
**Orale Mukositis: Inzidenz und Schweregrad bei Patienten
mit Multiplem Myelom nach Hochdosis-Chemotherapie und
nachfolgender autologer Stammzelltransplantation**

Sophie Bogner



München 2022

Aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik III,
Klinik der Ludwig-Maximilians-Universität München
Vorstand: Prof. Dr. Dr. Michael von Bergwelt-Baildon

Orale Mukositis: Inzidenz und Schweregrad bei Patienten mit Multiplem Myelom nach Hochdosis-Chemotherapie und nachfolgender autologer Stammzelltransplantation

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Sophie Bogner
aus Braunschweig
2022

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. Christina Rieger

Mitberichterstatter: Prof. Dr. Ralf Schmidmaier
PD Dr. Phillipp Baumann
Prof. Dr. Sebastian Suerbaum

Mitbetreuung durch die
promovierte Mitarbeiterin: Dr. Heidi Horns

Dekan: Prof. Dr. med. Thomas Gudermann

Tag der mündlichen Prüfung: 29.09.2022

Meiner Familie

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung.....	1
1.1	Einführung in die Problemstellung.....	1
1.2	Orale Mukositis	1
1.2.1	Ätiologie und Pathogenese der Mukositis.....	1
1.2.2	Schweregrade und Symptome der oralen Mukositis nach aSZT.....	2
1.2.3	Schwere der Erkrankung und Komplikationen der oralen Mukositis	3
1.2.4	Prophylaxe und Therapie der Oralen Mukositis.....	4
1.3	Multipl. Myelom	6
1.3.1	Epidemiologie und Diagnostik.....	6
1.3.2	Therapie des Multiplen Myeloms.....	7
1.3.3	Outcome des Multiplen Myeloms	8
1.4	Fragestellung.....	9
2	Methoden	11
2.1	Studiendesign.....	11
2.2	Patientengut	11
2.3	Datenquellen	12
2.4	Erhebungsinstrumente	13
2.5	Statistik	15
3	Ergebnisse.....	16
3.1	Demographie und klinische Daten.....	16
3.2	Orale Mukositis: Inzidenz und Schweregrade bei Patienten mit aSZT	17
3.2.1	Prophylaxe	22
3.2.2	Candida, Opioidpflichtigkeit und intravenöse Ernährung.....	22
3.3	Nebenhypothese 1 – Das Vorliegen einer OM oder der Schweregrad der OM unterscheidet sich zwischen der ersten Transplantation im Vergleich zur zweiten Transplantation (interindividuell).....	23
3.4	Nebenhypothese 2 – Zunahme der höhergradigen OM bei der zweiten aSZT im Vergleich zur ersten aSZT für den einzelnen Patienten (intraindividuelle Analyse)	24
4	Diskussion.....	26
4.1	Einschränkung dieser Erhebung	27
4.1.1	Vollständigkeit der Datenerhebung (klinische Daten und Behandlungsindikation).....	27
4.1.2	Orale Mukositis: Inzidenz und Schweregrade bei Patienten mit aSZT	27

4.2 Nebenergebnisse Prophylaxe	29
4.3 Nebenergebnisse Candida, Opioidpflichtigkeit und intravenöse Ernährung	31
4.4 Nebenhypothese 1 – Das Vorliegen einer OM oder der Schweregrad der OM unterscheidet sich zwischen der ersten Transplantation im Vergleich zur zweiten Transplantation (interindividuell)	32
4.5 Nebenhypothese 2 – Zunahme der höhergradigen OM bei der zweiten aSZT im Vergleich zur ersten aSZT für den einzelnen Patienten (intraindividuelle Analyse)	32
4.6 Ausblick	33
5 Zusammenfassung	35
6 Literaturverzeichnis	36

