt eine insgesamt verringerte Ableitbarkeit vom Kollektiv auf die jeweiligen Subgruppen im Vergleich der Gruppen mit und ohne Prophylaxe zu.

4.3 Ergebnis

Zusammenfassend beschäftigt sich diese Studie mit den Unterschieden in den Infektionsraten zweier verschiedener Prophylaxegruppen und vergleicht diese zusätzlich mit einer Gruppe ohne Prophylaxe. Im Vergleich zu letzterer konnte dabei für beide Prophylaxegruppen ein signifikanter Unterschied gezeigt werden und der positive Effekt einer Prophylaxe auf die Infektionsrate dargestellt werden. Es konnte kein Mortalitätsvorteil gegenüber der Kontrollgruppe aufgezeigt werden. Zwischen den beiden Prophylaxeregimen zeigte sich kein signifikanter Unterschied in Infektions- oder Mortalitätsraten. Es konnte in der Gruppe mit Fluorchinolonen im Vergleich zu der Gruppe mit Colistin eine erhöhte Rate an mikrobiologischen Resistenzen gegen das Prophylaxemedikament aufgezeigt werden.

In Anbetracht unserer Arbeit und der Studienlage diskutieren wir, ob eine antibiotische Prophylaxe bei Patienten in Neutropenie mit autologer Stammzellretransfusion aufgrund des signifikanten Effektes auf die Infektionsraten aber nicht gesicherten Mortalitätsvorteilen für alle oder selektierte Patientengruppen sinnvoll ist.

In unserer Arbeit hat eine Prophylaxe die Infektionsraten und damit den Bedarf an empirischer antibiotischer Therapie im Vergleich zu der Kontrollgruppe signifikant verringert. Dieser absolute Effekt ist in einigen Subgruppen jedoch nur geringfügig. In diesen Gruppen könnten alternative Strategien, wie die frühe Einstellung oder Deeskalation einer empirischen Antibiotikatherapie, größere Effekte auf den Gesamteinsatz von Breitspektrumantibiotika und die Infektionsraten der Behandelten haben. Außerdem könnte durch eine engmaschige Überwachung und sorgfältige Selektion der Fälle für eine Prophylaxe ein vergleichbarer Effekt wie mit einer generellen Prophylaxe erreichbar sein. Hierzu könnten ältere Patienten zählen, die durch Komorbiditäten einen deutlich reduzierten Allgemeinzustand aufweisen. Wir konnten keinen signifikanten Einfluss der Prophylaxe auf die Mortalitätsrate aufzeigen. Ein solcher Vorteil lässt sich ebenfalls nicht eindeutig aus dem aktuellen Stand der Literatur ableiten.

Man kann argumentieren, dass bereits eine Verringerung der Infektionsrate durch eine kürzere Aufenthaltsdauer im Krankenhaus und damit erhöhte Lebensqualität als Indikation für eine antibiotische Prophylaxe genügt. Daraus könnte gegebenenfalls zusätzlich eine kostensenkende Wirkung durch die verringerte Liegezeit, vermiedene Diagnostik und intensive Therapie der auftretenden Infekte folgen. Dies ist hier allerdings hypothetisch, da unsere Daten keine kürzere Aufenthaltsdauer im Krankenhaus aufgrund einer Prophylaxe zeigen.

Aus unseren Ergebnissen könnte man des Weiteren ableiten, dass das Therapiestadium (z.B. Erstlinie vs. Zweitlinie) und die Anzahl der Vortherapien vor Hochdosistherapie einen entscheidenden Einfluss auf die Effektivität der antibiotischen Prophylaxe hat. Es ist weiter zu diskutieren, ob dies z.B. durch die wiederholte Anwendung von Antibiotika während der Vortherapien, die damit einhergehende intensivere Immunsuppression oder aber auch durch die gesteigerte Hospitalisierung (Risiko für den Erwerb multiresistenter Erreger) erklärbar ist. Ebenfalls könnte sich dieser Unterschied jedoch auf die verschiedenen eingeschlossenen Entitäten zurückführen lassen, die sich bezüglich ihres Status und ihrer Infektionsraten signifikant unterscheiden. Aufgrund dessen könnte man anhand unserer Daten ableiten, dass Patienten mit Hochdosiskonzept in Erstlinie am meisten von einer antibiotischen Prophylaxe profitieren. Dies ist jedoch spekulativ und bedarf einer weiteren prospektiven wissenschaftlichen Untersuchung.

Aufgrund der regional stark divergierenden Resistenzraten sollte – insofern etabliert und verfügbar – hinsichtlich der prophylaktischen Antibiotikanutzung eine Beratung über ein Antibiotic Stewardship Programm erfolgen. Diese haben sich in den vergangenen Jahren in Studien bewiesen und ihnen wurde

direkter Einfluss auf reduzierten Gebrauch von Antibiotika und zurückgehende Resistenzraten attribuiert.[86] Außerdem sollte neuen Strategien im Umgang mit Antibiotika, wie einer frühen Therapieeinstellung oder Deeskalation, weitere Beachtung geschenkt werden, da diese sich ebenfalls in Studien bewiesen haben.[87]

Die prophylaktische Gabe eines Fluorchinolons zeigt sich in unserer Studie allgemein als effektiv in der Vorbeugung von Infektionen, auch im Angesicht steigender Resistenzraten. Durch die oben beschriebenen Maßnahmen könnte außerdem zusätzlich ein Beitrag zur Vermeidung von weiteren Steigerungen der Resistenzraten gegen Fluorchinolone und damit einhergehende Wirksamkeitsabfällen geleistet werden.

Eine Prophylaxe mit Colistin ist aufgrund der globalen Resistenzentwicklungen und des weiterhin fragwürdigen Vorteils einer antibiotischen Prophylaxe für das Gesamtüberleben kritisch zu betrachten. Laut WHO handelt es sich um ein Antibiotikum der höchsten Priorität mit kritischer Wichtigkeit. Es ist demnach eine Ausweichmöglichkeit bei resistenten Erregern und als solche ansonsten restriktiv einzusetzen.[30]

Hinsichtlich der Einordnung von Colistin als sehr wichtigem Reservemedikament sind außerdem vergleichende Studien mit weiteren für die selektive Darmdekontamination in Frage kommenden Antibiotika anzuraten. Es erscheint parallel zu der oralen Gabe von Colistin im Rahmen der selektiven Darmdekontamination möglich, dass durch andere Wirkstoffe eine vergleichbare Reduktion des Infektionsrisikos in Neutropenie erreicht werden könnte.

Um eine Basis für den Vergleich zwischen Colistin und Ciprofloxacin zu finden, wurden uni- und multivariate Analysen durchgeführt. Hier konnten wir keinen signifikanten Vorteil hinsichtlich der Infektionsrate für eines der Medikamente finden. Deshalb könnte der Darmtrakt als Eintrittsstelle für Infektionen bei Erkrankten in Neutropenie einen herausgehobenen Stellenwert besitzen. Folglich sollte in begründeten Situationen, abhängig von z.B. der lokalen Resistenzlage gegen Fluorchinolone und dem Risiko für Infektionen und einen schweren Infektionsverlauf des Einzelfalles, Colistin als eine alternative Prophylaxe in Betracht gezogen werden. Im Angesicht hoher Resistenzraten sollte jedoch vorsichtig agiert werden unter Berücksichtigung, dass es sich bei der vorliegenden Studie um eine besondere klinische Umgebung mit den Möglichkeiten eines maximalversorgenden universitären Krankenhauses handelt. Um eine konkretere Aussage treffen zu können und die Bedeutung des Gastrointestinaltraktes als Eintrittspforte für Infektionen und gleichzeitiges Therapieziel bei Patienten in Neutropenie mit Stammzelltransplantation zu klären, sollte hier außerdem zukünftig ein Schwerpunkt in der Forschung gesetzt werden.

Abschließend zeigt sich in unserer Studie, dass Ciprofloxacin im Vergleich zu Colistin hinsichtlich der Infektionsraten ein nicht überlegenes Prophylaxeregime darstellt. Keine endgültige Aussage konnte in dieser Studie über einen Mortalitätsvorteil getroffen werden. Um langfristig weiterhin sinnvoll

antibiotische Prophylaxen durchführen zu können ist eine andauernde Evaluation dieses Vorgehens in großen Studien und Metaanalysen, eine Beobachtung der lokalen Resistenzentwicklungen und eine Einführung von in Studien geprüften Methoden zur schnellen, gezielten und begrenzten antibiotischen Therapie notwendig. Auch sind weitere Studien mit größeren Fallzahlen oder Metaanalysen notwendig, um den Nutzen von Colistin als Prophylaxemedikament und den Einfluss einer oralen Gabe auf die Resistenzentwicklung abschließend zu klären, insbesondere unter Berücksichtigung der besonderen Stellung als Reservemedikament mit kritischer Wichtigkeit.

5 Literaturverzeichnis

- [1] Jacobson LO, Marks EK, Robson MJ, Gaston EO, Zirkle RE (1949) Effect of spleen protection on mortality following X-irradiation. *J. Lab. Clin. Med.* 34:1538–1543.
- [2] Lorenz E, Uphoff D, Reid TR, Shelton E (1951) Modification of irradiation injury in mice and guinea pigs by bone marrow injections. *J. Natl Cancer Inst.* 12:197–201.
- [3] Thomas ED, Lochte HL, JR, Lu WC, Ferrebee JW (1957) Intravenous infusion of bone marrow in patients receiving radiation and chemotherapy. *New England Journal of Medicine* 257:491–496. doi: 10.1056/NEJM195709122571102.
- [4] Little M-T, Storb R (2002) History of haematopoietic stem-cell transplantation. *Nat Rev Cancer* 2:231–238. doi: 10.1038/nrc748.
- [5] Thomas ED, Lochte HL, JR, Cannon JH, Sahler OD, Ferrebee JW (1959) Supralethal whole body irradiation and isologous marrow transplantation in man. *Journal of Clinical Investigation* 38:1709–1716. doi: 10.1172/JCI103949.
- [6] Singh AK, McGuirk JP (2016) Allogeneic Stem Cell Transplantation: A Historical and Scientific Overview. *Cancer Res* 76:6445–6451. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-16-1311.
- [7] Bortin MM (1970) A compendium of reported human bone marrow transplants. *Transplantation* 9:571–587. doi: 10.1097/00007890-197006000-00006.
- [8] Snell GD (1992) The Nobel Lectures in Immunology. Lecture for the Nobel Prize for Physiology or Medicine, 1980: Studies in histocompatibility. *Scandinavian Journal of Immunology* 36:513–526. doi: 10.1111/j.1365-3083.1992.tb03218.x.
- [9] Santos GW (1989) Busulfan (Bu) and cyclophosphamide (Cy) for marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 4:236–239.
- [10] Bortin MM, Bach FH, van Bekkum DW, Good RA, van Rood JJ (1994) 25th anniversary of the first successful allogeneic bone marrow transplants. *Bone Marrow Transplant* 14:211–212.
- [11] Gatti R, Meuwissen H, Allen H, Hong R, Good R (1968) Immunological reconstitution of sex-linked lymphopenic immunological deficiency. *The Lancet* 292:1366–1369. doi: 10.1016/S0140-6736(68)92673-1.
- [12] Thomas ED, Storb R, Clift RA, Fefer A, Johnson FL, Neiman PE, Lerner KG, Glucksberg H, Buckner CD (1975) Bone-marrow transplantation (first of two parts). *New England Journal of Medicine* 292:832–843. doi: 10.1056/NEJM197504172921605.
- [13] Storb R, Deeg HJ, Whitehead J, Appelbaum F, Beatty P, Bensinger W, Buckner CD, Clift R, Doney K, Farewell V (1986) Methotrexate and cyclosporine compared with cyclosporine alone for prophylaxis of acute graft versus host disease after marrow transplantation for leukemia. *New England Journal of Medicine* 314:729–735. doi: 10.1056/NEJM198603203141201.
- [14] McCullough J (2017) *Transfusion medicine*. Wiley Blackwell: Chichester, West Sussex, Hoboken, NJ.
- [15] Worldwide Network for Blood & Marrow Transplantation (30.01.2013) 1 millionth blood stem cell transplant marks major medical milestone. International cooperation among physicians, scientists credited for landmark achievement. WBMT: Bern, Schweiz. <https://www.unispital-basel.ch/ueber-uns/medizinische-zentren/zentrum-fuer-stammzelltransplantation/ueber-uns/aktuelles/> (Zugriff vom 29.01.2020).
- [16] Champlin R (2003) Selection of Autologous or Allogeneic Transplantation. In: *Holland-Frei Cancer Medicine*, 6th edition. BC Decker: Hamilton, Ontario.

