

Aus der Klinik für Innere Medizin II  
mit den Schwerpunkten Hämatologie und Onkologie  
(Direktorin: Prof. Dr. med. Claudia Baldus)  
Sektion für Stammzell- und Immuntherapie  
(Leitender Oberarzt: Prof. Dr. med. Thomas Valerius)  
im Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel  
an der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

**Eine vergleichende Untersuchung unterschiedlicher Strategien der  
Darmdekontamination bei der allogenen Stammzelltransplantation**

Inauguraldissertation  
zur  
Erlangung der Doktorwürde der Medizin  
der Medizinischen Fakultät  
der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

vorgelegt von  
**Kira Beckmann**  
aus Kiel

Kiel 2022

Aus der Klinik für Innere Medizin II  
mit den Schwerpunkten Hämatologie und Onkologie  
(Direktorin: Prof. Dr. med. Claudia Baldus)  
Sektion für Stammzell- und Immuntherapie  
(Leitender Oberarzt: Prof. Dr. med. Thomas Valerius)  
im Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel  
an der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

**Eine vergleichende Untersuchung unterschiedlicher Strategien der  
Darmdekontamination bei der allogenen Stammzelltransplantation**

Inauguraldissertation  
zur  
Erlangung der Doktorwürde der Medizin  
der Medizinischen Fakultät  
der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

vorgelegt von  
**Kira Beckmann**  
aus Kiel

Kiel 2022

1. Berichterstatter: Priv.-Doz. Dr. med. Andreas Heinz Bodo Günther,  
Kantonsspital Schaffhausen, Klinik für Innere Medizin,  
Onkologie und Hämatologie
  
2. Berichterstatter: Prof. Dr. Roland Repp, 2. Medizinische Klinik, Städtisches  
Krankenhaus Kiel

Tag der mündlichen Prüfung: 14.04.2023

Zum Druck genehmigt: Kiel, den 23.01.2023

Gez.: Prof. Dr. med. Thomas Valerius  
(Vorsitzender der Prüfungskommission)

# I Inhaltsverzeichnis

	<b>Seite</b>
<b>I Inhaltsverzeichnis</b>	<b>I</b>
<b>II Abkürzungsverzeichnis</b>	<b>III</b>
<b>III Studie</b>	<b>1</b>
1 Einleitung	<b>1</b>
1.1 Die hämatopoetische Stammzelltransplantation	<b>2</b>
1.1.1 Die autologe Stammzelltransplantation	<b>2</b>
1.1.2 Die allogene Stammzelltransplantation	<b>3</b>
1.1.2.1 Stammzellquellen	<b>5</b>
1.1.2.2 Konditionierungsregime	<b>6</b>
1.2 Graft-versus-Host Disease	<b>7</b>
1.2.1 Akute Graft-versus-Host Disease	<b>7</b>
1.2.2 Chronische Graft-versus-Host Disease	<b>8</b>
1.3 Infektionen	<b>9</b>
1.3.1 Clostridioides difficile	<b>9</b>
1.3.2 Cytomegalievirus	<b>10</b>
1.4 Strategien der Darmdekontamination	<b>12</b>
1.4.1 Colistin	<b>16</b>
1.4.2 Ciprofloxacin	<b>17</b>
1.4.3 Rifaximin	<b>17</b>
1.5 Zielsetzung	<b>19</b>
2 Material und Methoden	<b>20</b>
2.1 Patientenkollektiv	<b>20</b>
2.2 Statistische Verfahren	<b>21</b>
3 Ergebnisse	<b>22</b>
3.1 Patientenkollektiv	<b>22</b>
3.1.1 Alter und Geschlecht	<b>22</b>
3.1.2 Grunderkrankung	<b>23</b>
3.1.3 Stammzellquelle und Stammzelltransplantation	<b>24</b>

3.1.4	Erkrankungsstatus vor der Stammzelltransplantation	25
3.1.5	CMV-Status vor der Stammzelltransplantation	26
3.1.6	Konditionierungsregime	27
3.1.7	Strategien der Darmdekontamination	28
3.2	Mukositis	30
3.3	Infektionen	31
3.3.1	Fieber in Neutropenie	31
3.3.2	Clostridioides difficile	32
3.3.3	Cytomegalievirus	33
3.3.4	Sepsis	33
3.4	Graft-versus-Host Disease	35
3.4.1	aGvHD	35
3.4.2	cGvHD	36
3.4.3	Akute und chronische Darm-GvHD	37
3.5	Rezidive	38
3.6	Sechs-Monats- und Ein-Jahres-Mortalität	39
3.7	Zusammenhang verschiedener Einflussfaktoren	41
3.7.1	Zusammenhang zwischen Antibiotikagaben und CDI	41
3.7.2	Zusammenhang zwischen GvHD und CDI	41
4	Diskussion	43
4.1	CDI im Vergleich zwischen den beiden Gruppen	45
4.2	Infektionen im Vergleich zwischen den beiden Gruppen	47
4.3	Mukositis im Vergleich zwischen den beiden Gruppen	49
4.4	GvHD im Vergleich zwischen den beiden Gruppen	50
4.5	Rezidivrate im Vergleich zwischen den beiden Gruppen	52
4.6	Mortalitätsrate nach sechs Monaten und einem Jahr im Vergleich	53
5	Zusammenfassung	54
<b>IV</b>	<b>Literaturverzeichnis</b>	<b>55</b>
<b>V</b>	<b>Abbildungsverzeichnis</b>	<b>65</b>
<b>VI</b>	<b>Tabellenverzeichnis</b>	<b>66</b>
<b>VII</b>	<b>Anhänge</b>	<b>68</b>

## II Abkürzungsverzeichnis

3-IS	3-Indoxylsulfat-Spiegel
aGvHD	Akute Graft-versus-Host Disease
ALL	Akute Lymphatische Leukämie
allo HSCT	allogene hämatopoetische Stammzelltransplantation
AML	Akute Myeloische Leukämie
APCs	Antigen-präsentierende Zellen
ATG	Antithymozytenglobulin
BMT	Bone Marrow Transplantation (Knochenmarktransplantation)
CDI	Clostridioides-difficile-Infektion
cGvHD	Chronische Graft-versus-Host Disease
CLL	Chronische Lymphatische Leukämie
CMML	Chronische Myelomonozytäre Leukämie
CMV	Cytomegalievirus
CR	Complete Remission (Vollremission)
CSA	Cyclosporin A
DLI	Donor Lymphocyte Infusion (Infusion von Spenderlymphozyten)
G-CSF	Granulocyte-Colony Stimulating Factor (Granulozyten-Koloniestimulierender Faktor)
GvHD	Graft-versus-Host Disease
GvL	Graft-versus-Leukemia
HEPA	High Efficiency Particulate Air Filter, Filter mit hoher Wirksamkeit gegen Teilchen
HLA	Human Leukocyte Antigen (Humane Leukozytenantigene)
IL-1	Interleukin 1
IL-6	Interleukin 6
MAC	Myeloablative Conditioning (myeloablative Konditionierung)
MDS	Myelodysplastisches Syndrom
MHC	Major Histocompatibility Complex (Haupthistokompatibilitätskomplex)
MM	Multiples Myelom

MMF	Mycophenolat-Mofetil
MPS	Myeloproliferatives Syndrom
MR	Minor response (geringe Antwort auf Vorbehandlung)
MTX	Methotrexat
NHL	Non-Hodgkin-Lymphom
PAMPs	Pathogen-associated molecular patterns (Pathogen-assoziierte molekulare Muster)
PBSZ	Periphere Blutstammzellenspende
PCR-DGGE	Polymerase-Kettenreaktion-Denaturierungsgradientengelelektrophorese
PR	Partial remission (Teilremission)
PRRs	Pattern Recognition Receptors (Mustererkennungsrezeptoren)
RIC	Reduced-Intensity Conditioning (dosisreduzierte Konditionierung)
SOP	Standard Operating Procedure (Standardvorgehensweise)
TNF $\alpha$	Tumornekrosefaktor $\alpha$
TRM	Transplant-related mortality (Transplantations-assoziierte Mortalität)
vgPR	Very good partial remission (sehr gute Teilremission)

## III Studie

### 1 Einleitung

Die allogene hämatopoetische Stammzelltransplantation (allo HSCT) stellt bei vielen malignen, hämatopoetischen Erkrankungen eine Möglichkeit der kurativen Behandlung dar [Ferrara et al. 2009].

Durch die starke Immunsuppression bei Transplantation besteht die Gefahr von Infektionen, bei zu geringer Immunsuppression die Gefahr einer Transplantat-gegen-Wirt-Reaktion (Graft-versus-Host Disease, GvHD) [Taur et al. 2015].

Dabei wird der Einfluss der Darmflora bei diesen Vorgängen noch kontrovers diskutiert. Es wird angenommen, dass es einen Zusammenhang zwischen einer Dysbiose des intestinalen Mikrobioms und der Rate an Infektionen und der allgemeinen Überlebensrate nach allo HSCT wie auch an akuter Graft-versus-Host Disease (aGvHD) gibt. Während vor einigen Jahren noch die möglichst weitgehende Darmdekontamination angestrebt wurde, wird nun davon ausgegangen, dass das Mikrobiom Vorteile wie protektive und regulative Wirkungen entfalten kann.

Auf diesen Theorien aufbauend wurde 2015 in Kiel in der Sektion für Stammzell- und Immuntherapie die bisherige Darmdekontamination mit Colistin und Ciprofloxacin auf Rifaximin umgestellt mit der Vorstellung, dass die Rate an Infektionen, allen voran an Clostridioides-difficile-Infektionen, sinken würde sowie mit der Hoffnung, dass die Entwicklung des Immunsystems beeinflusst würde. So wäre denkbar, dass die Zahl und Schwere an akuten und chronischen Graft-versus-Host Diseases sinken könnte, ohne dass sich die Rezidiv- und Mortalitätsrate ändern würde.

## **1.1 Die hämatopoetische Stammzelltransplantation**

Die hämatopoetische Stammzelltransplantation ist eine Prozedur, bei der hämatopoetische Stammzellen von gesunden Spendern, gewonnen aus dem peripheren Blut, dem Knochenmark oder aus Nabelschnurblut, übertragen werden. Dabei wird die autologe von der allogenen Stammzelltransplantation unterschieden. Bei der autologen Stammzelltransplantation werden eigene Stammzellen benutzt, bei der allogenen die Stammzellen eines HLA-kompatiblen Spenders [Link et al. 1994, Wissenschaftlicher Beirat der Bundesärztekammer 1994].

Die Stammzelltransplantation wird größtenteils bei Patienten mit Blut- oder Knochenmarktumoren, wie z. B. beim Multiplen Myelom oder bei Leukämie, angewandt [Wissenschaftlicher Beirat der Bundesärztekammer 1994]. In der Regel wird vor der Transplantation der gewonnen hämatopoetischen Stammzellen das blutbildende System des Empfängers mittels Chemotherapie oder Strahlenbehandlung, der sogenannten Konditionierungstherapie, vorübergehend vollständig zerstört [Link et al. 1994].

Größte Komplikationen der hämatopoetischen Stammzelltransplantation sind Infektionen und bei der allo HSCT außerdem die GvHD [Copelan 2006].

### **1.1.1 Die autologe Stammzelltransplantation**

Die autologe Stammzelltransplantation benötigt hämatopoetische Stammzellen vom Patienten selbst, die per Apherese, einem Verfahren, bei dem aus dem Blut extrakorporal Leukozyten gefiltert werden, im besten Fall in kompletter Remission gewonnen und kryokonserviert, d. h. eingefroren, aufbewahrt werden. Daraufhin wird der Patient per Konditionierungstherapie mit dem Ziel der vollständigen Eradikation der hämatopoetischen Zellen des Patienten behandelt, um ihm danach die zuvor gewonnen eigenen Stammzellen zurückzutransfundieren. Der Vorteil bei dieser Methode ist, dass genetisch identisches Material verwendet wird, sodass die transplantationsassoziierte Komplikations- sowie die Morbiditäts- und Mortalitätsrate bei schnellerer Immunrestitution deutlich niedriger ausfällt als bei der allogenen Stammzelltransplantation [Buchholz und Ganser 2009]. Es kann zu keiner Abstoßungsreaktion kommen. Jedoch bleibt durch die Transplantation des komplett identischen Materials auch der Graft-versus-Malignom-Effekt (Graft-versus-Leukemia, GvL) aus, also der Effekt, dass verbliebene maligne Zellen durch die Abwehrzellen des Spenders angegriffen werden. Es wird anders als bei der allo HSCT kein Langzeit-Immuneffekt induziert.

Da sich diese Arbeit ausschließlich auf Patienten nach allogener hämatopoetischer Stammzelltransplantation bezieht, wird auf eine weitere Betrachtung der autologen Stammzelltransplantation verzichtet.

### **1.1.2 Die allogene Stammzelltransplantation**

Bei der allo HSCT erhält der Empfänger die möglichst gewebekompatiblen Stammzellen eines gesunden Spenders. Die Kompatibilität lässt sich anhand der HLA-Typen messen. Diese Humanen Leukozytenantigene (HLA) oder auch Major Histocompatibility Complex (MHC)-Moleküle werden an einem Genort im Bereich des Haupthistokompatibilitätskomplexes auf dem kurzen Arm von Chromosom Sechs (6p) kodiert und bestimmen die immunologische Individualität einer Person. Der Komplex umfasst mehrere hundert proteinkodierende Bereiche, die im Falle einer Transplantation für die Gewebeverträglichkeit verantwortlich sind. Eingeteilt werden die HLA in zwei große Klassen. Während die HLA-Klasse-I-Moleküle zur Präsentation von intrazellulär aufbereiteten, körpereigenen Proteinfragmenten auf allen kernhaltigen Zellen exprimiert werden und die Subgruppen HLA-A, HLA-B und HLA-C beinhalten, werden die HLA-Klasse-II-Moleküle auf der Oberfläche von Antigenpräsentierenden Zellen exprimiert. Zu diesen Zellen zählen die dendritischen Zellen, B-Zellen, Monozyten und Makrophagen, die nach Prozessierung durch Endo- oder Phagozytose mit Hilfe der MHC-Klasse-II-Moleküle körperfremde Proteine vor allem den CD4<sup>+</sup>-T-Zellen präsentieren [Nash und Storb 1996]. Die HLA-Klasse-II-Moleküle umfassen die für die allo HSCT bedeutenden Subgruppen HLA-DRB1 und HLA-DQB1 [Choo 2007].

Je mehr diese Gewebemerkmale nun bei Spender und Empfänger übereinstimmen, desto höher ist die Wahrscheinlichkeit einer erfolgreichen Stammzelltransplantation ohne Abstoßungsreaktionen oder einer GvHD [Wissenschaftlicher Beirat der Bundesärztekammer 1994, Warren und Deeg 2013]. Die favorisierte Konstellation ist somit die Übereinstimmung in beiden Allelen aller fünf HLA-Genloci (HLA-A, HLA-B und HLA-C, HLA-DRB1 und HLA-DQB1), also ein sogenanntes 10/10-Match. Bevorzugt wird zunächst nach einem Familienspender, zumeist nach Geschwistern, gesucht. Eine Besonderheit stellt dabei die Spende durch einen eineiigen Zwilling dar. Dies wird als syngene Stammzelltransplantation bezeichnet und entspricht durch genetisch identisches Material in Hinsicht auf Verträglichkeit und einer Abstoßungsreaktion am ehesten der autologen Stammzelltransplantation [Kröger et al. 2005, Bashey et al. 2008, Weiden 1979].

Sollte es keinen HLA-identen Verwandten geben, wird ein Fremdspender empfohlen, der möglichst ein 9/10- oder 10/10-Match mit dem Empfänger aufweist. Bei Hochrisikopatienten mit negativer Fremdspendersuche gibt es noch die Möglichkeit, zwischen einer 8/10-HLA-kompatiblen Transplantation eines Fremden, eines haploidenten Verwandten, also eines Verwandten, der im MHC-Typ zu 50 % mit dem Empfänger übereinstimmt, und einer Nabelschnurblut-Transplantation abzuwägen. Mit zunehmender HLA-Inkompatibilität steigt dabei das Risiko der Transplantations-assoziierten Mortalität (Transplant-related mortality, TRM), eines Transplantatversagens und der akuten oder chronischen GvHD [Petersdorf und Malkki 2005, Cao et al. 2014]. Aber auch bei komplett HLA-identer Transplantation kann eine GvHD auftreten. Dies lässt sich durch sogenannte Minor Histocompatibility Antigens, Neben-Histokompatibilitätsantigene, erklären, die eine entscheidende Rolle bei der Entwicklung einer GvHD bei ansonsten genetisch identischem MHC-Status spielen können [Warren und Deeg 2013].

Ziel einer allo HSCT ist der Aufbau eines neuen Immunsystems und die Induktion eines GvL-Effekts. Dies ist eine gewünschte Auswirkung, die sehr eng mit der GvHD in Verbindung zu stehen scheint, bei dem sich aber die Spender-T-Lymphozyten nicht gegen gesundes Empfängergewebe richten wie bei der GvHD, sondern gegen residuale Tumorzellen des Empfängers. Durch diesen positiven Einfluss kommt es zu einer reduzierten Abstoßungshäufigkeit des Transplantats sowie zu einer verringerten Rezidivrate nach allo HSCT. Der GvL-Effekt scheint jedoch stark mit dem Ausprägungsgrad der GvHD zu korrelieren, sodass es das Ziel aktueller Forschungen ist, die Anti-Tumor-Wirkung zu steigern, ohne die Auftretenswahrscheinlichkeit einer GvHD zu erhöhen [Gratwohl et al. 2002]. Eine T-Zelldepletion, also die Entfernung der T-Lymphozyten aus den Spenderpräparaten, führt einerseits zu einer verringerten Rate an GvHD, jedoch im Gegenzug auch zu einem niedrigeren GvL-Effekt. Dies kommt vor allem bei HLA-inkompatiblen allo HSCT zum Einsatz.

Ein anderer Ansatz, der verspätete Einsatz von Spenderlymphozyten (Donor Lymphocyte Infusion, DLI) einige Zeit nach der allo HSCT scheint erfolgversprechend zu sein, denn die GvHD nach DLI verläuft meist milder als eine GvHD direkt nach allo HSCT. Da es allerdings dennoch zu einem gehäuften Auftreten einer GvHD nach Gabe von Spenderlymphozyten kommt, wird die DLI bei Patienten mit schwerer GvHD nicht angewandt. Zudem verbleibt diese Methode ohne Effekt bei Patienten, die überhaupt keine GvHD entwickeln [Bacigalupo 2004].

Der Aufbau eines neuen Immunsystems erfolgt in der Regel innerhalb von etwa zehn bis zwanzig Tagen nach der allo HSCT im Knochenmark des Empfängers, worauf die Blutbildung beginnt. In der Zeit direkt nach der allo HSCT befindet sich der Patient in der Aplasie, der Phase der absoluten Neutropenie mit weniger als 500 neutrophilen Granulozyten pro Mikroliter. Dies birgt vor allem eine erhöhte Gefahr für bakterielle und mykotische Infektionen.