Abbildungs- und Tabellenverzeichnis

Abbildung 1. Orale Mukositis WHO Grad-Differenz von der ersten zur zweiten Transplantation jedes einzelnen Patienten (intraindividuelle Analyse).....	25
Tabelle 1. WHO Tabelle für orale Veränderungen unter Krebstherapie	3
Tabelle 2. Stadieneinteilung nach Durie & Salmon.....	7
Tabelle 3. Stadieneinteilung nach der Revised ISS von 2016 mit LDH und zytogenetischer Aberration.....	8
Tabelle 4. Beschreibung der zensierten Patienten mit ihrem Transplantationsjahr und dem Grund der Zensur....	11
Tabelle 5. SPSS-Variablen und ihre Quellen	13
Tabelle 6.1. Demographie und allgemeine klinische Daten der 184 Patienten.....	16
Tabelle 6.2. Altersverteilung und Verweildauern der Patienten.....	17
Tabelle 7. Gruppe 1 – Beschreibung der oralen Mukositis und ihrer WHO Grade über alle Transplantationsaufenthalte.....	17
Tabelle 8. Gruppe 2 – Auswertung der OM der Patienten, die im Gesamten nur eine Transplantation hatten	18
Tabelle 9. Gruppe 3 – Auswertung der OM der Patienten, die mehrfach transplantiert wurden, deren erster Transplantationsaufenthalt.....	18
Tabelle 10. Gruppe 4 – Auswertung der OM der Patienten, die mehrfach transplantiert wurden, deren zweiter Transplantationsaufenthalt.....	19
Tabelle 11. Gruppe 1: Assoziationen des Auftretens der OM mit klinischen Faktoren.....	20
Tabelle 12. Gruppe 1: Assoziationen des Auftretens einer höhergradigen versus einer niedriggradigen, bzw. keiner OM mit klinischen Faktoren	20
Tabelle 13. Gruppe 2 und 3 kombiniert (alle Ersttransplantationen): Assoziationen des Auftretens der OM mit klinischen Faktoren.....	21
Tabelle 14. Gruppe 2 und 3 (alle Ersttransplantationen): Assoziationen des Auftretens einer höhergradigen versus einer niedriggradigen, bzw. keiner OM mit klinischen Faktoren.....	21
Tabelle 15. Interindividuelle Unterschiede bzgl. eines Auftretens einer OM von der ersten zur zweiten Transplantation (n= 128 Aufenthalte)	23
Tabelle 16. Interindividuelle Unterschiede bzgl. eines Auftretens einer höhergradigen OM versus einer niedriggradigen/keiner OM von der ersten zur zweiten Transplantation (n= 105 Aufenthalte)..	23
Tabelle 17. Interindividuelle Unterschiede bzgl. eines Auftretens einer höhergradigen OM versus einer niedriggradigen/keiner OM von der ersten zur zweiten Transplantation an allen Patienten, bei denen diese Daten sowohl bei Erst- als auch Zweittransplantation vorlagen (n=82).....	24
Tabelle 18. Unterschied für jeden einzelnen Patienten von der ersten zur zweiten Transplantation (intraindividuell).....	24
Tabelle 19. Orale Mukositis WHO Grad-Differenz von der ersten zur zweiten Transplantation jedes einzelnen Patienten.....	25

Abkürzungsverzeichnis

5-FU	5-Fluoruracil
aSZT	autologe Stammzelltransplantation
CR	Komplette Remission
Diff.-BB	Differenzialblutbild
ED	Erstdiagnose
G-CSF	Granulozyten-Kolonie-stimulierender Faktor (granulocyte-colony stimulating factor)
GI	Gastrointestinal
HD-Therapie	Hochdosis-Therapie
IBE	Institut für Medizinische Informationsverarbeitung Biometrie und Epidemiologie
IMWG	International Myeloma Working Group
ISS	International Staging System
i. v.	intravenös
KAS	Klinisches Arbeitsplatzsystem
LAMP	KAS am Klinikum Großhadern
LMU	Ludwig-Maximilians-Universität München
MGUS	Monoklonale Gammopathie unklarer Signifikanz
MDK	Medizinischer Dienst der Krankenversicherung
MM	Multiples Myelom
M-Protein	Monoklonales Paraprotein
NCI	National Cancer Institute
NHL	Non-Hodgkin-Lymphom
OM	Orale Mukositis
PCA	Patientenkontrollierte Schmerztherapie (patient controlled analgesia)
PEG	Perkutane endoskopische Gastrostomie
PR	Partielle Remission
SMM	Smouldering Multiple Myeloma
SNP	Single Nucleotide Polymorphism
SOP	Standard Operating Procedure
TPN	Totale parenterale Ernährung (total parenteral nutrition)
Tx	Transplantation
VGPR	Sehr gute partielle Remission (very good partial remission)
WHO	World Health Organization

1. Einleitung

1.1 Einführung in die Problemstellung

Die Mukositis ist eine häufige, schwerwiegende und unterschätzte Komplikation bei vielen Therapien zur nicht-chirurgischen Krebsbekämpfung, sei es Chemotherapie oder Bestrahlung^(1;2). Mukositis, eine Entzündung der Schleimhäute, ist zudem ein relevantes Problem für Patienten unter Hochdosis-Chemotherapie, infolge dessen es häufig zu Infektionen kommen kann, die teilweise sogar tödlich verlaufen können⁽³⁾. Mukositis kann therapie- und prognoseentscheidend für die Patienten sein, wenn sie dazu führt, dass Therapien dosisreduziert oder sogar abgebrochen werden müssen^(2;4).