- [17] Afessa B, Peters SG (2006) Major complications following hematopoietic stem cell transplantation. *Semin Respir Crit Care Med* 27:297–309. doi: 10.1055/s-2006-945530.
- [18] Arnaout K, Patel N, Jain M, El-Amm J, Amro F, Tabbara IA (2014) Complications of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Cancer Invest* 32:349–362. doi: 10.3109/07357907.2014.919301.
- [19] Ullmann AJ, Schmidt-Hieber M, Bertz H, Heinz WJ, Kiehl M, Krüger W, Mousset S, Neuburger S, Neumann S, Penack O, Silling G, Vehreschild JJ, Einsele H, Maschmeyer G (2016) Infectious diseases in allogeneic haematopoietic stem cell transplantation: prevention and prophylaxis strategy guidelines 2016. *Ann Hematol* 95:1435–1455. doi: 10.1007/s00277-016-2711-1.
- [20] Ziegler M, Landsburg D, Pegues D, Bilker W, Gilmar C, Kucharczuk C, Gorman T, Bink K, Moore A, Fitzpatrick R, Stadtmauer EA, Mangan P, Kraus K, Han JH (2019) Fluoroquinolone Prophylaxis Is Highly Effective for the Prevention of Central Line-Associated Bloodstream Infections in Autologous Stem Cell Transplant Patients. *Biol Blood Marrow Transplant* 25:1004–1010. doi: 10.1016/j.bbmt.2018.11.023.
- [21] Modi D, Jang H, Kim S, Surapaneni M, Sankar K, Deol A, Ayash L, Bhutani D, Lum LG, Ratanatharathorn V, Manasa R, Mellert K, Chandrasekar P, Uberti JP (2017) Fluoroquinolone prophylaxis in autologous hematopoietic stem cell transplant recipients. *Supportive Care in Cancer* 25:2593–2601. doi: 10.1007/s00520-017-3670-3.
- [22] Gafter-Gvili A, Fraser A, Paul M, Vidal L, Lawrie TA, van de Wetering MD, Kremer LCM, Leibovici L (2012) Antibiotic prophylaxis for bacterial infections in afebrile neutropenic patients following chemotherapy. *Cochrane Database Syst Rev* 1:CD004386. doi: 10.1002/14651858.CD004386.pub3.
- [23] Karp JE, Merz WG, Hendricksen C, Laughon B, Redden T, Bamberger BJ, Bartlett JG, Saral R, Burke PJ (1987) Oral norfloxacin for prevention of gram-negative bacterial infections in patients with acute leukemia and granulocytopenia. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 106:1–7. doi: 10.7326/0003-4819-106-1-1.
- [24] Conly J, Johnston B (2006) Colistin: the phoenix arises. *Can J Infect Dis Med Microbiol* 17:267–269. doi: 10.1155/2006/901873.
- [25] Tsuji BT, Pogue JM, Zavascki AP, Paul M, Daikos GL, Forrest A, Giacobbe DR, Viscoli C, Giamarellou H, Karaiskos I, Kaye D, Mouton JW, Tam VH, Thamlikitkul V, Wunderink RG, Li J, Nation RL, Kaye KS (2019) International Consensus Guidelines for the Optimal Use of the Polymyxins: Endorsed by the American College of Clinical Pharmacy (ACCP), European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID), Infectious Diseases Society of America (IDSA), International Society for Anti-infective Pharmacology (ISAP), Society of Critical Care Medicine (SCCM), and Society of Infectious Diseases Pharmacists (SIDP). *Pharmacotherapy* 39:10–39. doi: 10.1002/phar.2209.
- [26] Profile Pharma Limited (Januar 2016) Fachinformation Promixin 1 MIO I.E. Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung.
- [27] Hansen B-A, Wendelbo Ø, Bruserud Ø, Hemsing AL, Mosevoll KA, Reikvam H (2020) Febrile Neutropenia in Acute Leukemia. *Epidemiology, Etiology, Pathophysiology and Treatment. Mediterr J Hematol Infect Dis* 12:e2020009. doi: 10.4084/MJHID.2020.009.
- [28] Rhouma M, Beaudry F, Thériault W, Bergeron N, Laurent-Lewandowski S, Fairbrother JM, Letellier A (2015) Gastric stability and oral bioavailability of colistin sulfate in pigs challenged or not with *Escherichia coli* O149: F4 (K88). *Res Vet Sci* 102:173–181. doi: 10.1016/j.rvsc.2015.08.005.

- [29] Landers TF, Cohen B, Wittum TE, Larson EL (2012) A review of antibiotic use in food animals: perspective, policy, and potential. *Public Health Rep* 127:4–22. doi: 10.1177/003335491212700103.
- [30] Resistance WAGoISoA (2017) Critically important antimicrobials for human medicine. Ranking of antimicrobial agents for risk management of antimicrobial resistance due to non-human use. World Health Organization: [Geneva, Switzerland?].
- [31] Dhariwal AK, Tullu MS (2013) Colistin: re-emergence of the 'forgotten' antimicrobial agent. *J Postgrad Med* 59:208–215. doi: 10.4103/0022-3859.118040.
- [32] Castanheira M, Griffin MA, Deshpande LM, Mendes RE, Jones RN, Flamm RK (2016) Detection of mcr-1 among *Escherichia coli* Clinical Isolates Collected Worldwide as Part of the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program in 2014 and 2015. *Antimicrob Agents Chemother* 60:5623–5624. doi: 10.1128/AAC.01267-16.
- [33] Bialvaei AZ, Samadi Kafil H (2015) Colistin, mechanisms and prevalence of resistance. *Curr Med Res Opin* 31:707–721. doi: 10.1185/03007995.2015.1018989.
- [34] Kluytmans-van den Bergh MF, Huizinga P, Bonten MJ, Bos M, Bruyne K de, Friedrich AW, Rossen JW, Savelkoul PH, Kluytmans JA (2016) Presence of mcr-1-positive Enterobacteriaceae in retail chicken meat but not in humans in the Netherlands since 2009. *Euro Surveill* 21:30149. doi: 10.2807/1560-7917.ES.2016.21.9.30149.
- [35] Sun J, Xu Y, Gao R, Lin J, Wei W, Srinivas S, Li D, Yang R-S, Li X-P, Liao X-P, Liu Y-H, Feng Y (2017) Deciphering MCR-2 Colistin Resistance. *MBio* 8. doi: 10.1128/mBio.00625-17.
- [36] Anyanwu MU, Jaja IF, Nwobi OC (2020) Occurrence and Characteristics of Mobile Colistin Resistance (mcr) Gene-Containing Isolates from the Environment: A Review. *International journal of environmental research and public health* 17. doi: 10.3390/ijerph17031028.
- [37] Redgrave LS, Sutton SB, Webber MA, Piddock LJV (2014) Fluoroquinolone resistance: mechanisms, impact on bacteria, and role in evolutionary success. *Trends Microbiol* 22:438–445. doi: 10.1016/j.tim.2014.04.007.
- [38] Hooper DC, Jacoby GA (2016) Topoisomerase Inhibitors: Fluoroquinolone Mechanisms of Action and Resistance. *Cold Spring Harb Perspect Med* 6. doi: 10.1101/cshperspect.a025320.
- [39] Dalhoff A (2012) Global fluoroquinolone resistance epidemiology and implications for clinical use. *Interdiscip Perspect Infect Dis* 2012:976273. doi: 10.1155/2012/976273.
- [40] Seegenschmiedt MH (2006) Nebenwirkungen. In: Wannemacher M (Hrsg) *Strahlentherapie. Mit 306 Tabellen*. Springer: Berlin, Heidelberg, 229–284.
- [41] Bucaneve G, Micozzi A, Menichetti F, Martino P, Dionisi MS, Martinelli G, Allione B, D'Antonio D, Buelli M, Nosari AM, Cilloni D, Zuffa E, Cantaffa R, Specchia G, Amadori S, Fabbiano F, Deliliers GL, Lauria F, Foà R, Del Favero A (2005) Levofloxacin to prevent bacterial infection in patients with cancer and neutropenia. *N Engl J Med* 353:977–987. doi: 10.1056/NEJMoa044097.
- [42] Gafter-Gvili A, Fraser A, Paul M, Leibovici L (2005) Meta-analysis: antibiotic prophylaxis reduces mortality in neutropenic patients. *Ann Intern Med* 142:979–995. doi: 10.7326/0003-4819-142-12_Part_1-200506210-00008.
- [43] Leibovici L, Paul M, Cullen M, Bucaneve G, Gafter-Gvili A, Fraser A, Kern WV (2006) Antibiotic prophylaxis in neutropenic patients: new evidence, practical decisions. *Cancer* 107:1743–1751. doi: 10.1002/cncr.22205.

- [44] Bucaneve G, Castagnola E, Viscoli C, Leibovici L, Menichetti F (2007) Quinolone prophylaxis for bacterial infections in afebrile high risk neutropenic patients. *European Journal of Cancer Supplements* 5:5–12. doi: 10.1016/j.ejcsup.2007.06.002.
- [45] Wang C-H, Chang F-Y, Chao T-Y, Kao W-Y, Ho C-L, Chen Y-C, Dai M-S, Chang P-Y, Wu Y-Y, Lin J-C (2018) Characteristics comparisons of bacteremia in allogeneic and autologous hematopoietic stem cell-transplant recipients with levofloxacin prophylaxis and influence on resistant bacteria emergence. *Journal of Microbiology, Immunology and Infection* 51:123–131. doi: 10.1016/j.jmii.2016.02.003.
- [46] Tabarraee M, Tavakoli-Ardakani M, Mehdizadeh M, Ghadiani M, Rezvani H, Hajifathali A, Khamsi S (2016) Oral Ciprofloxacin Prophylaxis in Patients Undergoing High Dose Therapy and Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Iran J Pharm Res* 15:159–163.
- [47] Satlin MJ, Vardhana S, Soave R, Shore TB, Mark TM, Jacobs SE, Walsh TJ, Gergis U (2015) Impact of Prophylactic Levofloxacin on Rates of Bloodstream Infection and Fever in Neutropenic Patients with Multiple Myeloma Undergoing Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 21:1808–1814. doi: 10.1016/j.bbmt.2015.06.017.
- [48] Mikulska M, Del Bono V, Raiola AM, Bruno B, Gualandi F, Occhini D, Di Grazia C, Frassoni F, Bacigalupo A, Viscoli C (2009) Blood stream infections in allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipients: reemergence of Gram-negative rods and increasing antibiotic resistance. *Biol Blood Marrow Transplant* 15:47–53. doi: 10.1016/j.bbmt.2008.10.024.
- [49] Mendelson G, Hait V, Ben-Israel J, Gronich D, Granot E, Raz R (2005) Prevalence and risk factors of extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* in an Israeli long-term care facility. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 24:17–22. doi: 10.1007/s10096-004-1264-8.
- [50] Craig M, Cumpston AD, Hobbs GR, DeVetten MP, Sarwari AR, Ericson SG (2007) The clinical impact of antibacterial prophylaxis and cycling antibiotics for febrile neutropenia in a hematological malignancy and transplantation unit. *Bone Marrow Transplant* 39:477–482. doi: 10.1038/sj.bmt.1705591.
- [51] Mikulska M, Averbuch D, Tissot F, Cordonnier C, Akova M, Calandra T, Ceppi M, Bruzzi P, Viscoli C (2018) Fluoroquinolone prophylaxis in haematological cancer patients with neutropenia: ECIL critical appraisal of previous guidelines. *J Infect* 76:20–37. doi: 10.1016/j.jinf.2017.10.009.
- [52] van de Wetering MD, Witte MA de, Kremer LCM, Offringa M, Scholten RJPM, Caron HN (2005) Efficacy of oral prophylactic antibiotics in neutropenic afebrile oncology patients: a systematic review of randomised controlled trials. *Eur J Cancer* 41:1372–1382. doi: 10.1016/j.ejca.2005.03.006.
- [53] Imran H, Tleyjeh IM, Arndt CAS, Baddour LM, Erwin PJ, Tsigrelis C, Kabbara N, Montori VM (2008) Fluoroquinolone prophylaxis in patients with neutropenia: a meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 27:53–63. doi: 10.1007/s10096-007-0397-y.
- [54] Kimura S, Akahoshi Y, Nakano H, Ugai T, Wada H, Yamasaki R, Ishihara Y, Kawamura K, Sakamoto K, Ashizawa M, Sato M, Terasako-Saito K, Nakasone H, Kikuchi M, Yamazaki R, Kako S, Kanda J, Tanihara A, Nishida J, Kanda Y (2014) Antibiotic prophylaxis in hematopoietic stem cell transplantation. A meta-analysis of randomized controlled trials. *J Infect* 69:13–25. doi: 10.1016/j.jinf.2014.02.013.
- [55] Yeshurun M, Vaxman I, Shargian L, Yahav D, Bishara J, Pasvolsky O, Wolach O, Lahav M, Gurion R, Magen H, Vidal L, Herscovici C, Peck A, Moshe M, Sela-Navon M, Naparstek E, Raanani P,