Das zelluläre Engraftment bezeichnet definitionsgemäß den Zeitpunkt, bei dem die Zahl der neutrophilen Granulozyten konstant bei über 500/ $\mu$ l bzw. der Thrombozyten konstant bei über 20.000/ $\mu$ l liegt. Daraufhin folgt die Phase der Stabilisierung, die vor allem die Gefahr viraler Infektionen sowie einer GvHD birgt. In der Spätphase nach der allo HSCT kommt es dann zur Normalisierung der Immunfunktionen. Bis eine ausreichende Immunkompetenz wiedererlangt wird, vergehen in der Regel einige Monate. Der gesamte Verlauf der Immunrekonstruktion wird durch verschiedene Faktoren, wie dem Patientenalter, dem HLA-Status zwischen Spender und Empfänger, der Konditionierungstherapie und dem Auftreten von Transplantations-assoziierten Komplikationen wie Infektionen oder einer GvHD, beeinflusst [Geddes und Storek 2007, Perales und van den Brink 2012].

Für viele Patienten mit einem malignen, hämatopoetischen Tumor stellt die allo HSCT die einzige Möglichkeit einer kurativen Behandlung dar. Auch wenn die Ergebnisse nach Transplantation durch optimierte HLA-Matches sowie Immunprophylaxe verbessert wurden, bleiben Infektionen und die aGvHD die Komplikationen mit dem größten Risiko nach Transplantation [Petersdorf und Malkki 2005].

#### 1.1.2.1 Stammzellquellen

Für die allogene hämatopoetische Stammzelltransplantation können verschiedene Quellen zur Gewinnung der Stammzellen genutzt werden: die Knochenmark-, die periphere Blutstammzell- und die Nabelschnurblutspende.

Bei der Knochenmarkspende werden die allogenen Stammzellen über eine Punktion am Beckenkamm in Vollnarkose gewonnen.

Die heutzutage am häufigsten angewandte Gewinnung von Stammzellen ist die periphere Blutstammzellenspende (PBSZ), die auf der Stimulation der Stammzellproduktion des Spenders durch Verabreichung des Granulozyten-Koloniestimulierenden Faktors (G-CSF) beruht [Wissenschaftlicher Beirat der Bundesärztekammer 1994]. Vorteile bei diesem Verfahren sind die geringe Invasivität und die Möglichkeit der ambulanten Anwendbarkeit.

Außerdem besteht durch die höhere Anzahl reifer, immunkompetenter T-Lymphozyten im peripheren Blut im Vergleich zum Knochenmark der Vorteil eines schnelleren Engraftments und einer schnelleren Immunrekonstitution und somit einer geringeren Inzidenz an Infektionen. Durch den erhöhten Anteil an T-Lymphozyten muss jedoch eine vielfach erwähnte höhere Rate an GvHD im Vergleich zur Knochenmarkspende in Kauf genommen werden [Eapen et al. 2007, Schmitz et al. 2006].

Eine weitere aber in Kiel selten genutzte Option bietet die Nabelschnurblutspende als Stammzellquelle für die allo HSCT. Diese Art der Gewinnung von Spenderzellen ist aufgrund der geringeren Menge in der Regel nur für Kinder als Empfänger ausreichend und zudem geht sie mit einem höheren Risiko für GvHD, Transplantatabstoßung und tödlichen opportunistischen Infektionen einher. Sie wird nur angewandt, wenn kein passender Spender gefunden werden kann [Schönberger et al. 2004].

#### 1.1.2.2 Konditionierungsregime

Der Transplantation der Spenderzellen geht eine Konditionierungstherapie voraus, bestehend aus einer reinen Chemo- oder einer Kombination aus Chemo- und Radiotherapie. Dabei wird zwischen der klassischen myeloablativen Konditionierungstherapie (MAC) und der dosisadaptierten Konditionierung mit reduzierter Intensität (RIC) unterschieden.

Die Auswahl des Regimes hängt von Faktoren wie Komorbiditäten und Alter des Patienten, Remissionsstatus vor Transplantation und Rezidivrisiko ab.

Ziel der Konditionierungstherapie ist die Suppression des Empfänger-Immunsystems, um ein primäres Graft Failure zu verhindern, die vorzeitige Eliminierung möglichst vieler maligner Zellen sowie die Induktion einer Myeloablation, also die Zerstörung der Empfänger-Hämatopoese, um Platz für die Spenderzellen zu schaffen [Lekakis und de Lima 2008].

## **1.2 Graft-versus-Host Disease**

Die Graft-versus-host Disease (GvHD) bleibt eine der größten Risikofaktoren für erhöhte Morbidität und Mortalität nach allo HSCT [Garnett et al. 2013]. Bei der GvHD kommt es zur Abstoßungsreaktion durch das Transplantat, also die Spenderzellen, und hierbei vor allem die T-Lymphozyten gegen den Empfängerorganismus. Es gibt verschiedene Ursachen und Risikofaktoren für die Entstehung einer GvHD, unter anderem das Patienten- sowie das Spenderalter, eine HLA-Differenz, ein nicht verwandter Spender und vorangegangene Ganzkörperbestrahlung.

Am häufigsten sind Reaktionen an der Haut, der Leber, dem Gastrointestinaltrakt und dem Auge. Dabei wird traditionell die akute GvHD (aGvHD), die nach spätestens 100 Tagen nach der allogenen Stammzelltransplantation auftritt, von der chronischen GvHD (cGvHD), die erst nach 100 Tagen nach der Transplantation auftritt, unterschieden.

### **1.2.1 Akute Graft-versus-Host Disease**

Bei der Entstehung der aGvHD werden drei aufeinanderfolgende Phasen beschrieben. Zuerst kommt es durch die Konditionierungstherapie noch vor Gabe der Stammzellen zu einer Schädigung von epitheliale Gewebe, wie der Darmmukosa und der Zellen der Leber, und dies führt zu einer Aktivierung Antigen-präsentierender Zellen (APCs). Nach der allo HSCT können HLA-Klasse-I-Moleküle auf kernhaltigen Zellen wie auch HLA-Klasse-II-Moleküle auf den APCs die im Transplantat vorhandenen T-Zellen aktivieren [Fuchs 2012, Loschi et al. 2015]. Darauf folgend kommt es zur Proliferation von klonalen T-Zellen sowie zur Ausbreitung von inflammatorischen Zytokinen wie Interleukin 1 (IL-1) und Tumornekrosefaktor  $\alpha$  (TNF $\alpha$ ). Dies schädigt dann wiederum das Empfänger-Gewebe, teilweise direkt über TNF $\alpha$ , indem die Zytokine Nekrose und Apoptose zum Beispiel in der Haut und im Gastrointestinaltrakt induzieren.

Ursprünglich war die aGvHD dadurch definiert, dass sie in den ersten 100 Tagen nach allo HSCT auftritt. Allerdings ist diese Definition nicht zufriedenstellend, da noch zwischen der late-onset aGvHD, die nach 100 Tagen auftritt, und dem „Overlap Syndrome“, das eine Mischung aus akuter und chronischer GvHD darstellt, unterschieden wird. Diese beiden Formen der aGvHD treten vermehrt nach einer dosisadaptierten Konditionierung mit reduzierter Intensität (RIC) auf.

Die aGvHD betrifft klassischerweise den Gastrointestinaltrakt, die Leber und die Haut und lässt sich in die Schweregrade I bis IV einteilen, je nach Ausprägung am betroffenen Organ. Der größte Risikofaktor der GvHD ist die HLA-Differenz zwischen Donor und Akzeptor. Je größer die Histoinkompatibilität desto höher das Risiko der Entstehung einer aGvHD [Jacobsohn und Vogelsang 2007].

Abgesehen vom Risikofaktor des HLA-Mismatches zwischen Spender und Empfänger wird angenommen, dass bestimmte Erreger ebenfalls einen Risikofaktor darstellen, indem sie zur Aktivierung von APCs führen und somit zur Ausschüttung inflammatorischer Zytokine [Chakrabarti et al. 2000, Dubberke et al. 2000]. Außerdem führt auch der Einsatz der Konditionierung mit Chemotherapeutika oder Bestrahlung zu einem erhöhten Risiko einer GvHD, da durch die Behandlung der Darm geschädigt wird und sich somit Eintrittspforten für Mikroben bilden, die normalerweise im Darmlumen verbleiben [Shono et al. 2015].

Der Entwicklung einer GvHD lässt sich mit einer Prophylaxe nach allo HSCT entgegenwirken. Gängige Kombinationen sind hierbei Cyclosporin A (CSA) und Methotrexat (MTX), CSA und Mycophenolat-Mofetil (MMF), Tacrolimus und MMF sowie Antithymozytenglobulin (ATG) und Alemtuzumab [Storb et al. 1986, Jacobsohn und Vogelsang 2007, Perkins et al. 2010, Marsh et al. 2011].

### **1.2.2 Chronische Graft-versus-Host Disease**

Die cGvHD ist der Hauptgrund für die späte, nicht-Rezidiv-bedingte Mortalität nach allo HSCT. Eine cGvHD kann aus einer aktiven aGvHD, nach einer Pause einer aGvHD oder de novo auftreten. Größte Risikofaktoren für die cGvHD sind somit zum einen eine aGvHD in der Vorgeschichte und ein hohes Alter des Empfängers [Ferrara et al. 2009].

Bei der Pathophysiologie der cGvHD wird angenommen, dass wie bei der aGvHD persistierende, gegen den Empfänger gerichtete Spender-T-Lymphozyten, autoreaktive T-Lymphozyten und aber auch B-Lymphozyten, die Antikörper gegen den Empfänger bilden, sowie chronische Entzündungsprozesse, die zu einer Endorganfibrose führen, eine Rolle bei der Entwicklung einer cGvHD spielen [Garnett et al. 2013, Jagasia et al. 2015].

### **1.3 Infektionen**

Bedeutende Komplikationen nach allo HSCT sind Infektionen, die vor allem in der frühen Phase nach Transplantation durch die vorherrschende absolute Neutropenie sowie dem Fehlen von Monozyten, Makrophagen und auch von Progenitor-Zellen der Mukosa begünstigt werden [Seggewiss und Einsele 2010]. Das anfängliche Fehlen der angeborenen Abwehrzellen beeinträchtigt die Phagozytose und führt zu einer vorübergehenden Störung der mukosalen Barrierefunktion. Eine weitere wichtige Eintrittspforte für opportunistische Keime stellt der intravenöse Dauerkatheter dar, der unter anderem für die GvHD-Prophylaxe, für Blutprodukte und für die antiinfektive Therapie bei jedem Patienten mit allo HSCT notwendig ist. Hierbei sind vor allem die hautbesiedelnden Keime wie *Staphylococcus aureus*, Koagulase-negative Staphylokokken und *Candida* Risiko-Keime.

#### **1.3.1 Clostridioides difficile**

Die Clostridioides-difficile-Infektion (CDI) mit dem grampositiven, obligat anaeroben und sporenbildenden Stäbchenbakterium ist eine der häufigsten Infektionen in der frühen Phase nach Transplantation. Patienten nach allo HSCT gehören zu einer der größten Risikogruppen, laut einigen Studien liegt die CDI-Rate im Durchschnitt bei 12 bis 27 % [Kamboj et al. 2012, Chopra et al. 2012, Willems et al. 2012, Alonso et al. 2012].

Die Rate und auch die Schwere an CDI sind aufgrund eines neuen epidemischen, hochvirulenten Stammes, dem Ribotyp 027, weltweit in der Gesamtbevölkerung steigend [RKI 2019]. Bedeutsam ist hierbei für Immunsupprimierte vor allem, dass dieser Stamm mit einer erhöhten Toxin-Produktion einhergeht und bereits sehr oft gegen Fluorchinolone resistent ist, die häufig zur Prophylaxe wie auch zur Therapie während der Transplantationsphase benutzt werden.

Gründe für die erhöhte Vulnerabilität von Patienten nach allo HSCT können abgesehen von allgemeinen Risikofaktoren, wie zum Beispiel hohes Alter und Komorbiditäten wie chronisch-entzündliche Darmerkrankungen, unter anderem der verlängerte Krankenhausaufenthalt und somit die verlängerte Exposition gegenüber Krankenhauskeimen sein, sowie die Immunschwäche und das dadurch bestehende Unvermögen, eine Immunabwehr gegen Clostridioides-difficile-Toxine zu erzeugen. Durch Einnahme von Antibiotika, aber auch durch eine vorangegangene Chemotherapie wird die normale Darmflora aus dem Gleichgewicht gebracht. Durch die Zerstörung des Mikrobioms können Clostridioides difficile leichter den

Darm kolonialisieren [Alonso und Marr 2013]. Beim *Clostridioides difficile* werden Toxin-bildende, pathogene Stämme von nichttoxischen, apathogenen Stämmen unterschieden. Kommt es zu einer Besiedelung mit toxischen *Clostridioides-difficile*-Bakterien, werden in den meisten Fällen zwei Toxine produziert: Toxin A bzw. Enterotoxin und das Toxin B bzw. Cytotoxin. Diese führen zur Entwicklung einer pseudomembranösen Kolitis, die pathognomonisch für die CDI ist. Wird der *Clostridioides-difficile*-Befall symptomatisch, äußert sich das in plötzlichen, wässrigen, faulig-süßlich riechenden Stuhlgängen mindestens drei Mal am Tag für zwei oder mehrere Tage. Blut im Stuhl und Fieber können ebenso auftreten wie eine Leukozytose und Hypalbuminämie. Beim Vollbild der pseudomembranösen Kolitis zeigt sich das typische Bild mit Pseudomembranen in der Endoskopie. Goldstandard zur Diagnostik der CDI ist der Toxinnachweis in einer Stuhlprobe. Aber auch die Klinik mit Diarrhöe und der Nachweis von *Clostridioides difficile* im Stuhl können für die Diagnose einer CDI ausreichend sein.

Die Therapie der CDI besteht bei Patienten nach allo HSCT in der oralen Gabe von Metronidazol, Vancomycin oder Fidaxomicin. Bei schweren Verläufen kann Metronidazol intravenös verabreicht werden [Lübbert et al. 2014].

### **1.3.2 Cytomegalievirus**

Eine der häufigsten Komplikationen nach allo HSCT bleibt die Infektion oder die Reaktivierung mit dem Cytomegalievirus (CMV). Das aus DNA bestehende CMV gehört zu den Humanen Herpesviren und wird auch Humanes Herpesvirus 5 genannt. Die Seroprävalenz in der deutschen Allgemeinbevölkerung wurde bisher durch keine repräsentative Studie untersucht, liegt aber laut Schätzungen in Abhängigkeit vom sozioökonomischen Status und vom Alter bei 40 bis 70 % [RKI 2014, Weber und Doerr 1994]. Die Primärinfektion verläuft bei Immunkompetenten in der Regel asymptomatisch, danach verbleibt das Virus lebenslang im Körper. Bei Immunsupprimierten kann das Virus allerdings Krankheitsbilder wie eine Hepatitis, interstitielle Pneumonie oder Enteritis, seltener Retinitis oder Adrenitis hervorrufen. Wichtigster prädiktiver Faktor für Patienten nach allo HSCT bleibt dabei der CMV-Serostatus von Spender und Empfänger [George et al. 2010, Ljungman et al. 2014]. Ein CMV-seronegativer Patient mit einem CMV-seronegativen Spender (D-/R-) hat ein sehr geringes Risiko, eine CMV-Infektion zu entwickeln. Bei seronegativem Empfänger aber seropositivem Spender (D+/R-) liegt das Risiko einer primären CMV-Infektion aufgrund einer präventiven

Behandlung bei nur etwa 30 % [Ljungman et al. 2014]. Bedingt durch indirekte Effekte wie vermehrte Inzidenz an aGvHD und extensive cGvHD sowie bakteriellen oder Pilzinfektionen ist die Mortalität bei diesen Patienten allerdings erhöht, wahrscheinlich durch den immunsuppressiven Effekt einer Primärinfektion mit dem Virus auf das nach allo HSCT geschwächte Immunsystem des Empfängers oder durch die dadurch durchgeführte Therapie [Ljungman et al. 2014]. Somit hat diese Konstellation eine vergleichsweise schlechte Prognose und schlägt sich in einem verminderten Gesamtüberleben und höheren intermediären Risiken nieder [Nichols et al. 2002, Pergam et al. 2012].

Bei CMV-seropositiven Empfängern liegt die Rate an CMV-Infektionen nach allo HSCT mit um die 80 % hoch und variiert je nach präventiven Maßnahmen und CMV-Status des Donors. Dabei ist es von Vorteil, wenn der Spender ebenfalls seropositiv (D+/R+) ist, da dem Patienten so CMV-spezifische Spender-T-Lymphozyten transplantiert werden, die zu einem schnelleren Wiedererlangen der antiviralen Immunität führen [Ljungman et al. 2012]. Sollte der Donor bei seropositivem Empfänger seronegativ (D-/R+) sein, führt dies zu einer verzögerten Rekonstitution der CMV-spezifischen T-Lymphozyten und somit zu einem erhöhten Risiko für CMV-Reaktivierungen [Ogonek et al. 2016].

Zur Prophylaxe werden Aciclovir, niedrig dosiertes Valganciclovir oder das seit Januar 2018 zugelassene Letermovir angewandt [Marty et al. 2017]. Bei der präemptiven Therapie, die beginnt, sobald beim regelmäßigen Überprüfen mittels PCR ein Schwellenwert überschritten ist, kommen Ganciclovir, Valganciclovir, Cidofovir oder Foscavir zum Einsatz [Kotton 2013].

## 1.4 Strategien der Darmdekontamination

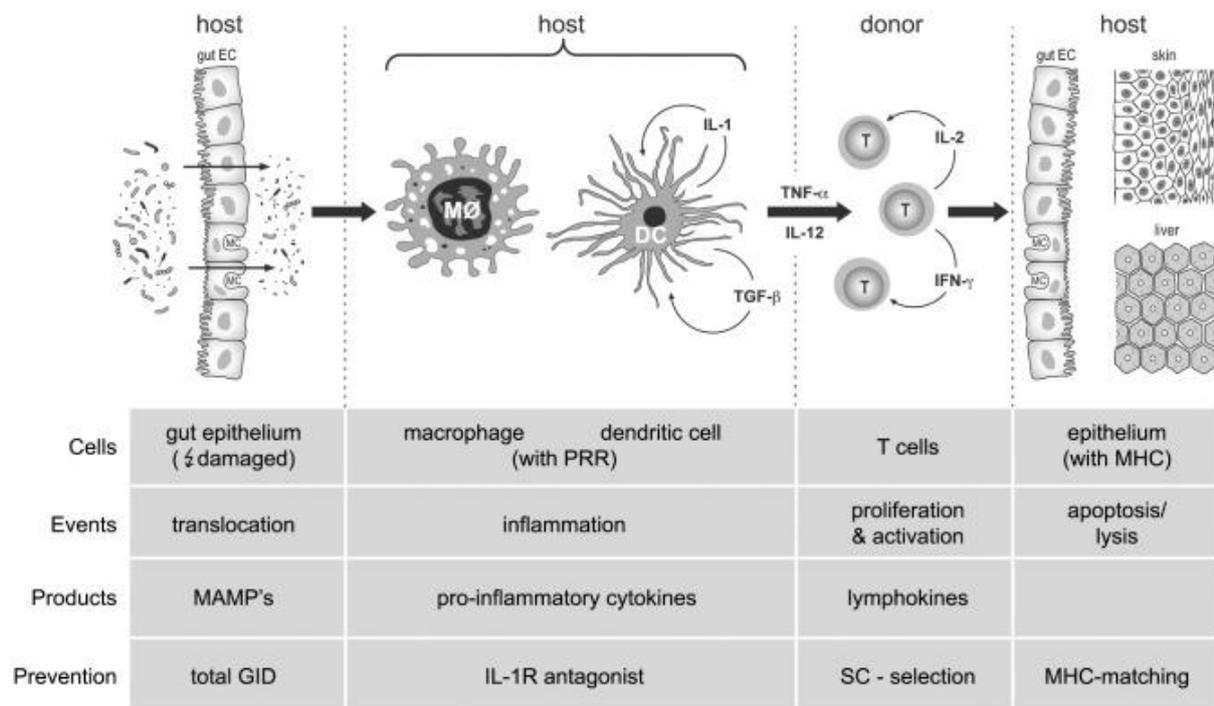
Die größten Gefahren der allogenen Stammzelltransplantation sind das Auftreten von Infektionen bzw. einer GvHD.