Trotzdem geht dieses so wichtige Thema im klinischen Alltag oft unter. Noch zu selten gibt es festgelegte Verfahrensweisen in den Kliniken zur Behandlung der Mukositis. Dabei gibt es bereits seit einigen Jahren feste Leitlinien, wie Patienten unter Hochdosis-Therapie (HD-Therapie) bezüglich Prophylaxe und Therapie einer Mukositis zu behandeln sind^(5;6). Die HD-Therapie mit anschließender autologer Stammzelltransplantation (aSZT) ist das Standardverfahren für Patienten mit einem Multiplem Myelom (MM), sodass gerade bei dieser Erkrankung die orale Mukositis (OM) ein häufiger therapieentscheidender Faktor ist.

1.2 Orale Mukositis

Mukositis ist eine oral oder gastrointestinal auftretende Entzündung der Schleimhäute. Stomatitis bezeichnet allgemein Entzündungen im Mund, inklusive Schleimhaut, Zähne, periapikal und Wurzelhaut^(4;7). In dieser Arbeit liegt der Fokus auf der OM.

1.2.1 Ätiologie und Pathogenese der Mukositis

Die OM ist eine häufige Komplikation der zytoreduktiven Krebstherapie (Chemo- oder Radiotherapie)^(4;8) (siehe „1.2.2 Schweregrade und Symptome der oralen Mukositis nach aSZT“).

Bei Chemotherapien bestimmt die Art und Dosis des Chemotherapeutikums^(1;2;4) das Risiko, eine OM zu entwickeln. Beim Multiplen Myelom (MM) und der autologen Stammzelltransplantation (aSZT) wird vor allem Melphalan^(3;9), 5-Fluoruracil (5-FU), Cisplatin und Etoposid eingesetzt. Diese Substanzen sind besonders stomatotoxisch⁽¹⁻³⁾. Kombinationen verschiedener Substanzen erhöhen zusätzlich das Risiko, was dazu führt, dass 40 bis 70% aller Patienten unter Standardchemotherapien unter Mukositis leiden⁽¹⁾. Höhere Melphalاندosen im Rahmen der Konditionierung für die aSZT korrelieren mit einem höheren Risiko für eine OM^(10;11).

Zu den patientenbezogenen Risikofaktoren gehören schlechte Mundgesundheit und -hygiene, reduzierter Speichelfluss, genetische Faktoren (s. u.) und vorausgegangene Tumorthherapie (z. B. Kopf-Hals-Tumore)⁽¹²⁾.

Ebenso korrelieren höhere Serumkreatininspiegel mit einem höheren Risiko für eine OM, sprich ein Stadium B nach Durie & Salmon^(10;11;13). Etwas umstritten sind der Einfluss von Alter und Geschlecht auf die OM^(11;14).

In einigen Arbeiten wurde eine Assoziation zwischen höherem Alter ^(15;16) und weiblichem Geschlecht gefunden ⁽¹⁵⁻¹⁷⁾, andere Arbeiten konnten diese Assoziation nicht finden ⁽¹¹⁾.

Die Pathogenese der OM ist noch nicht komplett aufgeklärt. Mittlerweile distanziert sich die Forschung von dem ehemals vorherrschenden Konzept, dass es sich um einen unspezifischen direkten Effekt der Bestrahlung oder der Chemotherapie auf die sich schnell teilenden Basalzellen der Mukosa handelt ^(1;2). Es scheint 5 biologische Phasen auf Zellebene zu geben:

- Initiierung
- primäre Schadensantwort mit Hochregulierung und Erzeugung von Messenger-Signalen
- Signalübertragung und -verstärkung
- Ulzeration und Entzündung
- Wundheilung (häufig beginnend zum Zeitpunkt der Neutrophilenerholung nach aSZT ⁽¹⁸⁾) ^(1;8)