- Rozovski U (2018) Antibacterial prophylaxis with ciprofloxacin for patients with multiple myeloma and lymphoma undergoing autologous haematopoietic cell transplantation: a quasi-experimental single-centre before-after study. *Clin Microbiol Infect* 24:749–754. doi: 10.1016/j.cmi.2017.11.019.
- [56] Treçarichi EM, Tumbarello M, Spanu T, Caira M, Fianchi L, Chiusolo P, Fadda G, Leone G, Cauda R, Pagano L (2009) Incidence and clinical impact of extended-spectrum-beta-lactamase (ESBL) production and fluoroquinolone resistance in bloodstream infections caused by *Escherichia coli* in patients with hematological malignancies. *J Infect* 58:299–307. doi: 10.1016/j.jinf.2009.02.002.
- [57] Girmenia C, Bertaina A, Piciocchi A, Perruccio K, Algarotti A, Busca A, Cattaneo C, Raiola AM, Guidi S, Iori AP, Candoni A, Irrera G, Milone G, Marcacci G, Scimè R, Musso M, Cudillo L, Sica S, Castagna L, Corradini P et al. (2017) Incidence, Risk Factors and Outcome of Pre-engraftment Gram-Negative Bacteremia After Allogeneic and Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation: An Italian Prospective Multicenter Survey. *Clin Infect Dis* 65:1884–1896. doi: 10.1093/cid/cix690.
- [58] Mikulska M, Raiola AM, Galaverna F, Balletto E, Borghesi ML, Varaldo R, Gualandi F, Giannoni L, Pastori G, Giacobbe DR, Signori A, Del Bono V, Viscoli C, Bacigalupo A, Angelucci E (2018) Pre-Engraftment Bloodstream Infections after Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation: Impact of T Cell-Replete Transplantation from a Haploidentical Donor. *Biol Blood Marrow Transplant* 24:109–118. doi: 10.1016/j.bbmt.2017.08.024.
- [59] Kern WV, Weber S, Dettenkofer M, Kaier K, Bertz H, Behnke M, Weisser M, Götting T, Widmer AF, Theilacker C (2018) Impact of fluoroquinolone prophylaxis during neutropenia on bloodstream infection: Data from a surveillance program in 8755 patients receiving high-dose chemotherapy for haematologic malignancies between 2009 and 2014. *J Infect* 77:68–74. doi: 10.1016/j.jinf.2018.05.004.
- [60] Egan G, Robinson PD, Martinez JPD, Alexander S, Ammann RA, Dupuis LL, Fisher BT, Lehrnbecher T, Phillips B, Cabral S, Tomlinson G, Sung L (2019) Efficacy of antibiotic prophylaxis in patients with cancer and hematopoietic stem cell transplantation recipients: A systematic review of randomized trials. *Cancer Med* 8:4536–4546. doi: 10.1002/cam4.2395.
- [61] Klastersky J, Naurois J de, Rolston K, Rapoport B, Maschmeyer G, Aapro M, Herrstedt J (2016) Management of febrile neutropenia: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol* 27:v111–v118. doi: 10.1093/annonc/mdw325.
- [62] Slavin MA, Lingaratnam S, Mileskin L, Booth DL, Cain MJ, Ritchie DS, Wei A, Thursky KA (2011) Use of antibacterial prophylaxis for patients with neutropenia. Australian Consensus Guidelines 2011 Steering Committee. *Intern Med J* 41:102–109. doi: 10.1111/j.1445-5994.2010.02341.x.
- [63] Baden LR, Swaminathan S, Angarone M, Blouin G, Camins BC, Casper C, Cooper B, Dubberke ER, Engemann AM, Freifeld AG, Greene JN, Ito JI, Kaul DR, Lustberg ME, Montoya JG, Rolston K, Satyanarayana G, Segal B, Seo SK, Shoham S et al. (2016) Prevention and Treatment of Cancer-Related Infections, Version 2.2016, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw* 14:882–913. doi: 10.6004/jnccn.2016.0093.
- [64] Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, Boeckh MJ, Ito JI, Mullen CA, Raad II, Rolston KV, Young J-AH, Wingard JR (2011) 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* 52:427–431. doi: 10.1093/cid/ciq147.
- [65] Mayer K, Hahn-Ast C, Mückter S, Schmitz A, Krause S, Felder L, Bekeredjian-Ding I, Molitor E, Brossart P, Lilienfeld-Toal M von (2015) Comparison of antibiotic prophylaxis with

- cotrimoxazole/colistin (COT/COL) versus ciprofloxacin (CIP) in patients with acute myeloid leukemia. *Support Care Cancer* 23:1321–1329. doi: 10.1007/s00520-015-2621-0.
- [66] Koh S, Yamada K, Nishimoto M, Hayashi Y, Koh H, Nakashima Y, Nakane T, Hirose A, Nakamae M, Kakeya H, Hino M, Nakamae H (2015) Effectiveness of antibacterial prophylaxis with non-absorbable polymyxin B compared to levofloxacin after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Transpl Infect Dis* 17:647–654. doi: 10.1111/tid.12416.
- [67] Kwa A, Kasiakou SK, Tam VH, Falagas ME (2007) Polymyxin B: similarities to and differences from colistin (polymyxin E). *Expert Rev Anti Infect Ther* 5:811–821. doi: 10.1586/14787210.5.5.811.
- [68] Wolfe CM, Cohen B, Larson E (2014) Prevalence and risk factors for antibiotic-resistant community-associated bloodstream infections. *Journal of Infection and Public Health* 7:224–232. doi: 10.1016/j.jiph.2014.01.001.
- [69] Mürner CM, Stenner-Liewen F, Seifert B, Mueller NJ, Schmidt A, Renner C, Schanz U, Knuth A, Manz MG, Scharl M, Gerber B, Samaras P (2019) Efficacy of selective digestive decontamination in patients with multiple myeloma undergoing high-dose chemotherapy and autologous stem cell transplantation. *Leuk Lymphoma* 60:685–695. doi: 10.1080/10428194.2018.1496332.
- [70] Smet AMGA de, Kluytmans JAJW, Cooper BS, Mascini EM, Benus RFJ, van der Werf TS, van der Hoeven JG, Pickkers P, Bogaers-Hofman D, van der Meer NJM, Bernards AT, Kuijper EJ, Joore JCA, Leverstein-van Hall MA, Bindels AJGH, Jansz AR, Wesselink RMJ, Jongh BM de, Dennesen PJW, van Asselt GJ et al. (2009) Decontamination of the digestive tract and oropharynx in ICU patients. *N Engl J Med* 360:20–31. doi: 10.1056/NEJMoa0800394.
- [71] Price RJ, Cuthbertson BH (2016) Selective decontamination of the digestive tract and oropharynx: after 30 years of debate is the definitive answer in sight? *Curr Opin Crit Care* 22:161–166. doi: 10.1097/MCC.0000000000000281.
- [72] Taur Y, Xavier JB, Lipuma L, Ubeda C, Goldberg J, Gobourne A, Lee YJ, Dubin KA, Socci ND, Viale A, Perales M-A, Jenq RR, van den Brink MRM, Pamer EG (2012) Intestinal domination and the risk of bacteremia in patients undergoing allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Clin Infect Dis* 55:905–914. doi: 10.1093/cid/cis580.
- [73] Staffas A, Burgos da Silva M, van den Brink MRM (2017) The intestinal microbiota in allogeneic hematopoietic cell transplant and graft-versus-host disease. *Blood* 129:927–933. doi: 10.1182/blood-2016-09-691394.
- [74] Peled JU, Devlin SM, Staffas A, Lumish M, Khanin R, Littmann ER, Ling L, Kosuri S, Maloy M, Slingerland JB, Ahr KF, Porosnicu Rodriguez KA, Shono Y, Slingerland AE, Docampo MD, Sung AD, Weber D, Alousi AM, Gyurkocza B, Ponce DM et al. (2017) Intestinal Microbiota and Relapse After Hematopoietic-Cell Transplantation. *J Clin Oncol* 35:1650–1659. doi: 10.1200/JCO.2016.70.3348.
- [75] Horton LE, Haste NM, Taplitz RA (2018) Rethinking Antimicrobial Prophylaxis in the Transplant Patient in the World of Emerging Resistant Organisms-Where Are We Today? *Curr Hematol Malig Rep* 13:59–67. doi: 10.1007/s11899-018-0435-0.
- [76] Labiad Y, Venton G, Farnault L, Baier C, Colle J, Mercier C, Ivanov V, Nicolino C, Loriod B, Fernandez-Nunez N, Torres M, Mattei J-C, Rihet P, Nguyen C, Costello R (2018) A transcriptomic signature predicting septic outcome in patients undergoing autologous stem cell transplantation. *Exp Hematol* 65:49–56. doi: 10.1016/j.exphem.2018.06.001.
- [77] Caniaux I, van Belkum A, Zambardi G, Poirel L, Gros MF (2017) MCR: modern colistin resistance. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 36:415–420. doi: 10.1007/s10096-016-2846-y.

- [78] Lopes LAA, Veroneze I, Burgardt CI, Stier CJN (2014) Prophylaxis with levofloxacin: impact on bacterial susceptibility and epidemiology in a hematopoietic stem cell transplant unit. *Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia* 36:35–42. doi: 10.5581/1516-8484.20140011.
- [79] Daneman N, Sarwar S, Fowler RA, Cuthbertson BH (2013) Effect of selective decontamination on antimicrobial resistance in intensive care units: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet Infectious Diseases* 13:328–341. doi: 10.1016/S1473-3099(12)70322-5.
- [80] Llor C, Bjerrum L (2014) Antimicrobial resistance: risk associated with antibiotic overuse and initiatives to reduce the problem. *Ther Adv Drug Saf* 5:229–241. doi: 10.1177/2042098614554919.
- [81] Ventola CL (2015) The antibiotic resistance crisis: part 1: causes and threats. *P T* 40:277–283.
- [82] Busca A, Cavecchia I, Locatelli F, D'Ardia S, Rosa FG de, Marmont F, Ciccone G, Baldi I, Serra R, Gaido E, Falda M (2012) Blood stream infections after allogeneic stem cell transplantation: a single-center experience with the use of levofloxacin prophylaxis. *Transpl Infect Dis* 14:40–48. doi: 10.1111/j.1399-3062.2011.00650.x.
- [83] Ugarte-Torres A, Villasis-Keever A, Hernández-Briebesca ME, Crespo-Solis E, Ruiz-Palacios GM, Sifuentes-Osornio J, Ponce-De-León-Garduño A (2006) Utilidad de la profilaxis con fluoroquinolonas durante la neutropenia grave inducida por quimioterapia en pacientes con leucemia aguda, en un hospital de referencia de la Ciudad de México con alta prevalencia de resistencia a fluoroquinolonas. *Rev Invest Clin* 58:547–554.
- [84] Ng ES-T, Liew Y, Earnest A, Koh LP, Lim S-W, Hsu LY (2011) Audit of fluoroquinolone prophylaxis against chemotherapy-induced febrile neutropenia in a hospital with highly prevalent fluoroquinolone resistance. *Leuk Lymphoma* 52:131–133. doi: 10.3109/10428194.2010.518655.
- [85] Antibiotika und Antibiotikaresistenzen in der Umwelt (2018) (Zugriff vom 03.02.2021). <https://www.umweltbundesamt.de/publikationen/antibiotika-antibiotikaresistenzen-in-der-umwelt>.
- [86] Timbrook TT, Hurst JM, Bosso JA (2016) Impact of an Antimicrobial Stewardship Program on Antimicrobial Utilization, Bacterial Susceptibilities, and Financial Expenditures at an Academic Medical Center. *Hosp Pharm* 51:703–711. doi: 10.1310/hpj5109-703.
- [87] Gustinetti G, Raiola AM, Varaldo R, Galaverna F, Gualandi F, Del Bono V, Bacigalupo A, Angelucci E, Viscoli C, Mikulska M (2018) De-Escalation and Discontinuation of Empirical Antibiotic Treatment in a Cohort of Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation Recipients during the Pre-Engraftment Period. *Biology of Blood and Marrow Transplantation* 24:1721–1726. doi: 10.1016/j.bbmt.2018.03.018.

6 Danksagung

Ich möchte die Gelegenheit nutzen, um mich bei allen zu bedanken, die zum Gelingen dieser Promotion beigetragen und mich unterstützt haben.

Ich danke insbesondere meiner Doktormutter, Frau PD Dr. med. Michele Pohlen, für die Gelegenheit, diese Dissertation an der medizinischen Klinik A des Universitätsklinikums Münster schreiben zu dürfen. Außerdem danke ich Ihr für Ihre freundliche Hilfe, konstruktive Kritik und Unterstützung in der Durchführung des gesamten Verfahrens. Ich habe unsere regelmäßige Kommunikation stets als Ermutigung und Motivation empfunden.

Weiterhin danke ich PD Dr. med. Alexander-Henrik Lukasz dafür, dass er sich als Zweitgutachter zur Verfügung gestellt hat.