Ein Zusammenhang zwischen der Darmflora und der Pathophysiologie einer akuten Graft-versus-Host-Reaktion wurde erstmals in einer Studie von 1974 angenommen. In dieser Studie konnte gezeigt werden, dass sich bei Mäusen unter keimfreien Bedingungen keine akute Graft-versus-Host Reaktion entwickelte [van Bekkum et al. 1974].

Dies führte zu der Theorie, dass unter Entfernung der kompletten Darmflora die Rate an akuten Graft-versus-Host-Reaktionen sowie das Outcome der Patienten nach einer allogenen hämatopoetischen Stammzelltransplantation genauso wie bei den Mäusen verbessert werden könnte. Die Pathophysiologie, die mit dieser Vermutung einhergeht, besteht darin, dass das Darmepithel durch die Konditionierung, die vor der allogenen hämatopoetischen Stammzelltransplantation stattfindet, vorgeschädigt wird. Dies führt zu einer erhöhten Permeabilität der Darmwand, was wiederum den Eintritt von Pathogen-assoziierten molekularen Mustern (PAMPs), das heißt von charakteristischen Bestandteilen von Bakterien, Viren, Pilzen oder Parasiten, durch die Schleimhaut-Barriere erleichtert. Nach Durchwanderung des Darmepithels können diese PAMPs Entzündungen auslösen, indem sie die Pattern-recognition receptors (PRRs) von Makrophagen und dendritischen Zellen aktivieren, die daraufhin proinflammatorische Zytokine freilassen. Dadurch werden Donor-Lymphozyten ebenfalls aktiviert und zur Proliferation und Produktion proinflammatorischer Zytokine angeregt. Diese Zytokine können sich gegen die Wirtszellen z.B. des Darms, der Leber oder der Haut wenden und enden in einer Zellapoptose der betroffenen Wirtszellen. Wenn also der Darm komplett dekontaminiert wird, dann sollte dies vor Reaktionen durch die PAMPs schützen [Vossen et al. 2014].

Die Bestätigung der Theorie, dass die Pathophysiologie der akuten Graft-versus-Host-Reaktion durch totale Darmdekontamination verhindert oder zumindest verringert werden kann, glaubten Storb und Kollegen in einer Studie im Jahr 1983 gefunden zu haben.

Abbildung 1: Schematische Darstellung der einzelnen Schritte der möglichen Entstehung einer aGvHD



Quelle: Vossen JM et al.: Complete Suppression of the Gut Microbiome Prevents Acute Graft-Versus-Host Disease following Allogeneic Bone Marrow Transplantation. 2014. S. 7.

Hierbei teilten sie 130 Patienten mit aplastischer Anämie, die Stammzellen von HLA-identischen Geschwisterspendern erhielten, in eine Gruppe, die unter einem Laminar Air Flow System, das heißt unter einem System, das eine keimfreie Luft schafft, und die mit einer totalen Darmdekontamination behandelt wurde, und in eine Kontrollgruppe, die bis auf Einzelzimmer keine weiteren Vorkehrungen erhielt. Das Ergebnis dieser Studie war, dass in der Gruppe der Patienten mit einem Laminar Air Flow System und der Darmdekontamination signifikant weniger akute GvHD vom Grad II-IV auftrat und auch die Überlebensrate signifikant höher war [Storb et al. 1983].

Ein Problem dieser Studie ist, dass einerseits das Laminar Air Flow System einen großen Teil des besseren Ergebnisses ausgemacht haben könnte und dass andererseits die totale und durchgängig erfolgreiche Darmdekontamination nur bei neun von 46 Patienten dieser Gruppe mit Hilfe von Stuhlproben zwei Mal die Woche bestätigt wurde, sodass nicht mit Sicherheit belegt ist, ob überhaupt eine totale Darmdekontamination bei dem Großteil der Patienten

vorlag. Außerdem erfuhr die Kontrollgruppe keinerlei Prophylaxe, auch dies lässt keinen angemessenen Vergleich zu.

Spätere Studien, z.B. die von Beelen und Kollegen im Jahr 1992, nahmen die Theorie der totalen Darmdekontamination auf. Sie untersuchten retrospektiv 194 Patienten, die im Zeitraum von 1975 bis 1989 mit einer allogenen hämatopoetischen Stammzelltransplantation mit passenden Geschwisterspendern therapiert wurden [Beelen et al. 1992]. Abgesehen davon, dass sie den Einfluss der totalen Darmdekontamination im Hinblick auf das Auftreten von akuter GvHD und auf das Gesamtüberleben untersuchen wollten, analysierten sie die Verteilung der Aerobier und Anaerobier im Vergleich zum Auftreten von akuter GvHD. Dabei wurden die Patienten in eine Gruppe mit anhaltender totaler Darmdekontamination und eine Gruppe mit nicht durchgängiger totaler Darmdekontamination eingeteilt. Mit Stuhlproben, die einmal pro Woche genommen wurden, konnte gezeigt werden, dass der Erfolg der totalen Darmdekontamination bei Patienten, die keine akute GvHD oder eine akute GvHD vom Grad I hatten, signifikant höher war als bei Patienten mit einer akuten GvHD Grad II-IV. Außerdem wurde beim Blick auf die Verteilung von Aerobiern und Anaerobiern, die im Darm verblieben, deutlich, dass bei Patienten, bei denen anaerobe Bakterien noch zu finden waren, deutlich mehr akute GvHD Grad II-IV auftrat als bei Patienten, die durchgängig von anaeroben Bakterien dekontaminiert waren.

Es gab wiederum jedoch keine signifikante Korrelation zwischen dem Fehlen an durchgängiger Dekontamination von Aerobiern und dem Auftreten von akuter GvHD Grad II-IV.

Deswegen schlossen Beelen und Kollegen eine prospektive, randomisierte Studie an, um weiter zu untersuchen, ob ihre ersten Ergebnisse, dass vor allem Anaerobier die Chance erhöhen können, eine GvHD Grad II-IV zu entwickeln, bestätigt werden können [Beelen et al. 1999]. Dazu teilten sie 134 Patienten in zwei Gruppen ein. Die eine Gruppe erhielt nur Ciprofloxacin als Darmdekontamination, während die andere Gruppe sowohl Ciprofloxacin als auch Metronidazol, ein Antibiotikum, das viele Anaerobier abdeckt, erhielt. Und wie angenommen war die Wahrscheinlichkeit, eine akute GvHD Grad II-IV zu entwickeln, signifikant höher in der Gruppe, die nur Ciprofloxacin erhielt. Dies impliziert, dass die Unterdrückung der Anaerobier, die kultiviert werden können, die Wahrscheinlichkeit der Entwicklung einer akuten GvHD Grad II-IV senken kann.

Das Problem all dieser Studien, die die Auswirkung von Darmdekontamination zur Vermeidung von akuter GvHD einschätzen wollen, ist die insgesamt geringe Anzahl an

klinischen Studien bisher, außerdem das Fehlen von randomisierten, kontrollierten Studien mit einer Kontrollgruppe, die absolut keine Darmdekontamination erhält, dann die uneinheitliche Antibiotikabehandlung und zuletzt auch die Einschränkung bei der Suche nach verbliebenen Bakterien im Darm, die allein durch Stuhlproben und Kulturen aus diesen erfolgte. Die Methoden zu der Zeit dieser Studien, die Zeit vor den Sequenziermethoden der nächsten Generation, waren abhängig von der Möglichkeit, die Bakterien zu züchten. Bakterien, die sehr schwer zu züchten sind, konnten nicht entdeckt werden. Somit bleibt unklar, ob der Darm absolut keimfrei war, wenn es die damaligen Untersuchungen so ergaben und welche Art von Bakterien eventuell den Darm noch besiedelte.

In den letzten Jahren konnte die Analyse eines großen Teils der Darmflora jedoch durch die Entwicklung fortgeschrittener molekularer Technologien wie die PCR-DGGE (Polymerase-Kettenreaktion-Denaturierungsgradientengelelektrophorese) oder die 16rRNA-Sequenzierung und die Metagenom-Sequenzierung, die zu den Sequenzierungen der nächsten Generation gehören, erleichtert werden.

2014 entdeckten Taur und Kollegen, indem sie sich die 16rRNA-Sequenzierung zunutze machten, eine Korrelation zwischen einer hohen Diversität des intestinalen Mikrobioms und einem signifikant höheren Gesamtüberleben und einer signifikant niedrigeren Transplantations-abhängigen Mortalität im Vergleich zu einer niedrigen intestinalen bakteriellen Diversität [Taur et al. 2014]. Außerdem zeigte sich in der Gruppe mit der geringen Vielfalt an Darmflora nicht nur ein signifikant schlechteres Outcome, sondern auch ein erhöhtes Auftreten an Enterokokken. Allerdings gab es hinsichtlich der Darmdekontaminationsstrategien keine Unterschiede zwischen den Patienten, lediglich im Nachhinein wurden die Patienten in drei Gruppen betrachtet, eingeteilt in hohe, mittlere und niedrige Diversität, je nach Spektrum der noch vorhandenen Darmbakterien. Somit kann hier kein Zusammenhang zwischen bestimmten Antibiotika und der Diversität der Darmflora hergestellt werden.

Dennoch wurde der Gedanke weiterverfolgt, dass das Outcome durch Veränderung der prophylaktischen Darmdekontamination beeinflusst werden könnte, wenn diese Prophylaxe zu einer höheren oder gleichbleibenden Diversität im Vergleich zu vor der allo HSCT führen würde.

Im Dr. Mildred-Scheel-Haus Kiel, der Sektion für Stammzell- und Immuntherapie, wurde diese Idee ebenfalls aufgegriffen. Bis 2015 galt Colistin in Kombination mit Ciprofloxacin bei der Darmdekontamination vor allo HSCT über mehr als zehn Jahre als standardisiertes Vorgehen, als sogenanntes Standard Operating Procedure (Standardvorgehensweise, SOP). Nach einer Häufung von Clostridioides-difficile-Infektionen (CDI) kam verstärkt der Gedanke auf, dass die starke Dekontamination des Darms mit Beseitigung eines Großteils der Bakterien für Darminfektionen wie die CDI förderlich sein und dass eine Veränderung der Darmdekontamination zur Senkung der CDI beitragen könnte. Unter dieser Annahme wurde 2015 der Versuch gewagt, den Wechsel vorzunehmen und zukünftig statt Colistin und Ciprofloxacin nur Rifaximin als Prophylaxe anzuwenden.

#### **1.4.1 Colistin**

Colistin ist ein Polypeptid-Antibiotikum aus der Gruppe der Polymyxine, das von einigen Bakterienstämmen der Paenibacillus polmyxa gebildet wird und seit 1959 im medizinischen Gebrauch ist. Es wirkt gegen die meisten gram-negativen Bakterien bakterizid, indem es mit der äußeren Membran und der Zytoplasmamembran der Bakterien interagiert. Colistin wird renal eliminiert [Nation und Li 2009].

Zum Einsatz kommt es inhalativ bei Mukoviszidose-Patienten mit Pseudomonas aeruginosas-Infektionen, intravenös bei Infektionen mit multiresistenten Acinetobacter baumannii und als Reserveantibiotikum bei MRGN4-Resistenzen. Da es außerdem kaum im Magen-Darm-Trakt resorbiert wird, kann es oral appliziert zur Darmdekontamination genutzt werden, was man sich bei der allogenen Stammzelltransplantation als Prophylaxe vor Magen-Darm-Infektionen zu Nutze gemacht hat.

Aufgrund der vielen Nebenwirkungen bei intravenöser Gabe, wie zum Beispiel Asthmaanfall oder Nephro- und Neurotoxizität, kommt es heutzutage jedoch nur noch selten zum Einsatz. Es werden außerdem immer häufiger Resistenzen beschrieben, die durch das MCR-1-Gen ausgelöst werden [Nation und Li 2009].

### **1.4.2 Ciprofloxacin**

Ciprofloxacin ist ein synthetisch hergestelltes Antibiotikum aus der Gruppe II der Fluorchinolone, das ein breites Wirkspektrum, vor allem gegen gramnegative Bakterien, hat. Es wirkt durch Hemmung der DNA-Replikation der Bakterien und deren Zellteilung und ist somit bakterizid.

Applikationsformen können oral, intravenös sowie topisch, z.B. als Augen- oder Ohrentropfen, sein.

Eingesetzt wird Ciprofloxacin vor allem bei gastrointestinalen Infektionen und bei Verdacht auf Infektionen mit *Pseudomonas aeruginosa*, aber auch Atemwegs-, Gallenwegsinfektionen und bei Peritonitis oder als Reserveantibiotikum bei Harnwegsinfektionen, die von Darmbakterien oder *Pseudomonas aeruginosa* ausgelöst wurden.

Bei der allogenen Stammzelltransplantation wird Ciprofloxacin als Teil einer Prophylaxe vor Darminfektionen angewendet, meist in Kombination mit einem anderen Antibiotikum, wie z.B. Colistin oder Metronidazol, um ein möglichst breites Spektrum an Bakterien abzudecken und vor einer Kontamination mit schädlichen Bakterien zu schützen.

Die häufigsten Nebenwirkungen sind die erhöhte Gefahr der Tendinitis und der Sehnenruptur sowie Übelkeit, Diarrhoe, abnorme Leberwerte, Erbrechen und Flush [Davis et al. 1996].

### **1.4.3 Rifaximin**

Rifaximin ist ein Breitbandantibiotikum, das bakterizid durch Hemmung der Transkription durch Interaktion mit der beta-Untereinheit der RNA-Polymerase von Bakterien gegen die meisten grampositiven und gramnegativen Keime wirkt. Es ist oral verfügbar und wird im Magen-Darm-Trakt zu unter ein Prozent resorbiert, sodass es bei vielen verschiedenen gastrointestinalen Infektionen zum Einsatz kommt [Scarpignato und Pelosini 2005].

Dadurch, dass es größtenteils im Gastrointestinaltrakt verbleibt, sind die Nebenwirkungen sehr niedrig und liegen in manchen Studien auf dem Niveau von Placebo-Medikamenten [Müller-Löbnitz 2011].

In Deutschland zugelassene Indikationen für Rifaximin sind dementsprechend auf den Magen-Darm-Trakt bezogen, z. B. bei Reisediarrhöe, ausgelöst durch nicht-invasive enteropathogene Bakterien, und zur Prophylaxe und Therapie der hepatischen Enzephalopathie. International wird es auch für die Divertikulitis, das Reizdarmsyndrom und bakterielle Darminfektionen, unter anderem die CDI, eingesetzt [Weber et al. 2016, Scarpignato und Pelosini 2005].

Da Rifaximin die Gesamtzusammensetzung der Darmflora trotz breitem Wirkungsspektrum kaum beeinflusst [Maccaferri et al. 2010], ist es seit einigen Jahren als selektive Darmdekontaminationsstrategie bei der allo HSCT in Diskussion.

## 1.5 Zielsetzung

In der vorliegenden Arbeit soll der Unterschied unterschiedlicher Strategien der Darmdekontamination nach allogener hämatopoetischer Stammzelltransplantation herausgearbeitet werden. Hierfür wurde das Patientenkollektiv in zwei Gruppen betrachtet. Eine Gruppe, die mit Ciprofloxacin und/oder Colistin behandelt wurde, und eine, die Rifaximin als Darmdekontaminationsstrategie erhielten.

Rifaximin wird mit der Idee eingesetzt, dass es darunter zu weniger Infektionen, allen voran CDI, kommen könnte. Die Hoffnung war zudem, die GvHD-Rate zu senken.

Dabei spielt der Gedanke eine Rolle, dass mittlerweile davon ausgegangen wird, dass das Mikrobiom bei der Entstehung von Infektionen und der GvHD eine große Rolle spielt und dass Rifaximin die natürliche intestinale Mikrobiota nicht in dem Maße aus dem Gleichgewicht bringt, wie es bei Ciprofloxacin und Colistin geschieht.

Die Arbeit soll daher zum einen die Hypothese untersuchen, ob es durch den Wechsel von Colistin/Ciprofloxacin zu Rifaximin durch verringerte Dysbalance der Darmflora zu weniger CDI kommt, aber sie soll auch einen Überblick darüber geben, ob ein solcher Wechsel, der deutlich weniger bakterielle Prophylaxe für den Patienten bietet, im Vergleich zu einem ähnlichen Outcome, einer ähnlichen Rate an GvHD, Mukositis, Sepsis und Rezidiven führt wie die deutlich umfassendere Darmdekontamination mit Colistin/Ciprofloxacin.

## 2 Material und Methoden

### 2.1 Patientenkollektiv

Die retrospektiv erfassten Daten umfassen ein Kollektiv von 133 erwachsenen Patienten, die zwischen dem 06. Februar 2013 und dem 02. Juni 2016 im Mildred-Scheel-Haus des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein eine Behandlung mit allogener hämatopoetischer Stammzelltransplantation erhielten. Die Daten wurden von Beginn der allo HSCT des jeweiligen Patienten bis zu einem gemeinsamen Endpunkt, dem 08.09.2020, gesammelt.

Das Alter der Patienten reichte zum Zeitpunkt der allo HSCT von 18 bis 76 Jahren (Mittelwert  $55,3 \pm 13,2$  Jahre, Median 59 Jahre; hier und im Folgenden sind alle statistischen Werte abgesehen vom p-Wert der Übersichtlichkeit halber auf eine Nachkommastelle gerundet).

58 der 133 Patienten (43,6 %) waren weiblich, 75 (56,4 %) männlich.

Tabelle 1: Allgemeine Patientencharakteristika

Charakteristika	Gesamtes Patientenkollektiv
<b>Medianes Alter</b>	59 Jahre
<b>Geschlecht</b>	
weiblich	58 / 133
männlich	75 / 133

Quelle: Eigene Darstellung

Alle Patienten befanden sich während des gesamten stationären Aufenthalts, das heißt während der Konditionierung und auch der allo HSCT, in einer Einzelzimmerisolation mit HEPA (High Efficiency Particulate Air Filter, Filter mit hoher Wirksamkeit gegen Teilchen)-gefilterter Luftzufuhr und bis zum Ende der Neutropenie in Umkehrisolation. Zu Beginn der Konditionierungstherapie erfolgte abgesehen von der genannten antibakteriellen Prophylaxe entsprechend dem hausinternen Standard eine antimykotische Prophylaxe mit Fluconazol per os, eine antivirale Prophylaxe mit Aciclovir per os und eine Prophylaxe zur Vermeidung einer *Pneumocystis jirovecii*-Pneumonie mit Cotrimoxazol (Sulfamethoxazol und Trimethoprim) per os.