Zugleich mehren sich Hinweise für eine genetische Assoziation zwischen dem Risiko zur Entwicklung einer OM und verschiedenen SNP- (Single-Nucleotide Polymorphism) Allelen in einem Locus der Entzündungskaskade ⁽¹³⁾. Durch die Chemo- oder Radiotherapie wird ein Epithel- und Submukosaschaden ausgelöst, wodurch reaktive Sauerstoffteilchen freigesetzt werden, die wiederum den Schaden an der Schleimhaut und den Blutgefäßen verstärken ⁽⁹⁾. Die Hoffnung ist, dass sich in der Zukunft Therapien der Mukositis entwickeln lassen, die auf verschiedene Aspekte der Pathogenese abzielen, sowohl auf der Ebene der Genetik wie auch der intra- und interzellulären Abläufe ^(2;9).

Wie bereits oben erwähnt, wird die OM durch Chemo- oder Strahlentherapie ausgelöst, die dabei synergistisch die physiologische Schleimhautfunktion, -differenzierung und -regeneration stören ⁽⁸⁾. Diese so genannte direkte Stomatotoxizität tritt etwa fünf bis zehn Tage nach Beginn einer Chemotherapie, bzw. nach drei bis fünf Wochen einer konventionell fraktionierten Strahlentherapie auf ⁽⁸⁾. Die indirekte Stomatotoxizität wird in der Phase der Neutropenie beobachtet und ist gekennzeichnet durch opportunistische virale, mykotische und bakterielle Superinfektion, der durch die direkte Stomatotoxizität vorgeschädigten Schleimhaut ⁽⁸⁾.

1.2.2 Schweregrade und Symptome der oralen Mukositis nach aSZT

Es gibt verschiedene Einteilungen der Mukositis, die bekannteste ist die Einteilung der WHO und in den angelsächsischen Ländern die Einteilung des National Cancer Instituts (NCI) ⁽¹⁾. WHO Grade 3 und 4 gelten als eine schwere, beziehungsweise höhergradige OM ⁽¹⁰⁾.

Bis zu 70 bis 100 % aller Patienten, die eine aSZT mit einer HD-Melphalan-Konditionierung erhalten, entwickeln eine OM World Health Organization (WHO) Grad 1 bis 4 ^(1;4;9-11;19-21) (siehe Tabelle 1). Die höchste Inzidenzrate gibt es bei Patienten mit zusätzlicher Bestrahlungstherapie, wo die Rate an OM WHO Grad 3 bis 4 bei über 60 % liegt ^(1;2). Ohne Bestrahlung liegt sie immer noch bei 30 bis 50 % ^(2;11;13).

Tabelle 1. WHO-Grade für orale Veränderungen unter Krebstherapie ⁽²²⁾

0	1	2	3	4
Keine Veränderung	Schmerzen, Rötung	Rötung, Ulzerationen, Aufnahme fester Nahrung möglich	Ulzerationen, nur flüssige Nahrungsaufnahme möglich	Ernährung nicht möglich

Die Symptome der OM können vielfältig sein. Ein frühes klinisches Zeichen der OM ist Rötung, meist vier bis fünf Tage nach Chemotherapie. Patienten können auch über ein brennendes Empfinden und die Unverträglichkeit scharfer Speisen klagen. Sieben bis zehn Tage nach Chemotherapie entwickeln sich Ulzerationen, die zu starken Schmerzen führen, die oftmals nur durch eine Opioidtherapie kontrolliert werden können. In diesem Stadium müssen die Patienten oftmals ihr Essverhalten um- oder ganz einstellen ^[⁽¹⁾ ganzer Absatz].

Weitere Symptome können Geschmacksstörungen, Sprachstörungen, Schluckbeschwerden und die Einschränkung bei der Einnahme oraler Medikation sein ^(1; 10; 23). Auch die Teilhabe am sozialen Leben kann durch die begrenzten Möglichkeiten der Nahrungsaufnahme und des Sprechens eingeschränkt sein, was zusätzlich psychisch belastend sein kann ^(10; 24-26).

Die Diagnose der OM wird klinisch gestellt, mit dem Wissen um erfolgte stomatotoxische Chemo- oder Radiotherapien, und dem zeitlichen und örtlichen Auftreten von oralen Läsionen ⁽¹⁾. Durch Chemotherapie hervorgerufene OM findet sich häufig an der beweglichen Mukosa der Wangenschleimhaut und lateral und ventral der Zungenoberfläche ⁽¹⁾. Sie dauert circa eine Woche und heilt spontan 21 Tage nach der Infusion ab ⁽¹⁾. In sehr schweren Fällen oder Stimmveränderungen sollte auch eine laryngoskopische Untersuchung erfolgen ⁽⁶⁾.