Besonderer Dank gilt Sarah Popp für ihre literarischen Ratschläge sowie ihre flexible Verfügbarkeit als Lektorin und Deadline. Die mehrfache Durchsicht dieser Abhandlung, ihre kritischen Betrachtungen und ihre differenzierten Anmerkungen ebenso wie ihre motivatorischen Fähigkeiten haben maßgeblich zur Vollendung meiner Dissertation beigetragen.

Ich danke darüber hinaus Louisa Denich, Friederike und Thomas Sonnenberg für ihr Lektorat.

Für Rosemarie und Benno,

Gudrun und Siegfried

7 Lebenslauf

8 Anhang

Tabelle 1a:

Demographie des gesamten Kollektivs

	Alle Fälle (n=336)	Prophylaxegruppe (n=301)	Ohne Prophylaxe (n=35)	p-Wert
Alter bei Behandlung				0.444
Mittelwert (±SD)	54.32 (±13.49)	54.50 (±13.51)	52.74 (±13.43)	
Median (IQR)	57 (47–64)	57 (48–64)	58 (44–62)	
Bereich	18–78	18–78	19–72	
Geschlecht, no (%)				0.851
Männlich	221 (65.8)	197 (65.4)	24 (68.6)	
Weiblich	115 (34.2)	104 (34.6)	11 (31.4)	
Diagnose, no (%)				0.956
Lymphom	131 (39.0)	117 (38.9)	14 (40)	
Sarkom	15 (4.5)	13 (4.3)	2 (5.7)	
Myelom	156 (46.4)	141 (46.8)	15 (42.9)	
Keimzelltumor	34 (10.1)	30 (10)	4 (11.4)	
Therapiestufe				0.588
Erstlinie	205 (61)	182 (60.5)	23 (65.7)	
Zweitlinie/Rezidiv	131 (39)	119 (39.5)	12 (34.3)	
Charlson Komorbiditätsindex, no (%)				0.213
0 Punkte	244 (72.6)	217 (72.1)	27 (77.1)	
1 Punkt	68 (20.2)	64 (21.3)	4 (11.4)	
2 Punkte	19 (5.7)	15 (5.0)	4 (11.4)	
3 Punkte	5 (1.5)	5 (1.7)	0 (0)	
Prophylaxe, no (%)				
Ohne Prophylaxe	35 (10.4)	-	-	
Mit Prophylaxe	301 (89.6)	-	-	
Ciprofloxacin	164 (48.8)	164 (54.5)	-	
Colistin	137 (40.8)	137 (45.5)	-	
Lymphome (Ann Arbor), no (%)				0.364
Grad 1	10 (3.0)	10 (3.3)	0	
Grad 2	22 (6.5)	19 (6.3)	3 (8.6)	
Grad 3	25 (7.4)	24 (8.0)	1 (2.9)	
Grad 4	60 (17.9)	53 (17.6)	7 (20.0)	
Zusatz	90 (26.8)	82 (27.2)	8 (22.9)	
Myelome, no (%)				0.146
ISS				
Grad 1	40 (11.9)	33 (11.0)	7 (20)	
Grad 2	19 (5.7)	17 (5.6)	2 (5.7)	
Grad 3	21 (6.3)	21 (7.0)	0	
Durie-Salmon				0.634
Grad 1	6 (1.8)	5 (1.7)	1 (2.9)	
Grad 2	18 (5.4)	16 (5.3)	2 (5.7)	
Grad 3	105 (31.3)	97 (32.2)	8 (22.9)	
Zusatz	106 (31.5)	100 (33.2)	6 (17.1)	
Keimzelltumore (Lugano), no (%)				0.877
Grad 1	2 (0.6)	2 (0.7)	0	
Grad 2	2 (0.6)	2 (0.7)	0	
Grad 3	24 (7.1)	21 (7.0)	3 (8.6)	
Zusatz	13 (3.9)	10 (3.3)	3 (8.6)	

SD: Standardabweichung, IQR: Interquartilsabstand

Tabelle 1b:

Daten zu Infektionen des gesamten Kollektivs

	Alle Fälle (n=336)	Prophylaxegruppe (n=301)	Ohne Prophylaxe (n=35)	p-Wert
Infektionsstart nach Chemotherapie, Median in Tagen	11	11	10	0.006
IQR	9–12	9–12	8–11	
Bereich	5–22	5–22	6–14	
Infektionen, no (%)	184 (54.8)	157 (52.2)	27 (77.1)	0.006
In Erstlinie, no (%)	102 (55.4)	85 (54.1)	17 (63)	0.015
In Zweitlinie/Rezidiv, no (%)	82 (44.6)	72 (45.9)	10 (37)	0.209
Infektionen mit Erregernachweis, no (%)	121 (36)	101 (33.6)	20 (57.1)	0.009
Gram-positive	116	94	22	
Gram-negative	60	47	13	
Pilze	36	31	5	
Viren	1	1	0	
Resistent zur Prophylaxe	32	32	0	
Neutropeniedauer, Median in Tagen	5	5	4	0.804
IQR	3–6	3–6	3–6	
Bereich	0–24	0–14	1–24	
Infektions- nach Neutropeniestart, Median in Tagen	2	2	1	0.006
IQR	1–3	1–4	0–2	
Bereich	-3–13	-3–13	-1–10	
Fieberdauer, Median in Tagen	2	2	2	0.082
IQR	1–4	1–4	1–4	
Bereich	1–15	1–11	1–15	
Infektionen mit multiresistenten Keimen, no (%)	23 (6.9)	19 (6.3)	4 (11.4)	0.416
VRE	11	10	1	
ESBL	7	5	2	
Pseudomonas aeruginosa	0	0	0	
3-MRGN	5	3	2	
MRSA	3	3	0	
Mukositis (Grad III/IV), no (%)	113 (33.6)	95 (31.6)	18 (51.4)	0.023
ZVK oder Port, no (%)	297 (88.4)	266 (88.4)	31 (88.6)	1
Intensivmedizinische Betreuung, no (%)	4 (1.2)	4 (1.3)	0 (0)	1
Aufenthaltsdauer, Median in Tagen	20	20	20	0.181
IQR	17–23	17–23	18–27	
Bereich	13–63	13–63	14–44	
Tod im Aufenthalt, no (%)	2 (0.6)	2 (0.7)	0 (0)	1
Infektionsbedingt	2	2	0	0.601

IQR: Interquartilsabstand

Tabelle 1c.1:

Univariate Analysen gegen Infektion des gesamten Kollektivs

	N (Fälle mit Infektion)	Infektionsrisiko in % (95% CI)	p-Wert	NNT
Geschlecht	184	54.8	0.38	
Männlich	130	58.8 (52.3–65.2)		
Weiblich	54	47 (38–56.1)		
Prophylaxe			0.005	4.01
Nein	27	77.1 (61.5–88.6)		
Ja	157	52.2 (46.5–57.8)		
Mukositis			<0.001	
Nein	101	45.3 (38.9–51.9)		
Ja	83	73.5 (64.8–80.9)		
Diarrhoe			0.037	
Nein	63	47.7 (39.3–56.2)		
Ja	121	59.3 (52.5–65.9)		
Status			0.021	
Erstlinie	102	49.8 (43–56.5)		
Zweitlinie/Rezidiv	82	62.6 (54.1–70.5)		
Charlson Score			0.007	
0 Punkt	135	55.3 (49.1–61.5)		
1 Punkte	29	42.6 (31.4–54.5)		
2 Punkte	16	84.2 (63.6–95.3)		
3 Punkte	4	80 (37.1–97.7)		
ZVK oder Port			<0.001	
Nein	8	20.5 (10.2–35)		
Ja	176	59.3 (53.6–64.7)		
Krankheitsentität			<0.001	
Lymphom	99	75.6 (67.7–82.3)		
Myelom	53	34 (26.9–41.6)		
Sarkom	8	53.3 (29.4–76.1)		
Keimzelltumor	24	70.6 (54.1–83.8)		
Ansprechen			0.829	
CR	40	59.7 (47.8–70.8)		
PR	102	52.3 (45.3–59.2)		
Progressiv	8	61.5 (35–83.5)		
Kein Ansprechen	6	60 (30.4–84.7)		
Keine Dokumentation	28	54.9 (41.3–68)		
Vortherapien		49.4–60	0.012	
Vortherapien mit Neutropenie		49.4–60	0.012	
Alter bei Behandlung		OR 0.995	0.566	
Aufenthaltsdauer		1.184	<0.001	
Neutropeniedauer		1.143	0.05	

Tabelle 1c.2:

Univariate Analysen des gesamten Kollektivs

Gegen Prophylaxe	N (Fälle mit Prophylaxe)	Risiko in % (95% CI)	p-Wert
Erregernachweis			0.006
Nein	200	93 (89–95.9)	
Ja	101	83.5 (76.1–89.3)	
Fieberdauer			0.082
Nein			
Ja			
Mukositis			0.019
Nein	206	92.4 (88.3–95.3)	
Ja	95	84.1 (76.5–89.9)	
Diarrhoe			0.315
Nein	121	91.7 (86–95.5)	
Ja	180	88.2 (76.5 -89.9)	
Infektionsbeginn nach Neutropeniestart Aufenthaltsdauer		OR 1.232 0.979	0.064 0.374
Gegen multiresistente Erreger	N (Fälle mit multiresistenten Erregern)	Infektionsrisiko in % (95% CI)	
Prophylaxe			0.372
Nein	3	8.6 (2.5–21.1)	
Ja	15	5 (2.9–7.9)	
Charlson Score			0.07
0 Punkte	12	4.9 (2.7–8.2)	
1 Punkt	2	2.9 (0.6–9.1)	
2 Punkte	3	15.8 (4.7–36.4)	
3 Punkte	1	20 (2.3–62.9)	
Vortherapien		3.3–8.2	0.086
Vortherapien mit Neutropenie		3.3–8.2	0.52
		OR	
Alter bei Behandlung		1.013	0.493

Tabelle 1c.3:

Univariate Analysen des gesamten Kollektivs

Gegen „Verschlechterung“	N (Fälle mit „Verschlechterung“)	Risiko in %	p-Wert
Prophylaxe gegen Intensivverlegung			0.493
Nein	0	0	
Ja	4	1.3	
Prophylaxe gegen Tod im Aufenthalt			1
Nein	0	0	
Ja	2	0.7	
Prophylaxe gegen infektiönsbedingten Tod im Aufenthalt			1
Nein	0	0	
Ja	2	0.7	
Erregernachweis gegen Intensivverlegung			0.007
Nein	0	0	
Ja	4	3.3	
Erregernachweis gegen Tod im Aufenthalt			0.129
Nein	0	0	
Ja	2	1.7	
Erregernachweis gegen infektiönsbedingten Tod im Aufenthalt			0.129
Nein	0	0	
Ja	2	1.7	
Infektion gegen Intensivverlegung			0.067
Nein	0	0	
Ja	4	2.2	
Infektion gegen Tod im Aufenthalt			0.503
Nein	0	0	
Ja	2	1.1	
Infektion gegen infektiönsbedingten Tod im Aufenthalt			0.503
Nein	0	0	
Ja	2	1.1	

Tabelle 1d:

Multivariate Analysen des gesamten Kollektivs

Gegen Infektion								
Variablen in der Gleichung	Regressionskoeffizient B	Standardfehler	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95% CI	
Geschlecht	0.802	0.271	8.760	1	0.003	2.230	1.311	3.793
Vortherapien mit Neutropenie Prophylaxe	0.063	0.034	3.450	1	0.063	1.065	0.997	1.138
Mukositis	-1.159	0.474	5.981	1	0.014	0.314	0.124	0.794
ZVK/Port	1.173	0.288	16.595	1	<0.001	3.233	1.838	5.686
Neutropenie-dauer	1.250	0.438	8.166	1	0.004	3.491	1.481	8.230
Konstante	0.204	0.068	9.018	1	0.003	1.227	1.074	1.402
Variablen nicht in der Gleichung			Wert	df	Sig.			
Diagnose Status			1.257	1	0.262			
Alter bei Behandlung			0.323	1	0.570			
			0.053	1	0.819			
Gegen Neutropenie- zu Infektionsstart in Neutropenie oder Entlassdatum								
Variablen in der Gleichung	Regressionskoeffizient B	Standardfehler	Wald	df	Sig.	Exp(B)		
Vortherapien mit Neutropenie	0.040	0.017	5.276	1	0.022	1.041		
Mukositis	0.349	0.151	5.320	1	0.021	1.417		
ZVK/Port	0.967	0.367	6.952	1	0.008	2.630		
Variablen nicht in der Gleichung			Score	df	Sig.			
Prophylaxe			1.399	1	0.237			
Neutropenie-dauer			0.106	1	0.745			
Alter bei Behandlung			0.150	1	0.698			
Geschlecht			2.563	1	0.109			
Diagnose			0.017	1	0.897			
Status			0.009	1	0.926			

Sig. =Statistische Signifikanz

Tabelle 2a:

Demographie der Prophylaxegruppe

	Prophylaxegruppe (n=301)	Ciprofloxacin (n=164)	Colistin (n=137)	p-Wert
Alter bei Behandlung				0.484
Mittelwert (\pm SD)	54.50 (\pm 13.51)	54.85 (\pm 13.73)	54.09 (\pm 13.28)	
Median (IQR)	57 (48–64)	58 (47–65)	57 (48.5–64)	
Bereich	18–78	18–78	19–76	
Geschlecht, no (%)				0.903
Männlich	197 (65.4)	108 (65.9)	89 (65)	
Weiblich	104 (34.6)	56 (34.1)	48 (35)	
Diagnose, no (%)				0.054
Lymphom	117 (38.9)	73 (44.5)	44 (32.1)	
Sarkom	13 (4.3)	4 (2.4)	9 (6.6)	
Myelom	141 (46.8)	74 (45.1)	67 (48.9)	
Keimzelltumor	30 (10)	13 (7.9)	17 (12.4)	
Therapiestufe				0.969
Erstlinie	182 (60.5)	99 (60.4)	83 (60.6)	
Zweitlinie/Rezidiv	119 (39.5)	65 (39.6)	54 (39.4)	
Charlson Komorbiditätsindex, no (%)				0.666
0 Punkte	217 (72.1)	117 (71.3)	100 (73)	
1 Punkt	64 (21.3)	34 (20.7)	30 (21.9)	
2 Punkte	15 (5.0)	9 (5.5)	6 (4.4)	
3 Punkte	5 (1.7)	4 (2.4)	1 (0.7)	
Lymphome (Ann Arbor), no (%)				0.314
Grad 1	10 (3.3)	7 (4.3)	3 (2.2)	
Grad 2	19 (6.3)	12 (7.3)	7 (5.1)	
Grad 3	24 (8.0)	19 (11.6)	5 (3.6)	
Grad 4	53 (17.6)	29 (17.7)	24 (17.5)	
Zusatz	82 (27.2)	51 (31.1)	31 (22.6)	
Myelome, no (%)				0.171
ISS				
Grad 1	33 (11.0)	20 (12.2)	13 (9.5)	
Grad 2	17 (5.6)	11 (6.7)	6 (4.4)	
Grad 3	21 (7.0)	7 (4.3)	14 (10.2)	
Durie-Salmon				0.573
Grad 1	5 (1.7)	2 (1.2)	3 (2.2)	
Grad 2	16 (5.3)	8 (4.9)	8 (5.8)	
Grad 3	97 (32.2)	49 (29.9)	48 (35)	
Zusatz	100 (33.2)	48 (29.3)	52 (38)	
Keimzelltumore (Lugano), no (%)				0.337
Grad 1	2 (0.7)	1 (0.6)	1 (0.7)	
Grad 2	2 (0.7)	0 (0)	2 (1.5)	
Grad 3	21 (7.0)	11 (6.7)	10 (7.3)	
Zusatz	10 (3.3)	4 (2.4)	6 (4.4)	

SD: Standardabweichung, IQR: Interquartilsabstand

Tabelle 2b:

Daten zu Infektionen der Prophylaxegruppe

	Prophylaxegruppe (n=301)	Ciprofloxacin (n=164)	Colistin (n=137)	p-Wert
Infektionsstart nach Chemotherapie, Median in Tagen	11	11	10	0.004
IQR	9–12	10–13	9–11	
Bereich	5–22	6–18	5–22	
Infektionen, no (%)	157 (52.2)	88 (53.7)	69 (50.4)	0.643
In Erstlinie, no (%)	85 (54.1)	48 (54.5)	37 (53.6)	0.655
In Zweitlinie/Rezidiv, no (%)	72 (45.9)	40 (45.5)	32 (46.4)	0.852
Infektionen mit Erregernachweis, no (%)	101 (33.6)	57 (34.8)	44 (32.1)	0.713
Gram-positive	94	52	42	
Gram-negative	47	31	16	
Pilze	31	20	11	
Viren	1	0	1	
Resistent zur Prophylaxe	32	31	1	
Neutropeniedauer, Median in Tagen	5	5	5	0.14
IQR	3–6	4–6	3–5	
Bereich	0–14	0–11	0–14	
Infektions- nach Neutropeniestart, Median in Tagen	2	2	2	0.013
IQR	1–4	1–4	1–3	
Bereich	-3–13	-1–11	-3–13	
Fieberdauer, Median in Tagen	2	2	2	0.521
IQR	1–4	1–4	1–4	
Bereich	1–11	1–9	1–11	
Infektionen mit multiresistenten Keimen, no (%)	19 (6.3)	13 (7.9)	6 (4.5)	0.184
VRE	10	9	1	
ESBL	5	4	1	
Pseudomonas aeruginosa	0	0	0	
3-MRGN	3	2	1	
MRSA	3	0	3	
Mukositis (Grad III/IV), no (%)	95 (31.6)	47 (28.7)	48 (35)	0.263
ZVK oder Port, no (%)	266 (88.4)	151 (92.1)	115 (83.9)	0.031
Intensivmedizinische Betreuung, no (%)	4 (1.3)	2 (1.2)	2 (1.5)	1
Aufenthaltsdauer, Median in Tagen	20	19	20	0.599
IQR	17–23	17–23	17–23	
Bereich	13–63	13–55	14–63	
Tod im Aufenthalt, no (%)	2 (0.7)	2 (1.2)	0 (0)	0.502
Infektionsbedingt	2	2	0	0.502

IQR: Interquartilsabstand

Tabelle 2c.1:

Univariate Analysen gegen Infektion der Prophylaxegruppe

	N (Fälle mit Infektion)	Infektionsrisiko in % (95% CI)	p-Wert	NNT
Geschlecht			0.079	
Männlich	110	55.8 (48.9–62.6)		
Weiblich	47	45.2 (35.9–54.8)		
Prophylaxe			0.569	30.3
Ciprofloxacin	88	53.7 (46–61.2)		
Colistin	69	50.4 (42.1–58.7)		
Mukositis			<0.001	
Nein	91	44.2 (37.5–51)		
Ja	66	69.5 (59.7–78)		
Diarrhoe			0.229	
Nein	58	47.9 (39.2–56.8)		
Ja	99	55 (47.7–62.1)		
Status			0.019	
Erstlinie	85	46.7 (39.6–54)		
Zweitlinie/Rezidiv	72	60.5 (51.6–68.9)		
Charlson Score			0.013	
0 Punkt	116	53.5 (46.8–60)		
1 Punkte	25	39.1 (27.8–51.3)		
2 Punkte	12	80 (55.6–94)		
3 Punkte	4	80 (37.1–97.7)		
ZVK oder Port			<0.001	
Nein	6	17.1 (7.5–32)		
Ja	151	56.8 (50.8–62.6)		
Krankheitsentität			<0.001	
Lymphom	85	72.6 (64.1–80.1)		
Myelom	45	31.9 (24.6–39.9)		
Sarkom	7	53.8 (28.3–77.9)		
Keimzelltumor	20	66.7 (48.9–81.4)		
Ansprechen			0.781	
CR	34	56.7 (44.1–68.6)		
PR	87	49.7 (42.4–57.1)		
Progressiv	7	63.6 (34.8–86.3)		
Kein Ansprechen	6	60 (30.4–84.7)		
Keine Dokumentation	23	51.1 (36.8–65.3)		
Vortherapien		46.5–57.8	0.018	
Vortherapien mit Neutropenie		46.5–57.8	0.01	
Alter bei Behandlung		OR 0.992	0.428	
Aufenthaltsdauer		1.199	<0.001	
Neutropeniedauer		1.1	0.192	

Tabelle 2c.2:

Univariate Analysen der Prophylaxegruppe

Gegen Prophylaxe	N (Fälle mit Ciprofloxacin)	Risiko in % (95% CI)	p-Wert
Erregernachweis			0.629
Nein	107	53.5 (46.6–60.3)	
Ja	57	56.4 (46.7–65.8)	
Fieberdauer			0.521
Infektionsbeginn nach Neutropeniestart		OR 1.231	0.015
Infektionsbeginn nach Prophylaxestart		0.977	0.578
Aufenthaltsdauer		1.003	0.878
Gegen Prophylaxeresistenz	N (Fälle mit resistenten Erregern)	Infektionsrisiko in % (95% CI)	
Prophylaxe			<0.001
Ciprofloxacin	26	15.9 (10.9–22)	
Colistin	1	0.7 (0.1–3.4)	
Charlson Score			<0.001
0 Punkte	17	7 (4.3–10.7)	
1 Punkt	3	4.4 (1.3–11.3)	
2 Punkte	6	31.6 (14.4–53.9)	
3 Punkte	1	20 (2.3–62.9)	
Vortherapien			0.298
Vortherapien mit Neutropenie			0.82
Alter bei Behandlung		OR 1.036	0.055
Gegen multiresistente Erreger	N (Fälle mit multiresistenten Erregern)	Infektionsrisiko in % (95% CI)	
Prophylaxe			0.133
Ciprofloxacin	11	6.7 (3.6–11.3)	
Colistin	4	2.9 (1–6.8)	
Charlson Score			0.016
0 Punkte	9	4.1 (2.1–7.4)	
1 Punkt	2	3.1 (0.7–9.6)	
2 Punkte	3	20 (6–44.4)	
3 Punkte	1	20 (2.3–62.9)	
Vortherapien			0.883
Vortherapien mit Neutropenie			0.82
Alter bei Behandlung		OR 1.01	0.618

Tabelle 2c.3:

Univariate Analysen der Prophylaxegruppe

Gegen „Verschlechterung“	N (Fälle mit „Verschlechterung“)	Risiko in %	p-Wert
Prophylaxe gegen Intensivverlegung			0.856
Ciprofloxacin	2	1.5	
Colistin	2	1.2	
Prophylaxe gegen Tod im Aufenthalt			0.502
Ciprofloxacin	2	1.2	
Colistin	0	0	
Prophylaxe gegen infektiionsbedingten Tod im Aufenthalt			0.502
Ciprofloxacin	2	1.2	
Colistin	0	0	
Erregernachweis gegen Intensivverlegung			0.005
Nein	0	0	
Ja	4	4	
Erregernachweis gegen Tod im Aufenthalt			0.112
Nein	0	0	
Ja	2	2	
Erregernachweis gegen infektiionsbedingten Tod im Aufenthalt			0.112
Nein	0	0	
Ja	2	2	
Infektion gegen Intensivverlegung			0.054
Nein	0	0	
Ja	4	2.5	
Infektion gegen Tod im Aufenthalt			0.499
Nein	0	0	
Ja	2	1.3	
Infektion gegen infektiionsbedingten Tod im Aufenthalt			0.499
Nein	0	0	
Ja	2	1.3	
Prophylaxeresistenz gegen Intensivverlegung			0.259
Nein	3	0	
Ja	1	3.7	
Prophylaxeresistenz gegen Tod im Aufenthalt			0.008
Nein	0	0	
Ja	2	7.4	
Prophylaxeresistenz gegen infektiionsbedingten Tod im Aufenthalt			0.008
Nein	0	0	
Ja	2	7.4	

Tabelle 2d:

Multivariate Analysen in der Prophylaxegruppe

Gegen Infektion								
Variablen in der Gleichung	Regressionskoeffizient B	Standardfehler	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95% CI	
Geschlecht	0.725	0.276	6.891	1	0.009	2.064	1.202	3.547
Vortherapien mit Neutropenie	0.059	0.035	2.892	1	0.089	1.061	0.991	1.136
Mukositis	1.049	0.293	12.788	1	<0.001	2.854	1.606	5.071
ZVK/Port	1.408	0.480	8.588	1	0.003	4.087	1.594	10.481
Neutropenie-dauer	0.175	0.070	6.294	1	0.012	1.191	1.039	1.366
Konstante	-3.109	0.569	29.827	1	<0.001	0.045		
Variablen nicht in der Gleichung			Wert	df	Sig.			
Diagnose			1.428	1	0.232			
Status			0.106	1	0.745			
Prophylaxemedikament			0.003	1	0.957			
Alter bei Behandlung			0.000	1	0.992			
Gegen Neutropenie- zu Infektionsstart in Neutropenie oder Entlassdatum								
Variablen in der Gleichung	Regressionskoeffizient B	Standardfehler	Wald	df	Sig.	Exp(B)		
Vortherapien mit Neutropenie	0.044	0.018	5.683	1	0.017	1.045		
Mukositis	0.367	0.164	5.027	1	0.025	1.443		
ZVK/Port	1.138	0.421	7.300	1	0.007	3.120		
Variablen nicht in der Gleichung			Score	df	Sig.			
Prophylaxemedikament			0.000	1	0.995			
Neutropenie-dauer			0.902	1	0.342			
Alter bei Behandlung			0.568	1	0.451			
Geschlecht			1.800	1	0.180			
Diagnose			0.027	1	0.870			
Status			0.000	1	0.993			