## 2.2 Statistische Verfahren

Mittels Excel 2010 erfolgte tabellarisch die Datenerfassung von Patientencharakteristika, infektiologischen Daten und allen notwendigen Parametern.

Bei der Auswertung wurden deskriptive, analytische sowie graphische Darstellungen berücksichtigt.

Die deskriptiven Daten wurden durch absolute und relative Häufigkeiten, dem arithmetischem Mittelwert, der Standardabweichung und dem Median erfasst.

Zur Testung der Gleichheit der Mittelwerte des Alters zwischen den beiden Gruppen wurde bei Unabhängigkeit der Daten beider Gruppen untereinander sowie nicht vorhandener Normalverteilung der Mann-Whitney-U-Test angewandt. Die vergleichenden Analysen bezüglich Häufigkeiten erfolgten mit dem Chi-Quadrat-Test entweder mit oder ohne Yates-Korrektur oder mit dem Exakten Fisher-Test, abhängig von der Größe der entsprechenden Daten. Sobald eine der zu vergleichenden Häufigkeiten kleiner als fünf war, wurde der Fisher-Test, bei mindestens einer Häufigkeit zwischen fünf und kleiner gleich zehn der Chi-Quadrat-Test mit Yates-Korrektur und bei allseits Werten über zehn der Chi-Quadrat-Test ohne Yates-Korrektur angewandt. Bei allen verwendeten Testverfahren wurde ein  $p < 0,05$  (zweiseitig) als statistisch signifikant definiert und ein 95 %-Konfidenzintervall angegeben.

Das Überleben wurde nach sechs Monaten und einem Jahr bestimmt und zwischen den Gruppen mit unterschiedlicher Darmdekontaminationsstrategie mit Hilfe des Chi-Quadrat-Tests wie oben beschrieben verglichen.

## **3 Ergebnisse**

### **3.1 Patientenkollektiv**

Insgesamt wurden retrospektiv 133 Patienten in die Studie miteingeschlossen, die zwischen dem 06. Februar 2013 und dem 02. Juni 2016 im Dr. Mildred-Scheel-Haus des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein in Kiel eine Behandlung mit allogener hämatopoetischer Stammzelltransplantation erhielten. Für die vergleichende Untersuchung der Darmdekontaminationsstrategien ergaben sich in der Kohorte zwei Gruppen: 60 der 133 Patienten (45,1 %) erhielten noch die klassische Darmdekontaminationsstrategie mit Colistin und/oder Ciprofloxacin. Die anderen 73 Patienten (54,9 %) aus dem Kollektiv wurden unkonventionell mit Rifaximin, davon 14 Patienten in Kombination mit Ciprofloxacin, behandelt. Diese 14 Patienten wurden nachfolgend als Beispiel einmalig beim Vergleich des Auftretens von aGvHD der Gruppe der konventionellen Darmdekontamination zugeteilt, um eine eventuell vorhandene Abweichung unter Rifaximin zusammen mit Ciprofloxacin von den Patienten nur unter Rifaximin zu überprüfen. Bei dem Vergleich der aGvHD zwischen den beiden Gruppen bestehen somit zwei Auswertungen, im zweiten Fall sind der Gruppe der klassischen Darmdekontamination 74 Patienten und der Gruppe der unkonventionellen Darmdekontamination 59 Patienten zugeordnet.

#### **3.1.1 Alter und Geschlecht**

Das Alter der Patienten, die mit der klassischen Darmdekontamination, also mit Colistin und/oder Ciprofloxacin behandelt wurden, reichte zum Zeitpunkt der allo HSCT von 18 bis 73 Jahren (Mittelwert  $55,5 \pm 11,6$  Jahre, Median 58 Jahre), das Alter der Patienten, die mit der unkonventionellen Darmdekontamination, also mit Rifaximin behandelt wurden, lag zwischen 20 und 76 Jahren (Mittelwert  $55 \pm 14,6$  Jahre, Median 60 Jahre).

In der Gruppe der klassischen Darmdekontamination waren 26 der 60 Patienten (43,3 %) weiblich, 34 (56,7 %) männlich. In der Gruppe der unkonventionellen Darmdekontamination waren 32 der 73 Patienten (43,8 %) weiblich, 41 (56,2 %) männlich.

### 3.1.2 Grunderkrankung

Die allo HSCT wurde bei 130 der 133 Patienten der Studie aufgrund einer malignen hämatologischen Erkrankung durchgeführt, bei drei der 133 Patienten aufgrund einer aplastischen Anämie. Die Gruppe der klassischen Darmdekontamination mit 60 Patienten umfasste 23 Patienten mit Akuter Myeloischer Leukämie (AML), zwei mit Akuter Lymphatischer Leukämie (ALL), drei mit Chronisch Lymphatischer Leukämie (CLL), sieben mit Multiplem Myelom (MM), sieben mit Non-Hodgkin-Lymphom (NHL), zehn mit Myelodysplastischen Syndrom (MDS), fünf mit Myeloproliferativen Syndrom (MPS), einen mit Chronisch Myelomonozytärer Leukämie (CMML) und zwei mit aplastischer Anämie.

In der Gruppe der 73 Patienten mit unkonventioneller Darmdekontamination litten 33 Patienten unter einer AML, acht unter einer ALL, neun an einem MM, sechs an einem NHL, elf an einem MDS, drei an einem MPS, zwei an einer CMML und einer an einer aplastischen Anämie.

Die Tabelle 2 stellt eine Übersicht zur Häufigkeitsverteilung der Krankheitsentitäten dar.

Tabelle 2: Grunderkrankungen vor allo HSCT

Krankheitsentität	Häufigkeit bei klassischer Darmdekontamination (n = 60)	Häufigkeit bei unkonventioneller Darmdekontamination (n = 73)	P-Wert
<b>Akute myeloische Leukämie</b>	23	33	0,42
<b>Akute lymphatische Leukämie</b>	2	8	0,11
<b>Chronisch lymphatische Leukämie</b>	3	0	0,09
<b>Multiples Myelom</b>	7	9	1
<b>Non-Hodgkin-Lymphom</b>	7	6	0,71
<b>Myelodysplastisches Syndrom</b>	10	11	0,99
<b>Myeloproliferatives Syndrom</b>	5	3	0,47
<b>Chronisch myelomonozytäre Leukämie</b>	1	2	1
<b>Aplastische Anämie</b>	2	1	0,59

Aufgelistet in den jeweiligen Patientenkollektiven zum Vergleich der Häufigkeitsverteilung der Krankheitsentitäten (Quelle: Eigene Darstellung).

### **3.1.3 Stammzellquelle und Stammzelltransplantation**

In der Gruppe der klassischen Darmdekontamination erhielt jeder der 60 Patienten periphere Stammzellen (PBSZ), in der Gruppe der unkonventionellen Darmdekontamination erhielten drei der 73 Patienten eine Knochenmarktransplantation (BMT, Bone Marrow Transplantation), die anderen 70 ebenfalls PBSZ.

Zehn der 60 Patienten mit klassischer Darmdekontamination erhielten Stammzellen eines Familienspenders, 50 Patienten Stammzellen eines unverwandten Spenders. In 49 Fällen konnte in dieser Gruppe ein HLA-identischer Spender gefunden werden, elf Patienten wurden HLA-differente Stammzellen transplantiert.

In der Gruppe der unkonventionellen Darmdekontamination erhielten sechs Patienten Stammzellen eines Familienspenders, 67 Patienten Stammzellen eines unverwandten Spenders. HLA-identische Spender wurden hier bei 56 Patienten gefunden, bei 17 Patienten kamen HLA-differente Stammzellen zum Einsatz.

Die Auswahl der Spender erfolgte entsprechend den Kriterien einer klinikinternen SOP.

42 der 60 Patienten (70 %) in der Gruppe der klassischen Darmdekontamination erhielten zudem zum ersten Mal eine allo HSCT, für neun der 60 Patienten (15 %) war es die zweite allo HSCT, für 4 Patienten (6,7 %) die dritte allo HSCT und für die übrigen vier der 60 Patienten (6,7 %) die vierte allo HSCT. In der Gruppe der unkonventionellen Darmdekontamination erhielten 54 der 73 Patienten (74 %) die erste allo HSCT, zehn Patienten (13,7 %) erhielten die zweite allo HSCT, sechs Patienten (8,2 %) zum dritten Mal eine allo HSCT und drei der 73 Patienten (4,1 %) die vierte allo HSCT.

Wichtige Transplantationscharakteristika sind in Tabelle 3 zusammengefasst.

Tabelle 3: Transplantationscharakteristika

Charakteristika	Klassische Darmdekontamination (n = 60)	Unkonventionelle Darmdekontamination (n = 73)	P-Wert
<b>Mittleres Alter</b>	55,5 Jahre	55 Jahre	0,68
<b>Stammzellquelle</b>			0,25
Peripheres Blut	60	70	
Knochenmark	0	3	
<b>Spender</b>			0,22
Verwandt	10	6	
Unverwandt	50	67	
<b>HLA-Status</b>			0,49
HLA-identisch	49	56	
HLA-different	11	17	
<b>Konditionierung</b>			0,38
Reduzierte Intensität	59	69	
Hochdosiskonditionierung	1	4	

Aufgelistet in den jeweiligen Patientenkollektiven zum Vergleich (Quelle: Eigene Darstellung).  
Abkürzungen: HLA = Humane Leukozyten Antigene.

### 3.1.4 Erkrankungsstatus vor der Stammzelltransplantation

Vor einer allo HSCT wird jeder Patient hinsichtlich seiner malignen Erkrankung beurteilt.

In der Gruppe der klassischen Darmdekontamination waren 21 der 60 Patienten (35 %) in kompletter Remission (CR) vor der allo HSCT, sechs (10 %) in partieller Remission (PR), zwei (3,3 %) in sehr guter partieller Remission (vgPR), 19 (31,7 %) im Rezidiv oder Progress, sechs (10 %) waren bisher unbehandelt, ein Patient (1,7 %) war im Status des Transplantatversagens, drei (5 %) waren primär refraktär, ein Patient (1,7 %) war im stabilen Status und ein Patient (1,7 %) hatte eine geringe Antwort auf die Vorbehandlung (MR).

In der Gruppe der unkonventionellen Darmdekontamination hatten 39 der 73 Patienten (53,4 %) den Status der CR, neun (12,3 %) den Status einer PR, vier (5,5 %) waren in vgPR, sieben (9,6 %) im Rezidiv oder Progress, zwei (2,7 %) unbehandelt, einer (1,4 %) im Transplantatversagen, vier (5,5 %) im primär refraktären Status und sieben (9,6 %) der 73 Patienten stabil. Es konnte eine statistische Signifikanz bezüglich der Häufigkeit des Status einer kompletten Remission sowie des Status eines Rezidivs/Progresses vor allo HSCT zwischen den beiden Gruppen festgestellt werden.

Die Tabelle 4 fasst die Status vor der allo HSCT zusammen.

Tabelle 4: Tumorstatus vor der allo HSCT

Status vor der allo HSCT	Häufigkeit bei klassischer Darmdekontamination (n = 60)	Häufigkeit bei unkonventioneller Darmdekontamination (n = 73)	P-Wert
CR	21	39	0,03*
PR	6	9	0,79
vgPR	2	4	0,69
Rezidiv & Progress	19	7	0,003*
Unbehandelt	6	2	0,14
Transplantatversagen	1	1	1
Primär refraktär	3	4	1
Stabil	1	7	0,07
MR	1	0	0,45

Aufgelistet in den jeweiligen Patientenkollektiven zum Vergleich (Quelle: Eigene Darstellung).

Mit \* markierte Werte sprechen für eine Signifikanz nach der im Vorhinein festgelegten Definition.

Abkürzungen: CR = kompletter Remission, PR = partieller Remission (PR), vgPR = sehr guter partieller Remission, MR = geringe Antwort auf die Vorbehandlung.

### 3.1.5 CMV-Status vor der Stammzelltransplantation

Vor jeder allo HSCT wurde sowohl beim Patienten als auch beim Spender der CMV-Status erhoben. In der Gruppe der klassischen Darmdekontamination war bei 19 der insgesamt 60 (31,7 %) Patienten sowohl der eigene Status als auch der des Spenders vor der allo HSCT seropositiv. Bei 15 Patienten (25 %) war bei eigener Seropositivität der Spender negativ, bei 19 Patienten (31,7 %) waren sie selbst seronegativ als auch der Spender und sechs Empfänger (10 %) waren seronegativ, während der Spender seropositiv war. Bei einem der 60 Patienten war sowohl der eigene Status als auch der des Spenders unbekannt.

In der Gruppe der unkonventionellen Darmdekontamination hatten 37 von insgesamt 73 (50,7 %) Patienten die Kombination, das sowohl der Patient selbst als auch der Spender Seropositivität vor der allo HSCT vorwies. Hier besteht ein signifikanter Unterschied zu der klassischen Darmdekontamination.

Bei 14 Patienten der innovativen Darmdekontamination (19,2 %) bestand die Kombination aus seropositivem Empfänger mit seronegativem Spender. Bei 18 Patienten (24,7 %) waren vor der allo HSCT sowohl Empfänger als auch Spender seronegativ und bei drei Empfängern (4,1 %) war bei eigener Seronegativität der Spender positiv. Bei einem der 73 Patienten war sowohl

der eigene Status als auch der des Spenders unbekannt. Tabelle 5 fasst die Angaben über den Status vor allo HSCT zusammen.

Tabelle 5: CMV-Status von Empfänger und Spender vor der allo HSCT

Kombinationen CMV-Status	Klassische Darmdekontamination (n = 59)	Unkonventionelle Darmdekontamination (n = 72)	P-Wert
<b>Niedriges Risiko: Empfänger negativ – Spender negativ</b>	19	18	0,37
<b>Intermediäres Risiko: Empfänger positiv – Spender positiv</b>	19	37	0,03*
<b>Intermediäres Risiko: Empfänger negativ – Spender positiv</b>	6	3	0,3
<b>Hohes Risiko: Empfänger positiv – Spender negativ</b>	15	14	0,42

Aufgelistet in den jeweiligen Patientenkollektiven zum Vergleich (Quelle: Eigene Darstellung).

Mit \* markierte Werte sprechen für eine Signifikanz nach der im Vorhinein festgelegten Definition.

### 3.1.6 Konditionierungsregime

Die Konditionierungstherapie in Vorbereitung auf die allo HSCT lässt sich einteilen in eine klassische myeloablative und eine dosisreduzierte Therapie. Einer der 60 Patienten (1,7 %) mit klassischer Darmdekontamination erhielt eine klassische myeloablative Therapie, die anderen 59 Patienten (98,3 %) wurden mit einer dosisreduzierten Therapie konditioniert. In der Gruppe der unkonventionellen Darmdekontamination bekamen vier der 73 Patienten (5,5 %) eine klassische myeloablative Therapie und 69 Patienten (94,5 %) die dosisreduzierte Therapie.

Tabelle 6: Konditionierungsregime

Konditionierungsregime	Klassische Darmdekontamination (n = 60)	Unkonventionelle Darmdekontamination (n = 73)	P-Wert
<b>Klassische myeloablative Konditionierung</b>	1	4	0,38
<b>Dosisreduziert (RIC)</b>	59	69	0,38

Aufgelistet in den jeweiligen Patientenkollektiven zum Vergleich (Quelle: Eigene Darstellung).

Sowohl in Hinsicht auf die Stammzellquelle als auch bei Blick auf den Spender (Alter, Geschlecht, Grunderkrankung), den HLA-Status und das Konditionierungsregime wurde in den Unterkapiteln deutlich, dass es zwischen der Gruppe der klassischen und der Gruppe der unkonventionellen Darmdekontamination bis auf eine Ausnahme einen nicht signifikanten Unterschied gab. Dies macht die weiteren Datenauswertungen vergleichbar zwischen den Gruppen. Einen signifikanten Unterschied, der aber für die Fragestellung unerheblich sein dürfte, zeigte sich bei Betrachtung des Status vor der allo HSCT im Vergleich zwischen den Gruppen. In der Gruppe mit der konventionellen Darmdekontamination sind deutlich mehr Patienten vor Beginn der allo HSCT im Status Rezidiv oder Progress. Dagegen befinden sich in der Gruppe der unkonventionellen Darmdekontamination signifikant mehr Patienten in kompletter Remission vor der allo HSCT.

### **3.1.7 Strategien der Darmdekontamination**

Die 133 für diese Studie erfassten Patienten wurden in zwei Gruppen betrachtet, je nach antibakterieller Prophylaxe. In die erste Gruppe wurden all jene aufgenommen, die als Darmdekontaminationsstrategie entweder Colistin und Ciprofloxacin in Kombination, Colistin allein oder Ciprofloxacin allein erhielten. Dies waren insgesamt 60 der 133 Patienten (45,1 %). 51 der 60 Patienten (85 %) wurden mit Colistin und Ciprofloxacin behandelt, drei Patienten (5 %) nur mit Colistin und sechs Patienten (10 %) allein mit Ciprofloxacin.

In die zweite Gruppe wurden alle eingeteilt, die mit Rifaximin allein oder teilweise noch in Kombination mit Ciprofloxacin behandelt wurden, kumulativ 73 Patienten (54,9 %). 59 dieser insgesamt 73 Patienten (80,8 %) erhielten Rifaximin allein, 14 Patienten (19,2 %) erhielten Rifaximin in Kombination mit Ciprofloxacin.

Diese antibakterielle Prophylaxe begann mit der Konditionierungstherapie und wurde bei Erreichen einer stabilen Hämatopoese abgesetzt.

Tabelle 7: Verteilung nach Darmdekontaminationsstrategien

Strategien der Darmdekontamination	Anzahl an Patienten (n = 133)
<b>Klassische Darmdekontamination</b>	<b>60</b>
Colistin & Ciprofloxacin	51
Colistin	3
Ciprofloxacin	6
<b>Unkonventionelle Darmdekontamination</b>	<b>73</b>
Rifaximin & Ciprofloxacin	14
Rifaximin	59

Quelle: Eigene Darstellung.

Im Mittel wurden die Patienten 15,3 Tage ( $\pm 2,1$  Tage) mit Colistin behandelt bei einem Median von 14,5 Tage. Bei Behandlung mit Ciprofloxacin waren es im Mittel 19,7 Tage ( $\pm 2,4$  Tage), der Median beträgt 18 Tage. Der Mittelwert bei Behandlung mit Rifaximin beträgt 29,5 Tage ( $\pm 2,6$  Tage), der Median 27,5 Tage.

### 3.2 Mukositis

Eine Mukositis entwickelten während des Krankenhausaufenthalts im Rahmen der allo HSCT 30 der 60 Patienten mit klassischer Darmdekontamination (50 %). Gemäß der Einteilung nach Seegenschmiedt [Seegenschmiedt et al. 1993] lag bei 16 Patienten (26,7 %) eine Mukositis Grad I vor, bei neun Patienten (15 %) Grad II und bei fünf Patienten (8,3 %) Grad III.

Bei 38 der 73 Patienten mit unkonventioneller Darmdekontaminationsstrategie (52,1 %) konnte eine Mukositis festgestellt werden. Bei 12 Patienten (16,4 %) wurde eine Mukositis Grad I diagnostiziert, bei zehn Patienten (13,7 %) Grad II, bei zehn Patienten (13,7 %) Grad III und bei sechs Patienten (8,2 %) Grad IV.

Somit entwickelten in beiden Gruppen etwa gleich viele Patienten eine Mukositis, allerdings entwickelten signifikant mehr Patienten mit unkonventioneller Darmdekontamination eine Mukositis Grad IV ( $p = 0,03$ ), während in der Gruppe der klassischen Darmdekontamination mehr Patienten nur eine leichte Mukositis entwickelten.

Tabelle 8: Auftreten von Mukositis

Ereignis	Klassische Darmdekontamination (n = 60)	Unkonventionelle Darmdekontamination (n = 73)	P-Wert
<b>Mukositis</b>	<b>30</b>	<b>38</b>	<b>0,81</b>
Grad I	16	12	0,15
Grad II	9	10	1
Grad III	5	10	0,49
Grad IV	0	6	0,03*

Aufgelistet in den jeweiligen Patientenkollektiven zum Vergleich (Quelle: Eigene Darstellung).

Mit \* markierte Werte sprechen für eine Signifikanz nach der im Vorhinein festgelegten Definition.

### 3.3 Infektionen

#### 3.3.1 Fieber in Neutropenie

Die Körpertemperatur wurde bei jedem Patienten während des Krankenhausaufenthalts mindestens einmal täglich gemessen. Dabei zählte eine Temperatur von größer gleich 38° Celsius als Fieber.

In der Gruppe der mit der klassischen Darmdekontamination Behandelten litten insgesamt 38 der 60 Patienten (63,3 %) zeitweilig unter Fieber in Neutropenie. Im Mittel hatten diese Patienten an 3,9 Tagen Fieber ( $\pm 0,9$  Tage, Median 3 Tage).

In der Gruppe der mit der unkonventionellen Darmdekontamination Behandelten hatten 45 der 73 Patienten (61,6 %) während ihres Aufenthaltes im Rahmen der allo HSCT Fieber. Dabei trat dieses im Mittel an 4,3 Tagen ( $\pm 1,3$  Tage, Median 3 Tage) auf. In der Tabelle 9 werden diese Ergebnisse dargestellt.

Es lassen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede bei Betrachtung des Auftretens von Fieber nach der allo HSCT zwischen den beiden Gruppen feststellen.

Tabelle 9: Auftreten von Fieber

Ereignis	Klassische Darmdekontamination (n = 60)	Unkonventionelle Darmdekontamination (n = 73)	P-Wert
<b>Fieber</b>	38	45	0,84

Aufgelistet in den jeweiligen Patientenkollektiven zum Vergleich (Quelle: Eigene Darstellung).

Bei der Behandlung im Falle von Infektionen in Neutropenie wurde als Erstlinientherapie Piperacillin/Tazobactam eingesetzt, gefolgt von Meropenem und Vancomycin oder Cefpodoxim als Zweitlinientherapie. Insgesamt benötigten 48 Patienten von 58 Patienten (82,8 %) mit klassischer Darmdekontamination eine zusätzliche antibiotische Behandlung nach Erst- oder Zweitlinientherapie, zu zwei der ursprünglich 60 Patienten nach klassischer Darmdekontamination konnten keine Angaben gemacht werden. Aus der Gruppe der unkonventionellen Darmdekontaminationsstrategie war ein Patient aufgrund fehlender Daten in dieser Hinsicht nicht auswertbar, sodass 59 von 72 Patienten (81,9 %) zusätzliche Antibiotika aufgrund einer Infektion in Neutropenie erhielten. Der klinische Standard zur Nutzung systemischer antibiotischer Therapie als Erst- und Zweitlinientherapie unterschied sich nicht zwischen den beiden Gruppen.

Tabelle 10: Zusätzliche Behandlung mit Antibiotika bei Infektionen in Neutropenie

Ereignis	Häufigkeit bei klassischer Darmdekontamination (n = 58)	Häufigkeit bei unkonventioneller Darmdekontamination (n = 72)	P-Wert
<b>Antibiotika-Behandlung nach Erst- bzw. Zweitlinientherapie</b>	48	59	1

Aufgelistet in den jeweiligen Patientenkollektiven zum Vergleich (Quelle: Eigene Darstellung).

### 3.3.2 Clostridioides difficile

Bei Patienten, die nach der allo HSCT eine Diarrhoe entwickelten und bei denen klinisch der Verdacht einer CDI bestand, wurde eine Testung auf Clostridioides difficile durchgeführt.

Während des Klinik-Aufenthalts wurde dadurch in der Gruppe der klassischen Darmdekontamination bei acht von 60 Patienten (13,3 %) ein Bakteriennachweis mit Clostridioides difficile registriert, fünf dieser acht Patienten hatten zudem einen positiven Toxinnachweis. In der Gruppe der unkonventionellen Darmdekontamination wurde ein Patient (1,4 %) mit Clostridioides-difficile-Befall mit Toxin nachgewiesen. Dies führt zu einem statistisch signifikanten Unterschied ( $p = 0,01$ ) zwischen den beiden Gruppen bei Betrachtung des Bakteriennachweises plus einer Klinik passend zur CDI (s. Tabelle 11).

Tabelle 11: Auftreten des Nachweises des Clostridioides-difficile-Bakteriums

Ereignis	Klassische Darmdekontamination (n = 60)	Unkonventionelle Darmdekontamination (n = 73)	P-Wert
<b>Klinische Infektionen mit Clostridioides-difficile-Nachweis</b>	8	1	0,01*

Aufgelistet in den jeweiligen Patientenkollektiven zum Vergleich (Quelle: Eigene Darstellung).

Mit \* markierte Werte sprechen für eine Signifikanz nach der im Vorhinein festgelegten Definition.

Beim Blick auf den Toxinnachweis fehlt die Signifikanz, es besteht lediglich eine starke Tendenz zu weniger CDI bei Prophylaxe mit Rifaximin (s. Tabelle 12).

Tabelle 12: Auftreten von Clostridioides-difficile-Infektionen mit Toxinnachweis

Ereignis	Klassische Darmdekontamination (n = 60)	Unkonventionelle Darmdekontamination (n = 73)	P-Wert
<b>Infektionen mit Clostridioides difficile mit Toxinnachweis</b>	5	1	0,09

Aufgelistet in den jeweiligen Patientenkollektiven zum Vergleich (Quelle: Eigene Darstellung).

### 3.3.3 Cytomegalievirus

17 der 60 Patienten (28,3 %), die mit Colistin und/oder Ciprofloxacin behandelt wurden, hatten nach allo HSCT eine CMV-Reaktivierung. Bei neun dieser Patienten (52,9 %) waren sowohl die Patienten selbst als auch der Spender vorher seropositiv und bei acht Empfängern (47,1 %) war bei eigener Seropositivität der Spender seronegativ. In der Gruppe der Rifaximinbehandlung hatten 24 der 73 (32,9 %) Patienten eine CMV-Reaktivierung, davon waren bei 15 Patienten (62,5 %) vor der allo HSCT sowohl der Patient selbst als auch der Spender seropositiv und bei neun (37,5 %) war der Spender seropositiv und der Empfänger seronegativ. Tabelle 13 stellt die Ergebnisse dar.

Wenn der Empfänger vor der allo HSCT seronegativ ist, wird möglichst versucht, ein ebenso seronegativen Spender zu finden, da ein seropositiver Spender einen negativen Einfluss auf das Gesamtüberleben des seronegativen Empfängers hätte [Ljungmann et al. 2014].

Tabelle 13: Auftreten von CMV-Reaktivierung

Ereignis	Klassische Darmdekontamination (n = 60)	Unkonventionelle Darmdekontamination (n = 73)	P-Wert
<b>CMV-Reaktivierung</b>	17	24	0,57
Empf. pos. – Sp. pos.	9	15	0,55
Empf. pos. – Sp. neg.	8	9	1

Aufgelistet in den jeweiligen Patientenkollektiven zum Vergleich (Quelle: Eigene Darstellung).

Abkürzungen: CMV = Cytomegalievirus, Empf. = Empfänger, Sp. = Spender, pos. = positiv, neg. = negativ.

### 3.3.4 Sepsis

Eine Sepsis wurde nach zur Zeit des jeweiligen Patientenaufenthalts aktuellen Sepsis-Leitlinien, den Sepsis-2-Leitlinien, diagnostiziert [Levy et al. 2003].

Demnach entwickelten drei der 60 Patienten der Gruppe der klassischen Darmdekontamination (5 %) im Laufe ihres Krankenhausaufenthalts eine Sepsis. Bei allen drei Patienten war kein Erregernachweis möglich. Alle drei Patienten (100 %) starben an dieser Sepsis.

In der Gruppe der unkonventionellen Darmdekontamination entwickelten insgesamt neun der 73 Patienten (12,3 %) nach ihrer allo HSCT eine Sepsis. Bei drei Patienten ließ sich kein Erreger nachweisen, bei drei Patienten (33,3 %) ließen sich MRGN-3-Keime nachweisen. Es wurden keine MRGN-4, VRE oder MRSA bei den Sepsis-Patienten gefunden. Es starben zwei der neun Patienten (22,2 %) an ihrer Sepsis. Dies führt sowohl bei dem Auftreten von Sepsis als auch bei der Mortalität zu keinem signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen.

Tabelle 14: Auftreten von Sepsis

Ereignis	Klassische Darmdekontamination (n = 60)	Unkonventionelle Darmdekontamination (n = 73)	P-Wert
<b>Sepsis nach allo HSCT</b>	<b>3</b>	<b>9</b>	<b>0,22</b>
MRGN3-positiv	0	3	0,25
MRGN4-positiv	0	0	
VRE-positiv	0	0	
MRSA-positiv	0	0	
<b>Sepsis-bezogene Mortalität</b>	<b>3</b>	<b>2</b>	<b>0,66</b>

Aufgelistet in den jeweiligen Patientenkollektiven zum Vergleich (Quelle: Eigene Darstellung).

Abkürzungen: allo HSCT = allogene hämatopoetische Stammzelltransplantation, MRGN = multiresistente gramnegative Stäbchenbakterien, VRE = Vancomycin-resistente Enterokokken, MRSA = Methicillin-resistenter Staphylococcus aureus.

### 3.4 Graft-versus-Host Disease

#### 3.4.1 aGvHD

Insgesamt trat bei 68 der 133 Patienten (51,1 %) nach der allo HSCT eine aGvHD auf. Eine leichte aGvHD von Grad I erlitten 26 Patienten, 12 von 60 Patienten (20 %) aus der Gruppe der klassischen Darmdekontamination und 14 von 73 Patienten (19,2 %) aus der Gruppe der unkonventionellen Darmdekontamination.

Eine mittlere bis schwere aGvHD, Grad II-IV, entwickelten 22 von 60 Patienten (36,7 %) aus der Gruppe der klassischen Darmdekontamination und 20 von 73 Patienten (27,4 %) aus der Gruppe der unkonventionellen Darmdekontamination.

Somit entwickelten im Gesamten 34 der 60 konventionell behandelten Patienten (56,7 %) eine aGvHD sowie 34 der 73 unkonventionell behandelten Patienten (46,6 %).

Es besteht somit nur ein geringer Unterschied zwischen den beiden Gruppen, es lässt sich keine Tendenz zu mehr aGvHD in einer der Gruppen ausmachen.

Eine Tendenz zeigt sich bei der aGvHD-bezogenen Mortalität. Während in der Gruppe der klassischen Darmdekontamination drei Patienten (5 %) an ihrer aGvHD starben, verstarb in der Gruppe der unkonventionellen Darmdekontamination keiner an einer aGvHD (s. Tabelle 15).

Tabelle 15: Auftreten von aGvHD

Ereignis	Klassische Darmdekontamination (n = 60)	Unkonventionelle Darmdekontamination (n = 73)	P-Wert
<b>Akute GvHD</b>	<b>34</b>	<b>34</b>	<b>0,25</b>
Grad I	12	14	0,91
Grad II-IV	22	20	0,25
<b>Akute GvHD-bezogene Mortalität</b>	<b>3</b>	<b>0</b>	<b>0,09</b>

Aufgelistet in den jeweiligen Patientenkollektiven zum Vergleich (Quelle: Eigene Darstellung).

Abkürzungen: GvHD = Graft-versus-Host Erkrankung.

Wenn die 14 Patienten, die sowohl Rifaximin als auch Ciprofloxacin erhielten, der Gruppe der klassischen Gruppe zugeordnet werden und nicht wie in den sonstigen Auswertungen der Gruppe der unkonventionellen Darmdekontamination, dann entwickelten insgesamt 40 der nun 74 Patienten (54,1 %) aus der Gruppe der klassischen Darmdekontamination eine aGvHD,

15 davon (20,3 %) eine leichte und 25 (33,8 %) eine schwere aGvHD. In der Gruppe der unkonventionellen Darmdekontamination litten 28 der nun insgesamt 59 Patienten (47,5 %) unter einer aGvHD. Elf (18,6 %) entwickelten eine leichte, 17 (28,8 %) eine schwere aGvHD.

Tabelle 16: Auftreten von aGvHD nach anderer Gruppeneinteilung

Ereignis	Klassische Darmdekontamination (n = 74)	Unkonventionelle Darmdekontamination (n = 59)	P-Wert
<b>Akute GvHD</b>	<b>40</b>	<b>28</b>	<b>0,45</b>
Grad I	15	11	0,81
Grad II-IV	25	17	0,54
<b>Akute GvHD-bezogene Mortalität</b>	<b>3</b>	<b>0</b>	<b>0,25</b>

Aufgelistet in den jeweiligen Patientenkollektiven zum Vergleich (Quelle: Eigene Darstellung). Die 14 Patienten mit Rifaximin und Ciprofloxacin wurden hier der Gruppe der klassischen Darmdekontamination zugeordnet.

### 3.4.2 cGvHD

Bei der Auswertung der cGvHD konnten 109 Patienten in die Wertung mit eingehen, 24 Patienten waren zum Zeitpunkt einer möglichen cGvHD, definitionsgemäß also 100 Tage nach der allo HSCT, bereits verstorben bzw. waren einer langfristigen Kontrolle nicht zugänglich (lost of follow-up). Von diesen 109 Patienten entwickelten 26 Patienten (23,9 %) eine cGvHD. Eine milde cGvHD entwickelten neun Patienten, vier von 52 Patienten (7,7 %) aus der Gruppe der klassischen Darmdekontamination und fünf von 57 Patienten (8,77 %) aus der Gruppe der unkonventionellen Darmdekontamination. Eine moderate cGvHD wurde bei keinem Patienten aus einer der beiden Gruppen diagnostiziert. Unter einer schweren cGvHD litten sieben der 52 Patienten (13,5 %) aus der Gruppe der klassischen Darmdekontamination und zehn der 57 Patienten (17,54 %) aus der Gruppe der konventionellen Darmdekontamination. Somit entwickelten insgesamt elf der 52 Patienten (21,2 %) aus der Gruppe der mit Colistin/Ciprofloxacin behandelten und insgesamt 15 von 57 Patienten (26,3 %) aus der Gruppe der mit Rifaximin behandelten eine cGvHD. Sowohl bei der milden als auch bei der schweren Form der cGvHD lässt sich keine deutliche Tendenz zu mehr cGvHD in einer Gruppe ausmachen.

Aufgrund der cGvHD verstarb ein Patient der mit Ciprofloxacin/Colistin-Behandelten (1,9 %) und fünf der mit Rifaximin-Behandelten (8,8 %), sodass auch hier keine Tendenz zu einer höheren Mortalität in einer der Gruppen besteht.

Tabelle 17: Auftreten von cGvHD

Ereignis	Klassische Darmdekontamination (n = 52)	Unkonventionelle Darmdekontamination (n = 57)	P-Wert
<b>Chronische GvHD</b>	<b>11</b>	<b>15</b>	<b>0,53</b>
Mild	4	5	1
Moderat	0	0	1
Schwer	7	10	0,75
<b>Chronische GvHD-bezogene Mortalität</b>	<b>1</b>	<b>5</b>	<b>0,21</b>

Aufgelistet in den jeweiligen Patientenkollektiven zum Vergleich (Quelle: Eigene Darstellung).  
Abkürzungen: GvHD = Graft-versus-Host Erkrankung.

### 3.4.3 Akute und chronische Darm-GvHD

Eine Darm-GvHD entwickelten 13 Patienten (21,7 %) aus der Gruppe der klassischen Darmdekontamination, darunter 12 (92,3 %) mit aGvHD und einer (7,7 %) mit cGvHD des Darms.

Zehn der 73 Patienten (13,7 %) mit unkonventioneller Darmdekontamination litten an einer Darm-GvHD, darunter vier (40 %) mit aGvHD und sechs (60 %) mit zuerst aGvHD und dann sich daraus entwickelnder cGvHD.

Es bestehen somit keine signifikanten Unterschiede und auch keine Tendenz zu weniger Darm-GvHD unter Behandlung einer der beiden Darmdekontaminationsstrategien.

Tabelle 18: Auftreten von intestinaler GvHD

Ereignis	Klassische Darmdekontamination (n = 60)	Unkonventionelle Darmdekontamination (n = 73)	P-Wert
<b>Intestinale GvHD</b>	<b>13</b>	<b>10</b>	<b>0,33</b>

Aufgelistet in den jeweiligen Patientenkollektiven zum Vergleich (Quelle: Eigene Darstellung).  
Abkürzungen: GvHD = Graft-versus-Host Erkrankung.

### 3.5 Rezidive

Bis zum Ende der Beobachtungszeit trat bei 57 der insgesamt 133 in die Studie eingeschlossenen Patienten (42,9 %) ein Rezidiv der malignen hämatopoetischen Grunderkrankung auf. Darunter waren 25 der 60 Patienten (41,7 %) aus der Gruppe der klassischen Darmdekontamination und 32 von 73 Patienten (43,8 %) aus der Gruppe der unkonventionellen Darmdekontamination. Dies zeigt im Zeitrahmen der Studie keine signifikanten Unterschiede und auch keine Tendenz zu weniger Rezidiven in einer der beiden Gruppen.

Tabelle 19: Auftreten von Rezidiven

Ereignis	Klassische Darmdekontamination (n = 60)	Unkonventionelle Darmdekontamination (n = 73)	P-Wert
<b>Rezidiv</b>	25	32	0,8

Aufgelistet in den jeweiligen Patientenkollektiven zum Vergleich (Quelle: Eigene Darstellung).

### **3.6 Sechs-Monats- und Ein-Jahres-Mortalität**

Im Zeitraum des ersten halben Jahres nach allogener Stammzelltransplantation, hier gerechnet mit 182,5 Tagen, waren insgesamt 37 Patienten (27,8 %) verstorben, 13 Patienten (21,7 %) nach Behandlung mit klassischer Darmdekontamination und 24 Patienten (32,9 %) nach unkonventioneller Darmdekontamination. Vier (6,7 %) der Patienten, die mit Ciprofloxacin und/oder Colistin behandelt wurden, starben in den ersten 182,5 Tagen im Zuge ihrer malignen Grunderkrankung, sieben (11,7 %) durch die Folgen der Behandlung und zwei (3,3 %) starben aus anderen Gründen. Von den 24 verstorbenen Patienten aus der Gruppe der mit Rifaximin behandelten Patienten starben neun Patienten (12,3 %) Krankheits-bezogen, elf (15,1 %) aufgrund der Behandlung und vier (5,5 %) aus anderen Gründen.