Sig. =Statistische Signifikanz

Tabelle 3a:
Demographie der Gruppe mit Lymphomen

	Prophylaxegruppe (n=117)	Ciprofloxacin (n=73)	Colistin (n=44)	p-Wert
Alter bei Behandlung				0.499
Mittelwert (\pm SD)	57.34 (\pm 12.49)	57.48 (\pm 13.12)	57.11 (\pm 11.36)	
Median (IQR)	59 (51.5–65.5)	60 (51–66)	57.5 (52.25–64.75)	
Bereich	19–78	20–78	19–76	
Geschlecht, no (%)				0.546
Männlich	77 (65.8)	50 (68.5)	27 (61.4)	
Weiblich	40 (34.2)	23 (31.5)	17 (38.6)	
Therapiestufe				0.842
Erstlinie	39 (33.3)	25 (34.2)	14 (31.8)	
Zweitlinie/Rezidiv	78 (66.7)	48 (65.8)	30 (68.2)	
Charlson Komorbiditätsindex, no (%)				0.697
0 Punkte	77 (65.8)	46 (63)	31 (70.5)	
1 Punkt	27 (23.1)	17 (23.3)	10 (22.7)	
2 Punkte	8 (6.8)	6 (8.2)	2 (4.5)	
3 Punkte	5 (4.3)	4 (5.5)	1 (2.3)	
Lymphome (Ann Arbor), no (%)				0.314
Grad 1	10 (3.3)	7 (9.6)	3 (6.8)	
Grad 2	19 (6.3)	12 (16.4)	7 (15.9)	
Grad 3	24 (8.0)	19 (26)	5 (11.4)	
Grad 4	53 (17.6)	29 (39.7)	24 (54.5)	
Zusatz	82 (27.2)	51 (69.9)	31 (70.5)	

SD: Standardabweichung, IQR: Interquartilsabstand

Tabelle 3b:

Daten zu Infektionen der Gruppe mit Lymphomen

	Prophylaxegruppe (n=117)	Ciprofloxacin (n=73)	Colistin (n=44)	p-Wert
Infektionsstart nach Chemotherapie, Median in Tagen	11	12	11	0.014
IQR	10–13	10.5–13	9.25–12	
Bereich	6–22	6–16	6–22	
Infektionen, no (%)	85 (72.6)	53 (72.6)	32 (72.7)	1
In Erstlinie, no (%)	29 (34.1)	17 (32.1)	12 (37.5)	0.279
In Zweitlinie/Rezidiv, no (%)	56 (65.9)	36 (67.9)	20 (62.5)	0.449
Infektionen mit Erregernachweis, no (%)	59 (50.4)	20 (45.5)	39 (53.4)	0.449
Gram-positive	62	43	19	
Gram-negative	28	20	8	
Pilze	24	17	7	
Viren	1	0	1	
Resistent zur Prophylaxe	23	23	0	
Neutropeniedauer, Median in Tagen	5	6	5	0.666
IQR	4.5–7	4–7	5–6	
Bereich	2–11	2–11	3–11	
Infektions- nach Neutropeniestart, Median in Tagen	2	2	2	0.065
IQR	1–4	1–4	0.25–3	
Bereich	-3–13	-1–8	-3–13	
Fieberdauer, Median in Tagen	2	3	2	0.123
IQR	1.5–5	1–5	2–5	
Bereich	1–11	1–8	1–11	
Infektionen mit multiresistenten Keimen, no (%)	14 (12)	11 (15)	3 (6.9)	0.205
VRE	9	8	1	
ESBL	4	3	1	
Pseudomonas aeruginosa	0	0	0	
3-MRGN	3	2	1	
MRSA	0	0	0	
Mukositis (Grad III/IV), no (%)	48 (41)	28 (38.4)	20 (45.5)	0.561
ZVK oder Port, no (%)	113 (96.6)	72 (98.6)	41 (93.2)	0.149
Intensivmedizinische Betreuung, no (%)	3 (2.6)	2 (2.7)	1 (2.3)	1
Aufenthaltsdauer, Median in Tagen	22	23	21.5	0.615
IQR	20–26	20–26	21–26	
Bereich	16–63	16–63	18–45	
Tod im Aufenthalt, no (%)	2 (1.7)	2 (2.7)	0 (0)	0.527
Infektionsbedingt	2	2	0	0.527

IQR: Interquartilsabstand

Tabelle 3c.1:

Univariate Analysen gegen Infektion der Gruppe mit Lymphomen

	N (Fälle mit Infektion)	Infektionsrisiko in % (95% CI)	p-Wert	NNT
Geschlecht			0.076	
Männlich	60	77.9 (67.7–86.1)		
Weiblich	25	62.5 (47.1–76.2)		
Prophylaxe			0.988	250
Ciprofloxacin	53	72.6 (61.6–81.8)		
Colistin	32	72.2 (58.4–84.1)		
Mukositis			0.082	
Nein	46	66.7 (55–76.9)		
Ja	39	(68.6–90.3)		
Diarrhoe			0.945	
Nein	26	72.2 (56.3–84.7)		
Ja	59	72.8 (62.5–81.6)		
Status			0.769	
Erstlinie	29	74.4 (59.3–86)		
Zweitlinie/Rezidiv	56	71.8 (61.2–80.9)		
Charlson Score			0.499	
0 Punkt	57	74 (63.5–82.8)		
1 Punkte	17	63 (44.2–79.1)		
2 Punkte	7	87.5 (54.6–98.6)		
3 Punkte	4	80 (37.1–97.7)		
ZVK oder Port			0.301	
Nein	2	50 (12.3–87.7)		
Ja	83	73.5 (64.8–80.9)		
Ansprechen			0.726	
CR	19	70.4 (51.8–84.9)		
PR	42	69.5 (57–80.1)		
Progressiv	3	100		
Kein Ansprechen	5	71.4 (35.2–93.5)		
Keine Dokumentation	18	81.8 (62.4–93.5)		
VortheraPIen		64.1–80.1	0.605	
VortheraPIen mit Neutropenie		64.1–80.1	0.572	
		OR		
Alter bei Behandlung		0.972	0.166	
Aufenthaltsdauer		1.434	<0.001	
Neutropeniedauer		0.879	0.342	

Tabelle 3c.2:

Univariate Analysen der Gruppe mit Lymphomen

Gegen Prophylaxe	N (Fälle mit Ciprofloxacin)	Risiko in % (95% CI)	p-Wert
Erregernachweis			0.404
Nein	34	58.6 (45.8–70.6)	
Ja	39	66.1 (53.5–77.2)	
Fieberdauer			0.123
Infektionsbeginn nach Neutropeniestart		OR 1.188	0.122
Infektionsbeginn nach Prophylaxestart		0.951	0.341
Aufenthaltsdauer		1.04	0.272
Gegen Prophylaxeresistenz	N (Fälle mit resistenten Erregern)	Infektionsrisiko in % (95% CI)	
Prophylaxe			<0.001
Ciprofloxacin	18	24.7	
Colistin	0	0	
Charlson Score			0.032
0 Punkte	11	14.3	
1 Punkt	2	7.4	
2 Punkte	4	50	
3 Punkte	1	20	
Vortherapien			0.314
Vortherapien mit Neutropenie			0.673
Alter bei Behandlung		OR 1.037	0.144
Gegen multiresistente Erreger	N (Fälle mit multiresistenten Erregern)	Infektionsrisiko in % (95% CI)	
Prophylaxe			0.162
Ciprofloxacin	9	12.3 (6.3–21.3)	
Colistin	2	4.5 (1–13.8)	
Charlson Score			0.025
0 Punkte	6	7.8 (3.3–15.4)	
1 Punkt	1	3.7 (0.4–16)	
2 Punkte	3	37.5 (11.9–70.5)	
3 Punkte	1	20 (2.3–62.9)	
Vortherapien		5.1–15.7	0.353
Vortherapien mit Neutropenie		5.1–15.7	0.219
Alter bei Behandlung		OR 0.984	0.497

Tabelle 3c.3:

Univariate Analysen der Gruppe mit Lymphomen

Gegen „Verschlechterung“	N (Fälle mit „Verschlechterung“)	Risiko in %	p-Wert
Prophylaxe gegen Intensivverlegung			0.877
Ciprofloxacin	2	2.7	
Colistin	1	2.3	
Prophylaxe gegen Tod im Aufenthalt			0.527
Ciprofloxacin	2	2.7	
Colistin	0	0	
Prophylaxe gegen infektionsbedingten Tod im Aufenthalt			0.527
Ciprofloxacin	2	2.7	
Colistin	0	0	
Erregernachweis gegen Intensivverlegung			0.082
Nein	0	0	
Ja	3	5.1	
Erregernachweis gegen Tod im Aufenthalt			0.496
Nein	0	0	
Ja	2	3.4	
Erregernachweis gegen infektionsbedingten Tod im Aufenthalt			0.496
Nein	0	0	
Ja	2	3.4	
Infektion gegen Intensivverlegung			0.282
Nein	0	0	
Ja	3	3.5	
Infektion gegen Tod im Aufenthalt			1
Nein	0	0	
Ja	2	2.4	
Infektion gegen infektionsbedingten Tod im Aufenthalt			1
Nein	0	0	
Ja	2	2.4	
Prophylaxeresistenz gegen Intensivverlegung			0.383
Nein	2	2	
Ja	1	5.6	
Prophylaxeresistenz gegen Tod im Aufenthalt			0.023
Nein	0	0	
Ja	2	11.1	
Prophylaxeresistenz gegen infektionsbedingten Tod im Aufenthalt			0.023
Nein	0	0	
Ja	2	11.1	

Tabelle 3d:

Multivariate Analysen der Gruppe mit Lymphomen

Gegen Infektion							
Variablen in der Gleichung	Regressionskoeffizient B	Standardfehler	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95% CI
Geschlecht	0.950	0.450	4.451	1	0.035	2.587	1.070 6.254
Mukositis	0.971	0.473	4.224	1	0.040	2.642	1.046 6.672
Konstante	0.030	0.401	0.006	1	0.941	1.030	
Variablen nicht in der Gleichung			Wert	df	Sig.		
Status			0.251	1	0.617		
Vortherapien mit Neutropenie			0.846	1	0.358		
Prophylaxemedikament			0.002	1	0.967		
ZVK/Port			1.120	1	0.290		
Neutropeniedauer			0.155	1	0.694		
Alter bei Behandlung			0.062	1	0.803		
Gegen Neutropenie- zu Infektionsstart in Neutropenie oder Entlassdatum							
Variablen nicht in der Gleichung			Score	df	Sig.		
Vortherapien mit Neutropenie			0.047	1	0.829		
Prophylaxemedikament			0.013	1	0.909		
Mukositis			1.210	1	0.271		
ZVK/Port			2.119	1	0.145		
Neutropeniedauer			0.091	1	0.763		
Alter bei Behandlung			0.306	1	0.580		
Geschlecht			0.346	1	0.556		
Status			0.025	1	0.874		

Sig. =Statistische Signifikanz

Tabelle 4a:

Demographie der Gruppe mit Myelomen

	Prophylaxegruppe (n=141)	Ciprofloxacin (n=74)	Colistin (n=67)	p-Wert
Alter bei Behandlung				0.535
Mittelwert (\pm SD)	58.33 (\pm 8.39)	57.78 (\pm 8.88)	58.93 (\pm 7.83)	
Median (IQR)	59 (53–65)	58.5 (50.75–66)	59 (54–65)	
Bereich	35–73	35–73	40–72	
Geschlecht, no (%)				0.865
Männlich	85 (60.3)	44 (59.5)	41 (61.2)	
Weiblich	56 (39.7)	30 (40.5)	26 (38.8)	
Therapiestufe				1
Erstlinie	127 (90.1)	67 (90.5)	60 (89.6)	
Zweitlinie/Rezidiv	14 (9.9)	7 (9.5)	7 (10.4)	
Charlson Komorbiditätsindex, no (%)				0.64
0 Punkte	105 (74.5)	55 (74.3)	50 (74.6)	
1 Punkt	32 (22.7)	16 (21.6)	16 (23.9)	
2 Punkte	4 (2.8)	3 (4.1)	1 (1.5)	
3 Punkte	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
Myelome, no (%)				0.171
ISS	74 (52.5)	-	-	
Grad 1	67 (47.5)	-	-	
Grad 2				
Grad 3				
Durie-Salmon	33 (23.4)	20 (27)	13 (19.4)	
Grad 1	17 (12.1)	11 (14.9)	6 (9)	
Grad 2	21 (14.9)	7 (9.5)	14 (20.9)	
Grad 3				0.573
Zusatz	5 (3.5)	2 (2.7)	3 (4.5)	

SD: Standardabweichung, IQR: Interquartilsabstand

Tabelle 4b:

Daten zu Infektionen der Gruppe mit Myelomen

	Prophylaxegruppe (n=141)	Ciprofloxacin (n=74)	Colistin (n=67)	p-Wert
Infektionsstart nach Chemotherapie, Median in Tagen	9	10	9	0.161
IQR	9–11	9–11	9–10.75	
Bereich	5–18	7–18	5–11	
Infektionen, no (%)	45 (31.9)	25 (33.8)	20 (29.9)	0.718
In Erstlinie, no (%)	44 (97.8)	25 (100)	19 (95)	0.577
In Zweitlinie/Rezidiv, no (%)	1 (2.2)	0 (0)	1 (5)	1
Infektionen mit Erregernachweis, no (%)	29 (20.6)	13 (17.6)	16 (23.9)	0.407
Gram-positive	18	5	13	
Gram-negative	17	11	6	
Pilze	4	2	2	
Viren	0	0	0	
Resistent zur Prophylaxe	8	8 (10.8)	0	
Neutropeniedauer, Median in Tagen	4	4	4	0.274
IQR	2.5–5	3–5	2–5	
Bereich	0–8	0–8	0–7	
Infektions- nach Neutropeniestart, Median in Tagen	3	3	2	0.171
IQR	1.5–3	2–4	1–3	
Bereich	-3–11	0–11	-3–5	
Fieberdauer, Median in Tagen	1	2	1	0.203
IQR	1–2	1–3	1–2	
Bereich	1–9	1–9	1–5	
Infektionen mit multiresistenten Keimen, no (%)	5 (3.5)	2 (2.7)	3 (4.5)	1
VRE	1	1	0	
ESBL	1	1	0	
Pseudomonas aeruginosa	0	0	0	
3-MRGN	0	0	0	
MRSA	3	0	3	
Mukositis (Grad III/IV), no (%)	34 (24.1)	14 (18.9)	20 (29.9)	0.168
ZVK oder Port, no (%)	112 (79.4)	63 (85.1)	49 (73.1)	0.096
Intensivmedizinische Betreuung, no (%)	1 (0.7)	0 (0)	1 (1.5)	0.475
Aufenthaltsdauer, Median in Tagen	17	17	17	0.995
IQR	15–19	15–19	16–19	
Bereich	13–48	14–31	13–48	
Tod im Aufenthalt, no (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
Infektionsbedingt	0	0	0	

IQR: Interquartilsabstand

Tabelle 4c.1:

Univariate Analysen gegen Infektion der Gruppe mit Myelomen

	N (Fälle mit Infektion)	Infektionsrisiko in % (95% CI)	p-Wert	NNT
Geschlecht			0.747	
Männlich	28	32.9 (23.6–43.4)		
Weiblich	17	30.4 (19.5–43.2)		
Prophylaxe			0.617	25.6
Ciprofloxacin	25	33.8 (23.8–45)		
Colistin	20	29.9 (19.9–41.5)		
Mukositis			0.009	
Nein	28	26.2 (18.6–35.1)		
Ja	17	50 (33.8–66.2)		
Diarrhoe			0.877	
Nein	20	31.3 (20.9–43.2)		
Ja	25	32.5 (22.8–43.4)		
Status			0.036	
Erstlinie	44	34.6 (26.8–43.2)		
Zweitlinie/Rezidiv	1	7.1 (0.8–28.8)		
Charlson Score			0.044	
0 Punkt	36	34.3 (25.7–43.7)		
1 Punkte	6	18.8 (8.2–34.6)		
2 Punkte	3	75 (28.4–97.2)		
3 Punkte	0	0		
ZVK oder Port			0.019	
Nein	4	13.8 (4.8–29.5)		
Ja	41	36.6 (28.1–45.8)		
Ansprechen			0.577	
CR	4	22.2 (8–44.6)		
PR	32	34.8 (25.6–44.9)		
Progressiv	3	50 (16.7–83.3)		
Kein Ansprechen	1	33.3 (3.9–82.3)		
Keine Dokumentation	5	22.7 (9.2–42.9)		
VortheraPIen		24.6–39.9	0.143	
VortheraPIen mit Neutropenie		24.6–39.9	0.998	
		OR		
Alter bei Behandlung		1.011	0.609	
Aufenthaltsdauer		1.043	0.34	
Neutropeniedauer		1.247	0.09	

Tabelle 4c.2:

Univariate Analysen der Gruppe mit Myelomen

Gegen Prophylaxe	N (Fälle mit Ciprofloxacin)	Risiko in % (95% CI)	p-Wert
Erregernachweis			0.354
Nein	61	54.5 (45.2–63.5)	
Ja	13	44.8 (27.9–62.7)	
Fieberdauer			0.203
Infektionsbeginn nach Neutropeniestart		OR 1.326	0.22
Infektionsbeginn nach Prophylaxestart		1.041	0.737
Aufenthaltsdauer		1.009	0.922
Gegen Prophylaxeresistenz	N (Fälle mit resistenten Erregern)	Infektionsrisiko in % (95% CI)	
Prophylaxe			0.006
Ciprofloxacin	8	10.8 (5.2–19.4)	
Colistin	0	0	
Charlson Score			<0.001
0 Punkte	5	4.8	
1 Punkt	2	3.1	
2 Punkte	2	50	
3 Punkte	0	0	
Vortherapien			0.068
Vortherapien mit Neutropenie			0.751
Alter bei Behandlung		OR 1.017	0.715
Gegen multiresistente Erreger	N (Fälle mit multiresistenten Erregern)	Infektionsrisiko in % (95% CI)	
Prophylaxe			0.92
Ciprofloxacin	2	2.7	
Colistin	2	3	
Charlson Score			0.939
0 Punkte	3	2.9	
1 Punkt	1	3.1	
2 Punkte	0	0	
3 Punkte	0	0	
Vortherapien			0.817
Vortherapien mit Neutropenie			0.985
Alter bei Behandlung		OR 1.022	0.73

Tabelle 4c.3:

Univariate Analysen der Gruppe mit Myelomen

Gegen „Verschlechterung“	N (Fälle mit „Verschlechterung“)	Risiko in %	p-Wert
Prophylaxe gegen Intensivverlegung			0.292
Ciprofloxacin	0	0	
Colistin	1	1.5	
Erregernachweis gegen Intensivverlegung			0.049
Nein	0	0	
Ja	1	3.4	
Infektion gegen Intensivverlegung			0.143
Nein	0	0	
Ja	1	2.2	
Prophylaxeresistenz gegen Intensivverlegung			0.806
Nein	1	0.8	
Ja	0	0	

Tabelle 4d:

Multivariate Analysen der Gruppe mit Myelomen

Gegen Infektion								
Variablen in der Gleichung	Regressionskoeffizient B	Standardfehler	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95% CI	
Status	-1.785	1.066	2.802	1	0.094	0.168	0.021	1.356
Mukositis	0.941	0.422	4.973	1	0.026	2.562	1.121	5.858
ZVK/Port	1.188	0.585	4.119	1	0.042	3.281	1.042	10.334
Konstante	-0.108	1.243	0.007	1	0.931	0.898		
Variablen nicht in der Gleichung			Wert	df	Sig.			
Geschlecht			1.149	1	0.284			
Vortherapien mit Neutropenie			1.626	1	0.202			
Prophylaxemedikament			0.322	1	0.571			
Neutropeniedauer			1.636	1	0.201			
Alter bei Behandlung			0.218	1	0.640			
Gegen Neutropenie- zu Infektionsstart in Neutropenie oder Entlassdatum								
Variablen in der Gleichung	Regressionskoeffizient B	Standardfehler	Wald	df	Sig.	Exp(B)		
ZVK/Port	0.893	0.527	2.869	1	0.090	2.441		
Status	-1.333	1.014	1.728	1	0.189	0.264		
Variablen nicht in der Gleichung			Score	df	Sig.			
Vortherapien mit Neutropenie			0.523	1	0.470			
Prophylaxemedikament			0.039	1	0.843			
Mukositis			1.590	1	0.207			
Neutropeniedauer			0.352	1	0.553			
Alter bei Behandlung			0.038	1	0.846			
Geschlecht			0.235	1	0.628			

Sig. =Statistische Signifikanz

Tabelle 5a:

Demographie der Gruppe mit Keimzelltumoren

	Prophylaxegruppe (n=30)	Ciprofloxacin (n=13)	Colistin (n=17)	p-Wert
Alter bei Behandlung				0.065
Mittelwert (\pm SD)	35.43 (\pm 12.55)	30.15 (\pm 9.15)	39.47 (\pm 13.52)	
Median (IQR)	30.5 (26–48.25)	28 (24–35.5)	36 (26.5–51)	
Bereich	18–67	18–50	21–67	
Therapiestufe				1
Erstlinie	11 (36.7)	5 (38.5)	6 (35.3)	
Zweitlinie/Rezidiv	19 (63.3)	8 (61.5)	11 (64.7)	
Charlson Komorbiditätsindex, no (%)				0.392
0 Punkte	25 (83.3)	12 (92.3)	13 (76.5)	
1 Punkt	3 (10)	1 (7.7)	2 (11.8)	
2 Punkte	2 (6.7)	0 (0)	2 (11.8)	
3 Punkte	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
Keimzelltumore (Lugano), no (%)				0.337
Grad 1	2 (6.7)	1 (7.7)	1 (5.9)	
Grad 2	2 (6.7)	0 (0)	2 (11.8)	
Grad 3	21 (70)	11 (84.6)	10 (58.8)	
Zusatz	10 (33.3)	4 (30.8)	6 (35.3)	

SD: Standardabweichung, IQR: Interquartilsabstand

Tabelle 5b:

Daten zu Infektionen der Gruppe mit Keimzelltumoren

	Prophylaxegruppe (n=30)	Ciprofloxacin (n=13)	Colistin (n=17)	p-Wert
Infektionsstart nach Chemotherapie, Median in Tagen	11	10.5	11	0.851
IQR	10–12	9.25–12.75	10.25–12	
Bereich	9–14	9–14	9–13	
Infektionen, no (%)	20 (66.7)	8 (61.5)	12 (70.6)	0.705
In Erstlinie, no (%)	8 (40)	4 (50)	4 (33.3)	1
In Zweitlinie/Rezidiv, no (%)	12 (60)	4 (50)	8 (66.7)	0.377
Infektionen mit Erregernachweis, no (%)	9 (30)	4 (30.8)	5 (29.4)	1
Gram-positive	11	3	8	
Gram-negative	0	0	0	
Pilze	3	1	2	
Viren	0	0	0	
Resistent zur Prophylaxe	0	0	0	
Neutropeniedauer, Median in Tagen	5	6	5	0.086
IQR	4–7	5–8	3–6.5	
Bereich	1–9	1–9	2–9	
Infektions- nach Neutropeniestart, Median in Tagen	2	1.5	2	1
IQR	1–4	1–5.5	1–3.75	
Bereich	-1–6	-1–6	-1–6	
Fieberdauer, Median in Tagen	2	2	2	0.477
IQR	1–3	1–3.5	1.25–3	
Bereich	1–6	1–6	1–6	
Infektionen mit multiresistenten Keimen, no (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
VRE	0	0	0	
ESBL	0	0	0	
Pseudomonas aeruginosa	0	0	0	
3-MRGN	0	0	0	
MRSA	0	0	0	
Mukositis (Grad III/IV), no (%)	7 (23.3)	5 (38.5)	2 (11.8)	0.19
ZVK oder Port, no (%)	28 (93.3)	12 (92.3)	16 (94.1)	1
Intensivmedizinische Betreuung, no (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
Aufenthaltsdauer, Median in Tagen	20.5	21	20	0.621
IQR	19–23	19–21.5	18.5–24.5	
Bereich	16–55	17–23	16–55	
Tod im Aufenthalt, no (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
Infektionsbedingt	0	0	0	

IQR: Interquartilsabstand

Tabelle 5c.1:

Univariate Analysen gegen Infektion der Gruppe mit Keimzelltumoren

	N (Fälle mit Infektion)	Infektionsrisiko in % (95% CI)	p-Wert	NNT
Prophylaxe			0.602	11.0
Ciprofloxacin	8	61.5 (35–83.5)		
Colistin	12	70.6 (47–87.8)		
Mukositis			0.222	
Nein	14	60.9 (40.6–78.6)		
Ja	6	85.7 (49.9–98.4)		
Diarrhoe			0.196	
Nein	9	56.3 (32.6–77.8)		
Ja	11	78.6 (53.1–93.6)		
Status			0.592	
Erstlinie	8	72.7 (43.5–91.7)		
Zweitlinie/Rezidiv	12	63.2 (40.9–81.8)		
Charlson Score			0.284	
0 Punkt	17	68 (48.5–83.6)		
1 Punkte	1	33.3 (3.9–82.3)		
2 Punkte	2	100		
3 Punkte	0	0		
ZVK oder Port			0.038	
Nein	0	0		
Ja	20	71.4 (53.2–85.5)		
Ansprechen			0.143	
CR	9	90 (61.9–98.9)		
PR	9	52.9 (30.3–74.6)		
Progressiv	2	66.7 (17.7–96.1)		
Kein Ansprechen	0	0		
Keine Dokumentation	0	0		
Vortherapien		48.9–81.4	0.279	
Vortherapien mit Neutropenie		48.9–81.4	0.279	
		OR		
Alter bei Behandlung		0.961	0.318	
Aufenthaltsdauer		1.139	0.208	
Neutropeniedauer		0.84	0.406	