Ein Jahr nach Transplantation, das heißt 365 Tage später, waren insgesamt 51 der 133 Patienten (38,3 %) verstorben. 21 dieser Patienten stammten aus der Gruppe der klassischen Darmdekontaminationsstrategie (35 %), neun von ihnen (9 %) starben als direkte Folge ihrer Erkrankung, zehn von ihnen (16,7 %) als Folge der Behandlung und zwei von ihnen (3,3 %) starben aus anderen Gründen. 30 Patienten aus der Gruppe der unkonventionellen Darmdekontaminationsstrategie (41,1 %) verstarben insgesamt innerhalb des ersten Jahres nach Stammzelltransplantation, zwölf (16,4 %) hiervon als Folge der Erkrankung, 14 Patienten (19,2 %) behandlungsassoziiert und vier Patienten (5,5 %) aufgrund einer anderen Ursache.

Somit hatten ein Jahr nach Transplantation insgesamt 82 Patienten überlebt (61,7 %), davon 39 von initial 60 (65 %) aus der Gruppe der klassischen Darmdekontaminationsstrategie und 43 von anfangs 73 Patienten (58,9 %) aus der Gruppe der unkonventionellen Darmdekontaminationsstrategie.

Es bestehen keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Mortalität zwischen den beiden Gruppen, weder nach sechs Monaten noch nach einem Jahr nach allogener Stammzelltransplantation.

Tabelle 20: Sechs-Monats-Mortalität

Ereignis	Klassische Darmdekontamination (n = 60)	Unkonventionelle Darmdekontamination (n = 73)	P-Wert
<b>Mortalität nach sechs Monaten</b>	<b>13</b>	<b>24</b>	<b>0,15</b>
Krankheits-bezogene Mortalität	4	9	0,38
Behandlungs-bezogene Mortalität	7	11	0,75
Andere Gründe für Mortalität	2	4	0,69

Aufgelistet in den jeweiligen Patientenkollektiven zum Vergleich (Quelle: Eigene Darstellung).

Tabelle 21: Ein-Jahres-Mortalität

Ereignis	Klassische Darmdekontamination (n = 60)	Unkonventionelle Darmdekontamination (n = 73)	P-Wert
<b>Mortalität nach einem Jahr</b>	<b>21</b>	<b>30</b>	<b>0,47</b>
Krankheits-bezogene Mortalität	9	12	1
Behandlungs-bezogene Mortalität	10	14	0,88
Andere Gründe für Mortalität	2	4	0,69

Aufgelistet in den jeweiligen Patientenkollektiven zum Vergleich (Quelle: Eigene Darstellung).

### 3.7 Zusammenhang verschiedener Einflussfaktoren

#### 3.7.1 Zusammenhang zwischen Antibiotikagaben und CDI

Sowohl in der Gruppe der klassischen als auch in der Gruppe der unkonventionellen Darmdekontamination erhielten alle neun Patienten (100 %), bei denen eine CDI diagnostiziert wurde, im Vorhinein im Zuge der Neutropeniephase eine antibiotische Therapie.

Bei drei der 124 Patienten, die keine CDI entwickelten, konnten die Daten nicht erhoben werden. Von den restlichen 121 Patienten erhielten 104 Patienten (86 %) nach der allo HSCT eine Antibiotikatherapie.

Es besteht kein signifikanter Unterschied in der Therapie mit Antibiotika zwischen der Gruppe der Patienten, bei denen eine CDI nach allo HSCT diagnostiziert wurde, und den Patienten ohne diagnostizierter CDI.

Tabelle 22: Zusammenhang zwischen einer Antibiotikatherapie und einer CDI

Ereignis	Patienten mit CDI (n = 9)	Patienten ohne CDI (n = 121)	P-Wert
<b>Antibiotikatherapie in der Neutropeniephase</b>	9	104	0,6

Aufgelistet nach Auftreten von Clostridioides-difficile-Infektionen (Quelle: Eigene Darstellung).  
Abkürzungen: CDI = Clostridioides-difficile-Infektion.

#### 3.7.2 Zusammenhang zwischen GvHD und CDI

Bei fünf der insgesamt neun Patienten (55,6 %), die nach der allo HSCT eine CDI entwickelten, wurde im darauffolgenden auch eine GvHD festgestellt. Diese fünf Patienten kamen alle aus der Gruppe der klassischen Darmdekontamination.

Bei den 124 Patienten, die keine CDI entwickelten, wurde bei 64 (51,6 %) eine GvHD festgestellt. Davon erhielten 30 Patienten (46,9 %) eine klassische Darmdekontamination und 34 Patienten (53,1 %) eine unkonventionelle Darmdekontamination. Tabelle 23 verdeutlicht den Zusammenhang. Das Auftreten von GvHD insgesamt zeigt keine Tendenz im Vergleich zwischen Patienten mit oder ohne CDI. Auch bei Einteilung in die Gruppen der klassischen und unkonventionellen Darmdekontamination lässt sich keine Tendenz ausmachen. Die Tabellen 24 und 25 verdeutlichen dies.

Tabelle 23: Zusammenhang zwischen GvHD und CDI allgemein

Ereignis	Patienten mit CDI (n = 9)	Patienten ohne CDI (n = 124)	P-Wert
<b>GvHD</b>	5	64	1

Aufgelistet nach Auftreten von Clostridioides-difficile-Infektionen und GvHD (Quelle: Eigene Darstellung).  
Abkürzungen: CDI = Clostridioides-difficile-Infektion, GvHD = Graft-versus-Host Erkrankung.

Tabelle 24: Zusammenhang zwischen GvHD und CDI bei Patienten mit klassischer Darmdekontamination

Ereignis	Patienten mit CDI unter klassischer Darmdekontamination (n = 8)	Patienten ohne CDI unter klassischer Darmdekontamination (n = 52)	P-Wert
<b>GvHD</b>	5	30	1

Aufgelistet nach Auftreten von Clostridioides-difficile-Infektionen und GvHD (Quelle: Eigene Darstellung).  
Abkürzungen: CDI = Clostridioides-difficile-Infektion, GvHD = Graft-versus-Host Erkrankung.

Tabelle 25: Zusammenhang zwischen GvHD und CDI bei Patienten mit unkonventioneller Darmdekontamination

Ereignis	Patienten mit CDI unter unkonventioneller Darmdekontamination (n = 1)	Patienten ohne CDI unterunkonventioneller Darmdekontamination (n = 72)	P-Wert
<b>GvHD</b>	0	34	1

Aufgelistet nach Auftreten von Clostridioides-difficile-Infektionen und GvHD (Quelle: Eigene Darstellung).  
Abkürzungen: CDI = Clostridioides-difficile-Infektion, GvHD = Graft-versus-Host Erkrankung.

## 4 Diskussion

In der vorliegenden Dissertation wurden von 133 Patienten retrospektiv Daten erhoben, die entsprechend ihrer durchgeführten Darmdekontaminationsstrategie betrachtet wurden. Im folgenden Kapitel soll nun diskutiert werden, inwieweit Unterschiede zwischen der Gruppe der klassischen und der unkonventionellen Darmdekontamination bestehen. Dabei ist von besonderem Interesse, dass in der Gruppe der mit Rifaximin Behandelten tatsächlich weniger CDI, dagegen etwa gleich viele Fälle von anderen Infektionen und Sepsis auftraten. Weiterhin ist diskutabel, ob durch die Tendenz zu mehr GvHD in der Gruppe der konventionell Behandelten, die sich in dieser Studie zeigte, die eingangs aufgestellte Hypothese, dass unter Rifaximin eine ähnliche oder geringere Anzahl und Schwere an GvHD auftreten könnte, erhärtet werden kann.

Dieser Hypothese zugrunde liegt die zunehmend aufkommende Theorie, dass nicht die totale Eradikation der Darmflora die richtige Strategie bei der allo HSCT ist, sondern dass eine selektive Darmdekontamination, die zu einer hohen Diversität und einem erhaltenen Gleichgewicht der intestinalen Bakterien führt, zu einem besseren Outcome führen könnte [Taur et al. 2014]. Demnach führt ein Verlust an Diversität oder die Dominanz einzelner kommensaler Bakterienstämme zu einem erhöhten Risiko für Infektionen und einer erhöhten Mortalität, da die von den Kommensalen produzierten, das Darmepithel schützenden antimikrobiellen Peptide, wie beispielsweise Reg3 $\alpha$ , nur unzureichend vorhanden sind [Levine 2014].

Eine weitere Studie bestätigte 2015 die Theorie, dass eine hohe Diversität zu einem besseren Outcome führe [Weber et al. 2015]. In dieser zeigte sich, dass ein erhöhter 3-Indoxylsulfat-Spiegel (3-IS) im Urin, ein Produkt der menschlichen Darmflora, das durch Transformation von Tryptophan entsteht, zu einem statistisch signifikant besseren Outcome führt als niedrige 3-IS-Werte. Das bedeutet also, je mehr intestinale Kommensalen vorhanden sind, desto mehr 3-IS kann im Urin nachgewiesen werden, was laut der Studie ein positiver Faktor darstellt.

Darauf aufbauend folgte eine Studie, in der Rifaximin, bekannt dafür, eine stabile Darmflora zu erhalten, als Darmdekontaminationsstrategie angewandt wurde [Weber et al. 2016]. Das Ergebnis zeigte eine Korrelation zwischen der Gabe von Rifaximin mit sowohl niedrigeren Raten an Enterokokken-positiven Ereignissen als auch erhöhten 3-IS-Werten. Damit

einhergehend zeigten sich eine statistisch signifikant höhere Gesamtüberlebenszeit und eine signifikant niedrigere TRM.

Die Daten der vorliegenden Studie müssen des Weiteren in Bezug auf mögliche Vor- und Nachteile des Studiendesigns betrachtet und interpretiert werden. Aufgrund des relativ kleinen Patientenkollektivs weist die Studie methodische Einschränkungen auf, die statistisch signifikante Resultate erschweren. Auch der nicht randomisierten Datenerhebung, die retrospektiv erfolgte, sollte man sich bewusst sein. Doch trotz der genannten Schwächen ist dennoch ein großer Vorteil, dass es sich hier um eine Single-Center-Studie handelt, da dadurch eine gute Vergleichbarkeit zwischen den beiden Gruppen möglich ist. Alle Patienten wurden unter den gleichen Bedingungen behandelt. Das Team, die Standards, die keimarme Kost und verwendete Antibiotika zur Therapie blieben unverändert.

Außerdem ist anzumerken, dass nur ein geringer Unterschied bei Betrachtung von Alter, Geschlecht und allen weiteren Charakteristika zwischen den beiden Gruppen besteht. Einziger Status vor Therapie zeigte signifikante Unterschiede, was für die Fragestellung aber unerheblich sein dürfte.

Die Datensätze sind, dadurch dass alle Daten an einem einzigen Ort gesammelt wurden, nahezu vollständig.

Anders als Multicenterstudien lassen sich hier keine Zentrumseffekte wie zentrale Variablen, uneinheitliches Vorgehen bei der Rekrutierung der Studienteilnehmer, bei der Verwendung von Ausschlusskriterien und vor allem bei der Einschätzung umweltmedizinischer und psychischer Anteile an den Erkrankungen durch die untersuchenden Ärzte finden. Bei Multicenterstudien liegen je Zentrum eine unterschiedliche Anzahl an Fällen und dazu unterschiedliche Ergebnisse vor. Es kann zur Selektionsbias kommen, also dazu, dass eine ungewollte Selektion von Studienteilnehmern in verschiedenen Zentren erfolgt. Die Daten dieser Studie stammen aus der regulären Versorgung ohne Selektionsbias und könnten aus diesem Grund aussagekräftiger als Multicenterstudien sein.

#### **4.1 CDI im Vergleich zwischen den beiden Gruppen**

Die Pathogenese der CDI beinhaltet unter anderem einen Wandel des Mikrobioms, das in vielen Fällen durch Gabe von Breitspektrumantibiotika, vor allem Penicilline, Cephalosporine, Fluorchinolone und Clindamycin, verursacht wird [Alonso und Marr 2013]. Mittlerweile geht man davon aus, dass die Therapie mit jedem Antibiotikum eine CDI auslösen kann.

Erleichtert wird die Kolonisation mit *C. difficile* außerdem bei Patienten, die eine allo HSCT erhalten, da durch die im Vorhinein ablaufende Chemotherapie das Darmepithel bereits vorgeschädigt ist. Rifaximin ist ein Antibiotikum, das bekannt dafür ist, die Darmflora weniger stark zu beeinflussen als viele andere Antibiotika und somit die Balance der Kommensalen im Magen-Darm-Trakt erhält [Maccaferri et al. 2010]. Es scheint sogar eher den Anteil der potenziell protektiven Bakterien zu erhöhen. Dies lässt den Schluss nahe, dass eine Infektion mit *C. difficile* unter Rifaximin seltener auftritt als unter der Antibiotikatherapie mit Colistin und/oder Ciprofloxacin. Diese Annahme sahen wir in der Studie bestätigt. Denn auch wenn insgesamt wenig CDI im gesamten Patientenkollektiv auftraten, ist durch die Charakteristika vor der allo HSCT, die in beiden Gruppen keine relevanten signifikanten Unterschiede zeigten, und dadurch, dass prozentual ähnlich viele Patienten während ihres Krankenhausaufenthaltes wegen Fieber in Neutropenie oder einer Infektion anderer Ursache mit Antibiotika behandelt werden mussten, eine gute Vergleichbarkeit gewährt. Im Vorhinein bestand also in keiner der beiden Gruppen ein insgesamt höheres Risiko für die Entwicklung einer CDI. Das Ergebnis bei Betrachten des Auftretens von CDI ist stark zugunsten der Gabe von Rifaximin ausgefallen. Deutlich wurde dies vor allem beim Blick auf alle Patienten, die einen *C. difficile*-Bakterien-Nachweis und eine zu einer CDI passenden Klinik hatten. Hier zeigte sich, dass die Gabe von Rifaximin zu signifikant weniger CDI führte als die Gabe von Ciprofloxacin/Colistin. Aber auch bei Betrachtung des Toxinnachweises im Vergleich zwischen den beiden Gruppen besteht eine Tendenz zu weniger positiven Nachweisen in der Gruppe der unkonventionellen Darmdekontamination.

Einen Einfluss hat zudem die vorherige Gabe von Breitspektrumantibiotika. Alle Patienten, die eine CDI entwickelten, erhielten im Vorfeld aufgrund von Fieber in Neutropenie oder anderer Infektionen eine Behandlung mit Antibiotika. Da allerdings auch der Großteil der Patienten, die keine CDI im Verlauf entwickelten, einer Antibiotikatherapie bedurften, und zudem die Zahl der CDI-Patienten insgesamt sehr niedrig bleibt, ist eine Aussage bezüglich einer Tendenz

zu einer vermehrten Entwicklung einer CDI nach erfolgter Antibiotikatherapie nur sehr eingeschränkt möglich.

Laut mehrerer Studien scheint es außerdem eine Assoziation zwischen der CDI und einer darauffolgenden intestinalen GvHD zu geben [Chakrabarti et al. 2000, Dubberke et al. 2010, Alonso et al. 2012, Trifilio et al. 2012]. Dabei scheint das Bakterium *C. difficile* die Immundysregulation zu triggern und somit die Auftretenswahrscheinlichkeit einer GvHD zu erhöhen. Dies ist momentan allerdings noch Gegenstand aktueller Forschungen. Unklar ist, ob tatsächlich eine Ursachen-Wirkung-Beziehung zwischen CDI und GvHD besteht oder ob die GvHD an und für sich das Risiko für Infektionen steigern lässt.

Anhand der vorliegenden Daten lässt sich diesbezüglich aufgrund des sehr geringen Auftretens von CDI im Patientenkollektiv aber kaum eine Aussage treffen. Es besteht keine Tendenz zu mehr oder weniger GvHD unter CDI.

## 4.2 Infektionen im Vergleich zwischen den Gruppen

Beim Wechsel von Colistin/Ciprofloxacin zu Rifaximin bestand die Befürchtung, dass es unter Rifaximin zwar zu einer Verminderung der CDI kommt, dass auf der anderen Seite aber durch die verringerte Darmdekontamination unter Rifaximin eine höhere Anzahl an Bakterien im Darm verbleiben, die wiederum ein höheres Risiko für Infektionen darstellen und somit auch im Zuge dessen zu einer höheren Rate an Sepsis führen könnten.

Dies konnte mit den erhobenen Daten allerdings nicht bestätigt werden. Die Anzahl an Patienten, die nach der allo HSCT Fieber in der Neutropeniephase entwickelten, unterschied sich nicht wesentlich zwischen den beiden Gruppen. So war auch eine Antibiotikatherapie nach Erst- oder Zweitlinientherapie nach der allo HSCT in beiden Gruppen etwa gleich häufig angewandt worden. Beim Betrachten der CMV-Reaktivierung, die sich gut zwischen den beiden Gruppen vergleichen ließ, da die Verteilung auf die verschiedenen Risikokonstellationen vor der allo HSCT in etwa gleich war, ließ sich ebenfalls keine Verschlechterung der Rate an CMV-Reaktivierungen bei den Patienten unter Rifaximin ausmachen.

Sehr wichtig war zudem das Ergebnis für die Daten zur Sepsis. Die Befürchtung der Erhöhung der Sepsisrate hat sich nicht bewahrheitet. Patienten, die mit Rifaximin in Behandlung waren, entwickelten nicht öfter eine Sepsis als Patienten, die Colistin/Ciprofloxacin erhielten. Dies ist sehr bedeutend für die weitere Anwendung von Rifaximin als Darmdekontaminationsstrategie bei der allo HSCT, da in dieser Studie, soweit der Rahmen es zulässt, gezeigt werden konnte, dass es unter Rifaximin hinsichtlich des Auftretens von Infektionen zu keiner Verschlechterung gekommen ist.

Das Auftreten von Infektionen wird zudem auch zunehmend insofern mit dem intestinalen Mikrobiom in Verbindung gebracht, als dass Forschungen in diesem Bereich zeigen, dass ein Ungleichgewicht wie beispielsweise durch starke Darmdekontamination zu vermehrten Infektionen führt und nicht wie vorher angenommen zu weniger. Durch den Verlust der Intestinalflora kommt es demnach bei starker Darmdekontamination zu einer verringerten Induktion von PAMPs. Nach Erkennung der PAMPs durch PRRs der angeborenen Immunantwort erhöhen die PRRs in der Regel die Expression von MHC-Komplexen und von kostimulatorischen Molekülen auf Antigen-präsentierenden Zellen und Epithelzellen. Am Ende führt dies zu einer erhöhten Produktion von TNF, Interferon Typ I und IL-1 und Interleukin 6 (IL-6) und somit zu einer Möglichkeit zur Erkennung von pathogenen Mustern.

Wenn dieser Signalweg aber durch eine verringerte Anzahl an PAMPs aufgrund von einer Dysbalance der Darmflora, wie sie zum Beispiel bei der Darmdekontamination mit Ciprofloxacin/Colistin auftreten kann, herabgesetzt wird, ist der Patient empfänglicher für vom Darm ausgehende Infektionen [Sekirov et al. 2010]. Daraus könnte sich wiederum eine vermehrte, zusätzliche Antibiotika-Gabe ergeben und dies führt nachweislich zu niedrigeren Levels an 3-IS, dem Marker für ein ausgewogenes Mikrobiom [Weber et al. 2017]. Der Wechsel zu Rifaximin sollte demnach zu weniger Schäden des Gleichgewichts im intestinalen Mikrobiom führen und die Anzahl der Infektionen verringern.

In der Studie zeigten sich wie bereits oben erwähnt keine statistisch signifikanten Unterschiede hinsichtlich des Auftretens von Infektionen im Vergleich zwischen den beiden Gruppen, sodass der Wechsel von Ciprofloxacin/Colistin zu Rifaximin hier nicht nachteilig war.

### **4.3 Mukositis im Vergleich zwischen den beiden Gruppen**

Das Auftreten von Mukositis bei Patienten nach einer allo HSCT wird häufig mit der GvHD-Prophylaxe in Verbindung gebracht. Dabei kommt es durch die Immunsuppressiva zur indirekten Schädigung von Zellen durch Sauerstoffradikale. Dies wiederum kann über mehrere Schritte zu einer vermehrten Expression von proinflammatorischen Zytokinen führen, deren Ziel die Submukosa ist und die somit zum Gewebeschaden führen können. Die Entzündung sowie die geschädigten Zellen verursachen dann die Ulzerationen [Georgiou et al. 2012].

Des Weiteren konnte bereits in früheren Studien eine Korrelation zwischen der Entwicklung einer Mukositis und der einer GvHD gezeigt werden [Vokurka et al. 2009]. In der hier vorliegenden Studie zeigte sich allerdings in der Gruppe der unkonventionellen Darmdekontamination eine signifikant höhere Rate an schwerer Mukositis als in der Gruppe der klassischen Darmdekontamination, jedoch keine erhöhte Rate an GvHD. Dies ist ungewöhnlich, muss aber bei der geringen Fallzahl vorsichtig betrachtet werden.

#### **4.4 GvHD im Vergleich zwischen den beiden Gruppen**

Aktuelle Studien gehen von einem Zusammenhang zwischen dem Mikrobiom und dem Auftreten von aGvHD aus. Es wird angenommen, dass eine hohe Diversität an kommensalen Bakterien dazu beitragen kann, geringere Raten an aGvHD zu erreichen [Shono et al. 2015]. Demnach führt eine hohe Bakterienvielfalt zu einer erhöhten Immunabwehr. Es fehlen allerdings noch große, randomisierte Studien, die diesen Zusammenhang deutlich zeigen. Noch vor einiger Zeit wurde davon ausgegangen, dass durch eine totale Darmdekontamination die Rate an aGvHD gesenkt werden könne. Dies zeigte sich in verschiedenen Studien an Mäusen, die unter keimfreien Bedingungen eine Stammzelltransplantation erhielten [van Bekkum et al. 1974]. Diese Ergebnisse waren jedoch nicht reproduzierbar und konnten in aktuelleren Studien nicht mehr bestätigt werden. Ganz im Gegenteil entwickelt sich immer mehr der Gedanke, dass eine hohe Diversität an Kommensalen zu weniger aGvHD führt. Dies liegt darin begründet, dass die menschliche Darmflora eine wichtige Rolle bei der Aufrechterhaltung des immunen Gleichgewichts im Darm sowie beim Schutz und Erhalt des Darmepithels spielen. Bereits in mehreren Studien wurde die These getestet und konnte bisher bestätigt werden [Taur et al. 2014, Levine 2014, Weber et al. 2015].

In der vorliegenden Arbeit konnte zwar kein signifikanter Unterschied beim Betrachten des Auftretens von aGvHD zwischen den beiden Gruppen herausgearbeitet werden, doch es besteht eine Tendenz zu weniger aGvHD-bezogenen Mortalität mit der unkonventionellen Darmdekontamination. Diese Tendenz könnte auch auf eine Verbesserung der Behandlungsmöglichkeiten durch neue Erkenntnisse der Therapieoptimierung zurückzuführen sein, dennoch zeigte sich, dass die Umstellung der Darmdekontaminationsstrategie von Ciprofloxacin/Colistin auf Rifaximin zu keiner Verschlechterung führte. Zudem besteht, wie zu Beginn des Kapitels bereits erwähnt, aufgrund der Tatsache, dass es sich bei dieser Studie um eine Single-Center-Studie handelt, eine Konstanz in der Verwendung der Therapien, die sich innerhalb von einigen Jahren nicht grundlegend geändert hat.

Auch bei dem einmalig durchgeführten Beispiel, in dem die 14 Patienten, die Rifaximin und Ciprofloxacin erhielten, in die Gruppe der klassischen Darmdekontamination eingeteilt wurden, zeigt sich kaum ein Unterschied im Anteil der aufgetretenen aGvHD. Um sicher zu gehen, dass diese 14 Patienten nicht ausschlaggebend für einen deutlichen Unterschied

zwischen den zwei Gruppen sein könnten, wurden sie bei der aGvHD als Beispiel der klassischen Gruppe zugeordnet. Doch auch hier zeigt sich im Vergleich zwischen den beiden Gruppen kein signifikanter Unterschied, es verblieb eine geringe Tendenz dahingehend, dass unter der unkonventionellen Darmdekontaminationsstrategie weniger aGvHD auftrat.

Bezüglich der chronischen GvHD sowie der GvHD des Darms lässt sich aufgrund der sehr niedrigen Fallzahlen kein aussagekräftiger Vergleich zwischen den beiden Fallgruppen treffen. Für eine Diskussion bezüglich einer möglichen Tendenz oder auch Signifikanz wäre in Anbetracht des sehr geringen Auftretens sowohl von cGvHD als auch von intestinaler GvHD eine größere Studie mit insgesamt mehr Auftreten beider Ereignisse vonnöten.

#### **4.5 Rezidivrate im Vergleich zwischen den beiden Gruppen**

Die Gefahr eines Rezidivs bleibt neben der GvHD und einer Infektion einer der Hauptgründe für die erhöhte Mortalität nach allo HSCT. Weniger GvHD geht allerdings auch mit einem geringeren GvL-Effekt einher und dies kann wiederum durch übrig gebliebene maligne Zellen zu einer erhöhten Zahl an Rezidiven führen.

In aktuellen Studien wird außerdem die Assoziation zwischen der Rezidivrate sowie dem Erhalt eines Gleichgewichts des intestinalen Mikrobioms erforscht. Peled und Kollegen fanden 2017 allerdings in einer retrospektiven, monozentrischen Studie heraus, dass die allgemeine Bakterienvielfalt keine Senkung der Rezidivrate bewirkte. Allerdings führte die Abwesenheit einer bestimmten Bakteriengruppe zu einer erhöhten Zahl an Rezidiven [Peled et al. 2017]. Diese Bakteriengruppe bestand zum größten Teil aus *Eubacterium limosum*. Am stärksten fand sich die Assoziation zwischen der am meisten vertretenen Spezies im Darm und einem niedrigeren Auftreten von Rezidiven bei Patienten ohne T-Zell-Depletion. Dies könnte bedeuten, dass hier dem T-Zell-abhängigen GvL-Effekt, also der gewünschten Reaktion der Spenderzellen gegen verbliebene maligne Zellen des Patienten, eine größere Bedeutung zukommt und die Darmflora bei der Modulierung dieses Effekts beteiligt sein könnte. Dies müsste allerdings in prospektiven, multizentrischen Studien weiter erforscht werden. Die vorliegende Arbeit kann zumindest in der Hinsicht die Ergebnisse der Studie von Peled und Kollegen bestätigen, als dass im Vergleich zwischen der Gruppe der Patienten mit klassischer Darmdekontamination und der Gruppe der Patienten mit unkonventioneller Darmdekontamination kein signifikanter Unterschied der Rezidivrate zu eruieren war und somit auch hier die Gruppe mit der vermeintlich allgemein größeren Bakterienvielfalt nach Rifaximingabe nicht weniger Rezidive nach allo HSCT aufwies als die Gruppe mit geringerer Diversität der Darmflora.

#### **4.6 Mortalitätsrate nach sechs Monaten und einem Jahr im Vergleich**

Die Mortalitätsrate ist ein wichtiger Parameter, um die Rolle neuer Ansätze bei der Behandlung mit einer allo HSCT einschätzen zu können. So wurde in neueren Studien in Bezug auf die Darmdekontaminationsstrategien untersucht, inwieweit das Mikrobiom Einfluss auf das Gesamtüberleben hat. Aktuelle Studien belegen nicht nur, dass die Darmflora eine bedeutende Rolle für das Überleben nach einer allo HSCT einnimmt, sondern gehen auch davon aus, dass ein Gleichgewicht der Kommensalen im Darm das Überleben fördert. Rifaximin fördert die Erhaltung dieses Gleichgewichts [Maccaferri et al. 2010].

Untersucht wurde dies unter anderem von Weber et al., die in einer Studie 2015 zeigten, dass niedrige 3-IS-Werte im Urin, ein Produkt des menschlichen Mikrobioms, bei Patienten früh nach der allo HSCT zu einem schlechteren Gesamtüberleben und mehr transplantationsassoziierten Komplikationen führen [Weber et al. 2015]. 2016 folgte darauf eine Studie mit Rifaximin, in der Patienten nach Behandlung im Rahmen einer Darmdekontaminationsstrategie mit Rifaximin signifikant höhere 3-IS-Werte aufwiesen als die Vergleichsgruppe, die Ciprofloxacin/Metronidazol erhielten. Die Schlussfolgerung daraus ist, dass Patienten, die mit Rifaximin behandelt wurden und somit höhere 3-IS-Werte im Urin aufwiesen, ein besseres Gesamtüberleben und weniger transplantationsassoziierte Komplikationen erlitten als Patienten, die mit Ciprofloxacin/Metronidazol in Behandlung waren und somit niedrigere 3-IS-Werte im Urin aufwiesen [Weber et al. 2016].

In der hier vorliegenden Studie mussten die Ergebnisse aufgrund der insgesamt eher geringen Fallzahl und der kurzen Beobachtungsphase nach Transplantation auf den Vergleich nach sechs Monaten sowie nach einem Jahr beschränkt werden. Wird also lediglich der statistisch besser verwertbare Zeitraum einmal nach 182,5 Tagen und dann nach 365 Tagen begutachtet, dann wird deutlich, dass zumindest in der hier vorliegenden Studie kein Unterschied und auch keine Tendenz zu mehr Überleben in einer der beiden Gruppen auftritt. Rifaximin führt nicht zu einer höheren Mortalität.

## 5 Zusammenfassung

Die Auswirkungen der Zusammensetzung des intestinalen Mikrobioms auf die allo HSCT sind komplex und bis heute noch nicht vollständig verstanden. Es bleibt umstritten, inwieweit eine hohe Diversität des Mikrobioms zu einem verbesserten Outcome, zu geringeren Raten an GvHD sowie an Infektionen führt. Vor diesem Hintergrund betrachtet diese Dissertationsschrift vergleichend zwischen zwei Gruppen mit unterschiedlichen Darmdekontaminationsstrategien ein Patientenkollektiv nach allo HSCT. Hierbei konnte gezeigt werden, dass Patienten, die unter Rifaximin eine Darmflora mit vermeintlich höherer Diversität hatten, unter signifikant weniger Clostridioides-difficile-Infektionen litten als Patienten mit einer geringeren Vielfalt der Kommensalen.

Des Weiteren entwickelten Patienten unter Rifaximin nicht mehr infektiöse Komplikationen in Neutropenie und nicht mehr GvHD im Vergleich zu Patienten unter Ciprofloxacin-/Colistin-Behandlung. Aus der Evaluation der Daten innerhalb dieser Studie lässt sich schließen, dass die Umstellung der intestinalen Prophylaxe bei allo HSCT von Colistin und Ciprofloxacin zu Rifaximin im Rahmen dieser Studienpatienten keine größeren Risiken und Komplikationen birgt und dass diese Umstellung somit angesichts der verminderten Rate an CDI erfolgreich war und auch in Zukunft beibehalten werden kann. Das ist ein bedeutendes Ergebnis der Arbeit, da es bedeutet, dass es das Fortführen der innovativen Darmdekontamination weiterhin erlaubt.

Der Einfluss des intestinalen Mikrobioms auf sowohl das Gesamtüberleben und die Mortalität als auch auf die GvHD und Infektionen bleibt weiter zu erforschen. Dafür wären größere und randomisierte Studien eine Überlegung wert, da solche Studien signifikante Ergebnisse in Hinsicht auf die Auswirkungen nach allo HSCT durch Darmdekontaminationsstrategien bieten könnten. In Zukunft könnte das individuelle Mikrobiom-Profil jedes Patienten dazu genutzt werden, eine Antibiotikatherapie patientengerecht zuzuschneiden, um die pathologische Veränderung der Darmflora zu minimieren. Die Darmflora könnte somit ein bedeutendes therapeutisches Ziel zur Beeinflussung der alloimmunen Reaktion werden [Kanangat 2016].

## IV Literaturverzeichnis

- Alonso, C. D., Marr, K. A. *Clostridium difficile* infection among hematopoietic stem cell transplant recipients: beyond colitis. *Current opinion in infectious diseases*. 2013; 26(4): 326-331.
- Alonso, C. D., Treadway, S. B., Hanna, D. B., Huff, C. A., Neofytos, D., Carroll, K. C., Marr, K. A. *Epidemiology and outcomes of Clostridium difficile* infections in hematopoietic stem cell transplant recipients. *Clin Infect Dis*. 2012; 54: 1053–1063.
- Bacigalupo, A. *Third EBMT/AMGEN Workshop on reduced-intensity conditioning allogeneic haemopoietic stem cell transplants (RIC-HSCT), and panel consensus*. *Bone Marrow Transplant*. 2004; 33(7): 691-696.
- Bashey, A., Pérez, W. S., Zhang, M. J., Anderson, K. C., Ballen, K., Berenson, J. R., To, L. B., Fonseca, R., Freytes, C. O., Gale, R. P., Gibson, J., Giralt, S. A., Kyle, R. A., Lazarus, H. M., Maharaj, D., McCarthy, P. L., Milone, G. A., Nimer, S., Pavlovsky, S., Reece, D. E., Schiller, G., Vesole, D. H., Hari, P.; *Plasma Cell Disorders Working Committee*. *Comparison of twin and autologous transplants for multiple myeloma*. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2008; 14(10): 1118-1124.
- Beelen, D. W., Elmaagacli, A., Müller, K. D., Hirche, H., Schaefer, U. W. *Influence of intestinal bacterial decontamination using metronidazole and ciprofloxacin or ciprofloxacin alone on the development of acute graft-versus-host disease after marrow transplantation in patients with hematologic malignancies: final results and long-term follow-up of an open-label prospective randomized trial*. *Blood*. 1999; 93(10): 3267-3275.
- Beelen, D. W., Haralambie, E., Brandt, H., Linzenmeier, G., Müller, K. D., Quabeck, K., Sayer, H. G., Graeven, U., Mahmoud, H. K., Schaefer, U. W. *Evidence that sustained growth suppression of intestinal anaerobic bacteria reduces the risk of acute graft-versus-host disease after sibling marrow transplantation*. *Blood*. 1992; 80(10): 2668-2676.

- Buchholz, S., Ganser, A. *Hämatopoetische Stammzelltransplantation. Indikationen, Grundlagen und Ausblick*. Internist. 2009; 50: 572-580.
- Cao, T., Li, Y., Wang, Q., Li, H., Bo, J., Zhao, Y., Jing, Y., Wang, S., Zhu, H., Dou, L., Jia, B., Gao, C., Yu, L., Huang, W. *Outcomes of peripheral blood stem cell transplantation in patients from human leukocyte antigen matched or mismatched unrelated donors*. Chin Med J (Engl). 2014; 127(14): 2612-2617.
- Chakrabarti, S., Lees, A., Jones, S. G., Milligan, D. W. *Clostridium difficile infection in allogeneic stem cell transplant recipients is associated with severe graft-versus-host disease and non-relapse mortality*. Bone Marrow Transplant. 2000; 26(8): 871-876.
- Choo, S. Y. *The HLA system: genetics, immunology, clinical testing, and clinical implications*. Yonsei Med J. 2007; 48(1): 11-23.
- Chopra, T., Chandrasekar, P., Salimnia, H., Heilbrun, L. K., Smith, D., Alangaden, G. J. *Recent epidemiology of Clostridium difficile infection during hematopoietic stem cell transplantation*. Clin Transplant. 2011; 25: E82–E87.
- Copelan, E. A. *Hematopoietic stem-cell transplantation*. N Engl J Med. 2006; 354: 1813-1826.
- Davis, R., Markham, A., Balfour, J. A. *Ciprofloxacin. An updated review of its pharmacology, therapeutic efficacy and tolerability*. Drugs. 1996; 51(6): 1019-1074.
- Dubberke, E. R., Reske, K. A., Srivastava, A., Sadhu, J., Gatti, R., Young, R. M., Rakes, L. C., Dieckgraefe, B., DiPersio, J., Fraser, V. J. *Clostridium difficile-associated disease in allogeneic hematopoietic stem-cell transplant recipients: risk associations, protective associations, and outcomes*. Clin Transplant. 2010; 24(2): 192-198.