IQR: Interquartilsabstand

Tabelle 5c.2:

Univariate Analysen der Gruppe mit Keimzelltumoren

Gegen Prophylaxe	N (Fälle mit Ciprofloxacin)	Risiko in % (95% CI)	p-Wert
Erregernachweis			0.936
Nein	9	42.9 (23.7–63.8)	
Ja	4	44.4 (17.3–74.6)	
Fieberdauer			0.477
Infektionsbeginn nach Neutropeniestart		OR 1.059	0.814
Infektionsbeginn nach Prophylaxestart		1.069	0.704
Aufenthaltsdauer		0.803	0.275

IQR: Interquartilsabstand

Tabelle 6a:

Demographie der Gruppe mit Sarkomen

	Prophylaxegruppe (n=13)	Ciprofloxacin (n=4)	Colistin (n=9)	p-Wert
Alter bei Behandlung				0.71
Mittelwert (\pm SD)	31.54 (\pm 11.00)	32.75 (\pm 11.47)	31 (\pm 11.45)	
Median (IQR)	29 (22.5–38)	32 (22.5–43.75)	29 (22.5–35)	
Bereich	21–58	22–45	21–58	
Geschlecht, no (%)				1
Männlich	5 (38.5)	1 (25)	4 (44.4)	
Weiblich	8 (61.5)	3 (75)	5 (55.6)	
Therapiestufe				1
Erstlinie	5 (38.5)	2 (50)	3 (33.3)	
Zweitlinie/Rezidiv	8 (61.5)	2 (50)	6 (66.7)	
Charlson Komorbiditätsindex, no (%)				0.42
0 Punkte	10 (76.9)	4 (100)	6 (66.7)	
1 Punkt	2 (15.4)	0 (0)	2 (22.2)	
2 Punkte	1 (7.7)	0 (0)	1 (11.1)	
3 Punkte	0 (0)	0 (0)	0 (0)	

SD: Standardabweichung, IQR: Interquartilsabstand

Tabelle 6b:

Daten zu Infektionen der Gruppe mit Sarkomen

	Prophylaxegruppe (n=13)	Ciprofloxacin (n=4)	Colistin (n=9)	p-Wert
Infektionsstart nach Chemotherapie, Median in Tagen	11	14.5	11	0.095
IQR	10–14	14–14.5	9.5–11.5	
Bereich	9–15	14–15	9–12	
Infektionen, no (%)	7 (53.8)	2 (50)	5 (55.6)	1
In Erstlinie, no (%)	4 (57.1)	2 (100)	2 (40)	1
In Zweitlinie/Rezidiv, no (%)	3 (42.9)	0 (0)	3 (60)	0.464
Infektionen mit Erregernachweis, no (%)	4 (30.8)	1 (25)	3 (33.3)	1
Gram-positive	3	1	2	
Gram-negative	2	0	2	
Pilze	0	0	0	
Viren	0	0	0	
Resistent zur Prophylaxe	1	0	1	
Neutropeniedauer, Median in Tagen	5	5.5	5	0.825
IQR	4–8	3.5–7.5	4–8.5	
Bereich	3–14	3–8	3–14	
Infektions- nach Neutropeniestart, Median in Tagen	2	5	1	0.095
IQR	1–3	3–7	1–2.5	
Bereich	1–7	3–7	1–3	
Fieberdauer, Median in Tagen	4	2.5	4	0.552
IQR	1–7	1–2.5	1.5–7	
Bereich	1–7	1–4	1–7	
Infektionen mit multiresistenten Keimen, no (%)	0	0	0	
VRE	0	0	0	
ESBL	0	0	0	
Pseudomonas aeruginosa	0	0	0	
3-MRGN	0	0	0	
MRSA	0	0	0	
Mukositis (Grad III/IV), no (%)	6 (46.2)	0 (0)	6 (66.7)	0.07
ZVK oder Port, no (%)	13 (100)	4 (100)	9 (100)	
Intensivmedizinische Betreuung, no (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
Aufenthaltsdauer, Median in Tagen	22	20.5	22	0.33
IQR	20–25.5	20–23.25	20–29.5	
Bereich	16–38	20–24	16–38	
Tod im Aufenthalt, no (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
Infektionsbedingt	0	0	0	

IQR: Interquartilsabstand

Tabelle 6c.1:

Univariate Analysen gegen Infektion der Gruppe mit Sarkomen

	N (Fälle mit Infektion)	Infektionsrisiko in % (95% CI)	p-Wert
Geschlecht			0.429
Männlich	2	40 (9.4–79.1)	
Weiblich	5	62.5 (29.5–88.1)	
Prophylaxe			0.853
Ciprofloxacin	2	50 (12.3–87.7)	
Colistin	5	55.6 (25.4–82.7)	
Mukositis			0.391
Nein	3	42.9 (13.9–76.5)	
Ja	4	66.7 (28.5–92.3)	
Diarrhoe			0.725
Nein	3	60 (20.9–90.6)	
Ja	4	50 (19.9–80.1)	
Status			0.135
Erstlinie	4	80 (37.1–97.7)	
Zweitlinie/Rezidiv	3	37.5 (11.9–70.5)	
Charlson Score			0.514
0 Punkt	6	60 (30.4–84.7)	
1 Punkte	1	50 (6.1–93.9)	
2 Punkte	0	0	
3 Punkte	0	0	
Ansprechen			0.298
CR	2	40 (9.4–79.1)	
PR	5	71.4 (35.2–93.5)	
Progressiv	0	0	
Kein Ansprechen	0	0	
Keine Dokumentation	0	0	
Vortherapien		28.3–77.9	0.202
Vortherapien mit Neutropenie		28.3–77.9	0.344
Alter bei Behandlung		OR 1.461	0.192
Aufenthaltsdauer		1.704	0.13
Neutropeniedauer		1.717	0.232

IQR: Interquartilsabstand

Tabelle 6c.2:

Univariate Analysen der Gruppe mit Sarkomen

Gegen Prophylaxe	N (Fälle mit Ciprofloxacin)	Risiko in % (95% CI)	p-Wert
Erregernachweis			0.764
Nein	3	33.3 (10.4–65.2)	
Ja	1	25 (2.8–71.6)	
Fieberdauer			0.552
Infektionsbeginn nach Neutropeniestart		OR 1.59188E+13	0.998
Infektionsbeginn nach Prophylaxestart		0.000	0.999
Aufenthaltsdauer		0.261	0.999
Gegen Prophylaxeresistenz	N (Fälle mit Resistenten Erregern)	Infektionsrisiko in % (95% CI)	
Prophylaxe			0.488
Ciprofloxacin	0	0	
Colistin	1	11.1	
Charlson Score			0.85
0 Punkte	1	10	
1 Punkt	0	0	
2 Punkte	0	0	
3 Punkte	1	7.7	
Vortherapien			0.112
Vortherapien mit Neutropenie			0.652
Alter bei Behandlung		OR 0.76	0.498

IQR: Interquartilsabstand

Tabelle 7:**Wertung der Chemotherapieprotokolle nach Aplasiogenität**

	Wertung
Alemtuzuma	Nicht aplasiogen
Asparaginase/ Methotrexat/ Ifosfamid/ Dexamethason/ Etoposid (SMILE)	Aplasiogen
Bendamustin (BR-Schema)	Aplasiogen
Bendamustin/ Prednison/ Dexamethason (BP)	Aplasiogen
Bortezomib / Thalidomid / Dexamethason (VTD)	Aplasiogen
Bortezomib/ Adriamycin / Dexamethason	Aplasiogen
Bortezomib/ Cyclophosphamid/ Dexamethason (VCD)	Aplasiogen
Bortezomib/ Dexamethason	Nicht aplasiogen
Bortezomib/ Lenalidomid/ Cyclophosphamid/ Dexamethason	Aplasiogen
Bortezomib/ Lenalidomid/ Dexamethason (VRD)	Nicht aplasiogen
Bortezomib/ Melphalan/ Prednison (VMP)	Aplasiogen
Bortezomib/ Vincristin/ Cyclophosphamid/ Dexamethason	Aplasiogen
Bortezomib/Prednison	Nicht aplasiogen
Busulfan/ Melphalan	Aplasiogen
Carboplatin/ Etoposid (CE)	Aplasiogen
Carfilzomib/ Dexamethason	Nicht aplasiogen
Carfilzomib/ Lenalidomid/ Dexamethason	Nicht aplasiogen
Carmustin/ Etoposid/ Cytarabin/ Melphalan (BEAM)	Aplasiogen
Carmustin/ Thiotepa	Aplasiogen
Cisplatin/ Etoposid/ Bleomycin (PEB)	Aplasiogen
Cisplatin/ Etoposid/ Ifosfamid (PEI)	Aplasiogen
Cladribin	Aplasiogen
Copanlisib	Nicht aplasiogen
Cyclophosphamid/ Doxorubicin/ Vincristin/ Etoposid/ Prednisolon (CHOEP)	Aplasiogen
Cyclophosphamid/ Doxorubicin/ Vincristin/ Prednisolon (CHOP)	Aplasiogen
Cyclophosphamid/ Etoposid	Aplasiogen
Cyclophosphamid/ Etoposid/ Vincristin/ Prednisolon (CEOP)	Aplasiogen
Cyclophosphamid/ Etoposid/ Adriamycin/ Procarbazin/ Vincristin/ Bleomycin/ Prednisolon (BEACOPP)	Aplasiogen
Cytarabin/ Thiotepa/ Rituximab	Aplasiogen
Dexamethason/ Carmustin/ Etoposid/ Cytarabin/ Melphalan (Dexa-BEAM)	Aplasiogen
Dexamethason/ Cytarabin/ Cisplatin (DHAP)	Aplasiogen
Dexamethason/ Ifosfamid/ Methotrexat/ Cytarabin/ Etoposid	Aplasiogen
Dexamethason/ Vincristin/ Methotrexat/ Cyclophosphamid/ Adriamycin	Aplasiogen
Doxorubicin/ Bleomycin/ Vinblastin/ Dacarbazin (ABVD)	Aplasiogen
Gemcitabin/ Dexamethason/ Cisplatin (GDP)	Aplasiogen
Gemcitabin/ Ifosfamid/ Vinorelbin (GIV)	Aplasiogen
Gemcitabin/ Oxaliplatin (GemOX)	Aplasiogen
Hochdosis Cyclophosphamid	Aplasiogen
Hyperfraktioniertes Cyclophosphamid/ Dexamethason (Hyper-CD)	Aplasiogen
Ibritumomab-Tiuxetan	Aplasiogen
Ibrutinib	Nicht aplasiogen
Idelalisib	Nicht aplasiogen
Ifosfamid / Epirubicin/ Etoposid (IEV)	Aplasiogen
Ifosfamid/ Carboplatin/ Etoposid (ICE)	Aplasiogen
Lenalidomid/ Adriamycin/ Dexamethason (LAD)	Aplasiogen
Lenalidomid/ Adriamycin/ Dexamethason/ Pegfilgrastim (bRAD)	Aplasiogen
Lenalidomid/ Cyclophosphamid/ Low-dose-Dexamethason (RCd)	Aplasiogen
Lenalidomid/ Dexamethason (RD Schema)	Nicht aplasiogen
Lenalidomid/ Dexamethason/ Cyclophosphamid	Nicht aplasiogen
Melphalan	Aplasiogen
Melphalan/ Prednison (MP)	Aplasiogen
Melphalan/ Prednison/ Thalidomid (MPT)	Aplasiogen
Methotrexat/ Ifosfamid	Aplasiogen
Mitoxantron/ Chlorambucil/ Prednison (MCP)	Aplasiogen
Paclitaxel/ Ifosfamid (TI)	Aplasiogen
Paclitaxel/ Ifosfamid/ Cisplatin (TIP)	Aplasiogen
Paclitaxel/ Oxaliplatin	Aplasiogen
Rituximab (R)	Nicht aplasiogen

Rituximab/ Fludarabin/ Cyclophosphamid (RFC oder FCR)	Aplasiogen
Thiotepa/ Cytarabin	Aplasiogen
Topotecan/ Cyclophosphamid	Aplasiogen
Treosulfan/ Melphalan	Aplasiogen
Vincristin/ Etoposid/ Ifosfamid (VEI)	Aplasiogen
Vincristin/ Actinomycin D/ Cyclophosphamid (VAC)	Aplasiogen
Vincristin/ Actinomycin D/ Ifosfamid (VAI)	Aplasiogen
Vincristin/ Doxorubicin/ Etoposid/ Prednisolon (DA-EPOCH)	Aplasiogen
Vincristin/ Doxorubicin/ Etoposid/ Prednisolon/ Rituximab (DA-EPOCH-R)	Aplasiogen
Vincristin/ Ifosfamid/ Doxorubicin/ Etoposid (VIDE)	Aplasiogen