- Dykewicz, C. A., Jaffe, H. W., Kaplan, J. E. *Guidelines for Preventing Opportunistic Infections Among Hematopoietic Stem Cell Transplant Recipients*. Biol Blood Marrow Transplant. 2001; 7 Suppl: 19S-22S.
- Eapen, M., Logan, B. R., Confer, D. L., Haagenon, M., Wagner, J. E., Weisdorf, D. J., Wingard, J. R., Rowley, S. D., Stroncek, D., Gee, A. P., Horowitz, M. M., Anasetti, C. *Peripheral blood grafts from unrelated donors are associated with increased acute and chronic graft-versus-host disease without improved survival*. Biol Blood Marrow Transplant, 2007; 13(12): 1461-1468.
- Ferrara, J. L., Levine, J. E., Reddy, P., Holler, E. *Graft-versus-host disease*. Lancet. 2009; 373(9674): 1550-1561.
- Garnett, C., Apperley, J. F., Pavlů, J. *Treatment and management of graft-versus-host disease: improving response and survival*. Therapeutic Advances in Hematology. 2013; 4(6): 366-378.
- Geddes, M., Storek, J. *Immune reconstitution following hematopoietic stem-cell transplantation*. Best Pract Res Clin Haematol. 2007; 20: 329-348.
- George, B., Pati, N., Gilroy, N., Ratnamohan, M., Huang, G., Kerridge, I., Hertzberg, M., Gottlieb, D., Bradstock, K. *Pre-transplant cytomegalovirus (CMV) serostatus remains the most important determinant of CMV reactivation after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in the era of surveillance and preemptive therapy*. Transpl Infect Dis. 2010; 12(4): 322-329.
- Georgiou, M., Patapatiou, G., Domoxoudis, S., Pistevou-Gompaki, K., Papanikolaou, A. *Oral Mucositis: understanding the pathology and management*. Hippokratia. 2012; 16(3): 215-216.
- Gratwohl, A., Brand, R., Apperley, J., von Biezen, A., Bandini, G., Devergie, A., Schattenberg, A., Frassoni, F., Guglielmi, C., Iacobelli, S., Michallet, M., Kolb, H. J., Ruutu, T.,

- Niederwieser, D. *Graft-versus-host disease and outcome after HLA-identical sibling transplantations for chronic myeloid leukemia*. *Blood*. 2002; 100: 3877-3886.
- Jacobsohn, D. A., Vogelsang, G. B. *Acute graft versus host disease*. *Orphanet J Rare Dis*. 2007; 2: 35.
- Jagasia, M. H., Greinix, H. T., Arora, M., Williams, K. M., Wolff, D., Cowen, E. W., Palmer, J., Weisdorf, D., Treister, N. S., Cheng, G. S., Kerr, H., Stratton, P., Duarte, R. F., McDonald, G. B., Inamoto, Y., Vigorito, A., Arai, S., Datile, M. B., Jacobsohn, D., Heller, T., Kitko, C. L., Mitchell, S. A., Martin, P. J., Shulman, H., Wu, R. S., Cutler, C. S., Vogelsang, G. B., Lee, S. J., Pavletic, S. Z., Flowers, M. E. *National Institutes of Health Consensus Development Project on Criteria for Clinical Trials in Chronic Graft-versus-Host Disease: I. The 2014 Diagnosis and Staging Working Group Report*. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2015; 21(3): 389-401.
- Kamboj, M., Son, C., Cantu, S., Chemaly, R. F., Dickman, J., Dubberke, E., Engles, L., Lafferty, T., Liddell, G., Lesperance, M. E., Mangino, J. E., Martin, S., Mayfield, J., Mehta, S. A., O'Rourke, S., Perego, C. S., Taplitz, R., Eagan, J., Sepkowitz, K. A. *Hospital-onset Clostridium difficile infection rates in persons with cancer or hematopoietic stem cell transplant: a C3IC network report*. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2012; 33: 1162-1165.
- Kotton, C. N. *CMV: Prevention, Diagnosis and Therapy*. *Am J Transplant*. 2013; 13 Suppl 3: 24-40.
- Kröger, N., Brand, R., van Biezen, A., Bron, D., Blaise, D., Hellström-Lindberg, E., Gahrton, G., Powles, R., Littlewood, T., Chapuis, B., Zander, A., Koza, V., Niederwieser, D., de Witte, T. for the Myelodysplastic Syndromes Subcommittee of The Chronic Leukaemia Working Party of the European Blood and Marrow Transplantation Group. *Stem cell transplantation from identical twins in patients with myelodysplastic syndromes*. *Bone Marrow Transplant*. 2005; 35(1): 37-43.

- Lekakis, L., de Lima, M. *Reduced-intensity conditioning and allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for acute myeloid leukemia*. Expert Rev Anticancer Ther. 2008; 8(5): 785-798.
- Levine, J. E. *Less (bacterial diversity) is more (deaths)*. Blood. 2014; 124(7): 995-996.
- Levy, M. M., Fink, M. P., Marshall, J. C., Abraham, E., Angus, D., Cook, D., Cohen, J., Opal, S. M., Vincent, J. L., Ramsay, G. *2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference*. Crit Care Med. 2003; 31: 1250-1256.
- Link, H., Kolb, H. J., Niethammer, D., Hossfeld, D. K., Kubanek, B., Heimpel, H. *Voraussetzungen für die Transplantation von hämatopoetischen Stammzellen*. Dt Ärztebl. 1994; 91: A- 2592-2594 [Heft39].
- Ljungman, P., Brand, R., Hoek, J., de la Camara, R., Cordonnier, C., Einsele, H., Styczynski, J., Ward, K. N., Cesaro, S., Infectious Diseases Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Donor cytomegalovirus status influences the outcome of allogeneic stem cell transplant: a study by the European group for blood and marrow transplantation*. Clin Infect Dis. 2014; 59(4): 473-481.
- Ljungman, P., Hakki, M., Boeckh, M. *Cytomegalovirus in hematopoietic stem cell transplant recipients*. Hematol Oncol Clin North Am. 2011; 25(1): 151-169.
- Lübbert, C., John, E., von Müller, L. *Clostridium-difficile-Infektion. Leitliniengerechte Diagnostik- und Behandlungsoptionen*. Dtsch Ärztebl Int. 2014; 111(43): 723-731.
- Maccaferri, S., Vitali, B., Klinder, A., Kolida, S., Ndagijimana, M., Laghi, L., Calanni, F., Brigidi, P., Gibson, G. R., Costabile, A. *Rifaximin modulates the colonic microbiota of patients with Crohn's disease: an in vitro approach using a continuous culture colonic model system*. J Antimicrob Chemother. 2010; 65: 2556-2565.
- Marsh, J. C., Gupta, V., Lim, Z., Ho, A. Y., Ireland, R. M., Hayden, J., Potter, V., Koh, M. B.,

- Islam, M. S., Russell, N., Marks, D. I., Mufti, G. J., Pagliuca, A. *Alemtuzumab with fludarabine and cyclophosphamide reduces chronic graft-versus-host disease after allogeneic stem cell transplantation for acquired aplastic anemia*. *Blood*. 2011; 118: 2351-2357.
- Marty, F. M., Ljungman, P., Chemaly, R. F., Maertens, J., Dadwal, S. S., Duarte, R. F., Haider, S., Ullmann, A. J., Katayama, Y., Brown, J., Mullane, K. M., Boeckh, M., Blumberg, E. A., Einsele, H., Snyderman, D. R., Kanda, Y., DiNubile, M. J., Teal, V. L., Wan, H., Murata, Y., Kartsonis, N. A., Leavitt, R. Y., Badshah, C. *Letermovir Prophylaxis for Cytomegalovirus in Hematopoietic-Cell Transplantation*. *N Engl J Med*. 2017; 377(25): 2433-2444.
- Müller-Löbnitz, C. *Rifaximin: hohe lokale antibiotische Wirkung im Gastrointestinaltrakt bei minimaler systemischer Bioverfügbarkeit*. *J Med Drug Rev*. 2011; 1: 5-14.
- Nash, R. A., Storb, R. *Graft-versus-host effect after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: GVHD and GVL*. *Curr Opin Immunol*. 1996; 8: 674-680.
- Nation, R. L., Li, J. *Colistin in the 21st Century*. *Curr Opin Infect Dis*. 2009; 22(6): 535-543.
- Nichols, W. G., Corey, L., Gooley, T., Davis, C., Boeckh, M. *High risk of death due to bacterial and fungal infection among cytomegalovirus (CMV)-seronegative recipients of stem cell transplants from seropositive donors: evidence for indirect effects of primary CMV infection*. *J Infect Dis*. 2002; 185(3): 273-282.
- Ogonek, J., Kralj Juric, M., Ghimire, S., Varanasi, P. R., Holler, E., Greinix, H., Weissinger, E. *Immune Reconstitution after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation*. *Front Immunol*. 2016; 7: 507.
- Peled, J. U., Devlin, S. M., Staffas, A., Lumish, M., Khanin, R., Littmann, E. R., Ling, L., Kosuri, S., Maloy, M., Slingerland, J. B., Ahr, K. F., Porosnicu Rodriguez, K. A., Shono, Y., Slingerland, A. E., Docampo, M. D., Sung, A. D., Weber, D., Alousi, A. M., Gyurkocza,

B., Ponce, D. M. Barker, J. N., Perales, M. A., Giralt, S. A., Taur, Y., Pamer, E. G., Jenq, R. R., van den Brink, M. R. M. *Intestinal Microbiota and Relapse After Hematopoietic-Cell Transplantation*. Journal of Clinical Oncology. 2017; 35(15): 1650-1659.

Perales, M. A., van den Brink, M. R. M. *Immune recovery after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: is it time to revisit how patients are monitored?*. Biol Blood Marrow Transplant. 2012; 18(11): 1617-1619.

Pergam, S. A., Xie, H., Sandhu, R., Pollack, M., Smith, J., Stevens-Ayers, T., Ilieva, V., Kimball, L. E., Huang, M. L., Hayes, T. S., Corey, L., Boeckh, M. J. *Efficiency and risk factors for CMV transmission in seronegative hematopoietic stem cell recipients*. Biol Blood Marrow Transplant. 2012; 18(9): 1391-1400.

Perkins, J., Field, T., Kim, J., Kharfan-Dabaja, M. A., Fernandez, H., Ayala, E., Perez, L., Xu, M., Alsina, M., Ochoa, L., Sullivan, D., Janssen, W., Anasetti, C. *A randomized phase II trial comparing tacrolimus and mycophenolate mofetil to tacrolimus and methotrexate for acute graft-versus-host disease prophylaxis*. Biol Blood Marrow Transplant. 2010; 16: 937-947.

Petersdorf, E. W., Malkki, M. *Human leukocyte antigen matching in unrelated donor hematopoietic cell transplantation*. Semin Hematol. 2005; 42: 76-84.

RKI: *Clostridioides (früher Clostridium) difficile*. 2019.

RKI: *Cytomegalievirus*. 2014.

Scarpignato, C., Pelosini, I. *Rifaximin, a poorly absorbed antibiotic: pharmacology and clinical potential*. Chemotherapy. 2005; 51(Suppl 1): 36–66.

Schönberger, S., Niehues, T., Meisel, R., Bernbeck, B., Laws, H. J., Kögler, G., Enzmann, J., Wernet, P., Göbel, U., Dilloo, D. *Transplantation of haematopoietic stem cells derived from cord blood, bone marrow or peripheral blood: a single centre matched-pair*

- analysis in a heterogeneous risk population.* Klinische Padiatrie. 2004; 216: 356.
- Schmitz, N., Eapen, M., Horowitz, M. M., Zhang, M. J., Klein, J. P., Rizzo, J. D., Loberiza, F. R., Gratwohl, A., Champlin, R. E., International Bone Marrow Transplant Registry, European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Long-term outcome of patients given transplants of mobilized blood or bone marrow: A report from the International Bone Marrow Transplant Registry and the European Group for Blood and Marrow Transplantation.* Blood. 2006; 108(13): 4288-4290.
- Seegenschmiedt, M. H., Sauer, R. *Systematik der akuten und chronischen Strahlenfolgen.* *Strahlenther Onkol.* 1993; 169: 83-95.
- Seggewiss, R., Einsele, H. *Immune reconstitution after allogeneic and expanding options for immunomodulation: an update.* Blood. 2010; 115: 3861-3867.
- Sekirov, I., Russell, S. L., Antunes, L. C., Finley, B. B. *Gut microbiota in health and disease.* *Physiol Rev.* 2010; 90: 859-904.
- Shono, Y., Docampo, M. D., Peled, J. U., Perobelli, S. M., Jenq, R. R. *Intestinal microbiota-related effects on graft-versus-host disease.* *International journal of hematology.* 2015; 101(5): 428-437.
- Storb, R., Prentice, R. L., Buckner, C. D., Clift, R. A., Appelbaum, F., Deeg, J., Doney, K., Hansen, J. A., Mason, M., Sanders, J. E., Singer, J., Sullivan, K. M., Witherspoon, R. P., Thomas, E. D. *Graft-versus-host disease and survival in patients with aplastic anemia treated by marrow grafts from HLA-identical siblings. Beneficial effect of a protective environment.* *N Engl J Med.* 1983; 308(6): 302-307.
- Storb, R., Deeg, H. J., Whitehead, J., Appelbaum, F., Beatty, P., Bensinger, W., Buckner, C. D., Clift, R., Doney, K., Farewell, V., et al. *Methotrexate and cyclosporine compared with cyclosporine alone for prophylaxis of acute graft versus host disease after marrow transplantation for leukemia.* *N Engl J Med.* 1986; 314: 729-735.

- Taur, Y., Jenq, R. R., Perales, M. A., Littmann, E. R., Morjaria, S., Ling, L., No, D., Gobourne, A., Viale, A., Dahi, P. B., Ponce, D. M., Barker, J. N., Giral, S., van den Brink, M., Pamer, E. G. *The effects of intestinal tract bacterial diversity on mortality following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation*. *Blood*. 2014; 124(7): 1174-1182.
- Taur, Y., Jenq, R. R., Ubeda, C., van den Brink, M., Pamer, E. G. *Role of intestinal microbiota in transplantation outcomes*. *Best Pract Res Clin Haematol*. 2015; 28(2-3): 155-161.
- Trifilio, S. M., Pi, J., Mehta, J. *Changing epidemiology of Clostridium difficile-associated disease during stem cell transplantation*. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2013; 19(3): 405-409.
- Van Bekkum, D. W., Roodenburg, J., Heidt, P. J., van der Waaij, D. *Mitigation of secondary disease of allogeneic mouse radiation chimeras by modification of the intestinal microflora*. *Journal of the National Cancer Institute*. 1974; 52(2): 401-404.
- Vokurka, S., Steinerova, K., Karas, M., Koza, V. *Characteristics and risk factors of oral mucositis after allogeneic stem cell transplantation with FLU/MEL conditioning regimen in context with BU/CY2*. *Bone Marrow Transplant*. 2009; 44(9): 601-605.
- Vossen, J. M., Guiot, H., Lankester, A. C., Vossen, A., Bredius, R., Wolterbeek, R., Bakker, H., Heidt, P. J. *Complete Suppression of the Gut Microbiome Prevents Acute Graft-Versus-Host Disease following Allogeneic Bone Marrow Transplantation*. *PLoS One*. 2014; 9(9): e105706.
- Warren, E. H., Deeg, H. J. *Dissecting graft-versus-leukemia from graft-versus-host-disease using novel strategies*. *Tissue Antigens*. 2013; 81: 183-193.
- Weber, B., Doerr, H. W. *Diagnosis and epidemiology of transfusion-associated human cytomegalovirus infection: recent developments*. *Infusionsther Transfusionsmed*. 1994; 21: 32-39.

Weber, D., Jenq, R. R., Peled, J. U., Taur, Y., Hiergeist, A., Koestler, J., Dettmer, K., Weber, M., Wolff, D., Hahn, J., Pamer, E. G., Herr, W., Gessner, A., Oefner, P. J., van den Brink, M. R. M., Holler, E. *Microbiota disruption induced by early use of broad spectrum antibiotics is an independent risk factor of outcome after allogeneic stem cell transplantation*. Biol Blood Marrow Transplant. 2017; 23(5): 845-852.

Weber, D., Oefner, P. J., Dettmer, K., Hiergeist, A., Koestler, J., Gessner, A., Weber, M., Stämmeler, F., Hahn, J., Wolff, D., Herr, W., Holler, E. *Rifaximin preserves intestinal microbiota balance in patients undergoing allogeneic stem cell transplantation*. Bone Marrow Transplant. 2016; 51(8): 1087-1092.

Weber, D., Oefner, P. J., Hiergeist, A., Koestler, J., Gessner, A., Weber, M., Hahn, J., Wolff, D., Stämmeler, F., Spang, R., Herr, W., Dettmer, K., Holler, E. *Low urinary indoxyl sulfate levels early after transplantation reflect a disrupted microbiome and are associated with poor outcome*. Blood. 2015; 126(14): 1723-1728.

Weiden, P. L., Flournoy, N., Thomas, E. D., Prentice, R., Fefer, A., Buckner, C. D., Storb, R. *Antileukemic effect of graft-versus-host disease in human recipients of allogeneic-marrow grafts*. N Engl J Med. 1979; 300(19): 1068-1073.

Willems, L., Porcher, R., Lafaurie, M., Casin, I., Robin, M., Xhaard, A., Andreoli, A. L., Rodriguez-Otero, P., Dhedin, N., Socié, G., Ribaud, P., Peffault de Latour, R. *Clostridium difficile infection after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: incidence, risk factors, and outcome*. Biol Blood Marrow Transplant. 2012; 18: 1295-1301.

Wissenschaftlicher Beirat der Bundesärztekammer. *Richtlinien für die allogene Knochenmarktransplantation mit nichtverwandten Spendern*. Dt Ärztebl 1994; 91: A-761-766 [Heft 11].

## V Abbildungsverzeichnis

	<b>Seite</b>
Abbildung 1: Schematische Darstellung der einzelnen Schritte der möglichen Entstehung einer aGvHD	<b>13</b>

## VI Tabellenverzeichnis

	<b>Seite</b>
Tabelle 1: Allgemeine Patientencharakteristika	<b>20</b>
Tabelle 2: Grunderkrankungen vor allo HSCT	<b>23</b>
Tabelle 3: Transplantationscharakteristika	<b>25</b>
Tabelle 4: Tumorstatus vor der allo HSCT	<b>26</b>
Tabelle 5: CMV-Status von Empfänger und Spender vor allo HSCT	<b>27</b>
Tabelle 6: Konditionierungsregime	<b>27</b>
Tabelle 7: Verteilung nach Darmdekontaminationsstrategien	<b>29</b>
Tabelle 8: Auftreten von Mukositis	<b>30</b>
Tabelle 9: Auftreten von Fieber	<b>31</b>
Tabelle 10: Zusätzliche Behandlung mit Antibiotika bei Infektionen in Neutropenie	<b>32</b>
Tabelle 11: Auftreten des Nachweises des Clostridioides-difficile-Bakteriums	<b>32</b>
Tabelle 12: Auftreten von Clostridioides-difficile-Infektionen mit Toxinnachweis	<b>33</b>
Tabelle 13: Auftreten von CMV-Reaktivierung	<b>33</b>
Tabelle 14: Auftreten von Sepsis	<b>34</b>
Tabelle 15: Auftreten von aGvHD	<b>35</b>
Tabelle 16: Auftreten von aGvHD nach anderer Gruppeneinteilung	<b>36</b>
Tabelle 17: Auftreten von cGvHD	<b>37</b>
Tabelle 18: Auftreten von intestinaler GvHD	<b>37</b>
Tabelle 19: Auftreten von Rezidiven	<b>38</b>
Tabelle 20: Sechs-Monats-Mortalität	<b>40</b>
Tabelle 21: Ein-Jahres-Mortalität	<b>40</b>
Tabelle 22: Zusammenhang zwischen einer Antibiotikatherapie und einer CDI	<b>41</b>
Tabelle 23: Zusammenhang zwischen GvHD und CDI allgemein	<b>42</b>
Tabelle 24: Zusammenhang zwischen GvHD und CDI bei Patienten mit klassischer Darmdekontamination	<b>42</b>
Tabelle 25: Zusammenhang zwischen GvHD und CDI bei Patienten mit unkonventioneller Darmdekontamination	<b>42</b>

## VII Anhänge

## Danksagung

An dieser Stelle möchte ich allen einen großen Dank aussprechen, die mich bei der Anfertigung meiner Doktorarbeit unterstützt haben.

Mein besonderer Dank gilt meinem Doktorvater und Betreuer PD Dr. med. Andreas Günther, der während der gesamten Zeit meiner Promotion stets Ansprechpartner für methodische und inhaltliche Fragestellungen war und den ich jederzeit um Rat bitten konnte. Ich danke für die zahlreichen Telefonate über weite Distanzen mit fachlichen Ratschlägen, Ideen und Anmerkungen.

Des Weiteren danke ich den Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern des Dr. Mildred-Scheel-Hauses für die unproblematische Bereitstellung aktueller Informationen, für die nette Unterstützung und die angenehme Zusammenarbeit.

Schlussendlich möchte ich meinen Eltern, meinen Geschwistern und meinem Partner danken für die vielen Ermutigungen, die Unterstützung und unermüdliche Motivierung sowie für das offene Ohr für stilistische, inhaltliche oder jedwede andere Art an Fragen und Gedanken.