Wachsende Evidenz aus Studien weist darauf hin, dass nicht die klinische Qualifikation des Untersuchers, sondern das Training und die Erfahrung eine Rolle spielt, um die Genauigkeit und Konsistenz der Mukositisbewertung zu verbessern ⁽²⁾.

1.2.3 Schwere der Erkrankung und Komplikationen der oralen Mukositis

Eine OM kann so schwerwiegend verlaufen und für die Patienten so belastend sein, dass es die dosislimitierende Toxizität einer Radio-/Chemotherapie darstellen kann ^(2,4). OM hat einen dramatischen Effekt klinisch und psychisch durch die Auswirkungen auf die Lebensqualität ⁽²⁷⁾ (siehe „1.2.2 Schweregrade und Symptome der oralen Mukositis nach aSZT“), und kann dazu führen, dass lebensrettende, bzw. -verlängernde Maßnahmen nicht zur Gänze oder überhaupt durchgeführt werden können ⁽⁴⁾. Bei vielen Patienten unter myeloablativer Therapie ist es die Erholung der Schleimhäute, und nicht die hämatologische Funktion, die die Entlassung verzögert ^(3; 10).

Es gibt Studien zur Lebensqualität der Patienten unter Transplantation, die eine signifikante Einschränkung feststellen ^(1,2,8,24,26). Oftmals wird die OM von den Patienten als die Nebenwirkung der aSZT mit der stärksten

persönlichen Beeinträchtigung beschrieben, gefolgt von Übelkeit und Erbrechen ^(1;4;10;25).

Durch die Konditionierung vor einer aSZT werden die Patienten neutropen, in dieser Phase ist eine OM ein klinisch signifikanter Risikofaktor für Sepsis ^(1-3;13), Bakteriämie und Fungämie ⁽¹⁾. Eine febrile Reaktion ist in gewisser Weise normal während eines aSZT-Aufenthaltes, eine OM kann aber die Dauer des Fiebers verlängern ⁽⁴⁾. Die 100-Tages-Mortalität nach einer Transplantation mit OM ist um das 3,9-fache signifikant höher ⁽²⁸⁾.

Eine höhergradige OM muss in bis zu 80 % der Fälle ⁽²⁾, mit einer intravenösen Morphintherapie versorgt werden ^(1;4;9;29) (siehe „3.2.2 Candida, Opioidpflichtigkeit und intravenöse Ernährung“). Nach der WHO Definition einer OM Grad 3 oder 4 ist die Nahrungsaufnahme nur noch begrenzt oder gar nicht mehr möglich ⁽²²⁾; bis zu 87 % der Patienten erhalten eine totale parenterale Ernährung (TPN) ^(3;4;29), oder müssen ihre Ernährung umstellen ^(1;2).

Durch die Komplikationen der OM verlängert sich nach einer Studie die Aufenthaltsdauer der Patienten um im Durchschnitt 2,6 Tage ⁽²⁸⁾. Die verlängerte Aufenthaltsdauer, die Kosten der Therapie für Antibiotika und andere Medikamente ^(1;4;10;13;29) sowie die durch die Infektionen teilweise benötigte Intensivtherapie sind zusätzliche Kosten für die Krankenhäuser, den Krankenkassen und damit der Gesellschaft. aSZT-Patienten mit OM haben, wie bereits oben schon erwähnt, mehr Fiebertage, einen höheren Medikamentenverbrauch und einen höheren Gebrauch an TPN als die Patienten ohne OM ⁽¹⁾. Eine OM oder auch nur die Erwartung einer OM ist ein häufiger Auslöser für das Legen einer perkutanen endoskopischen Gastrostomie (PEG)-Sonde ⁽¹⁾.

Der größte Kostenfaktor ist aber wahrscheinlich die verlängerte Aufenthaltsdauer der Patienten mit OM, welche die Kosten für Patienten ohne OM deutlich übersteigt ⁽¹⁾. Die meisten Studien dazu stammen aus den USA. Sonis et al. berichteten 2001 von zusätzlichen durchschnittlichen Krankenhauskosten von \$42 749 bei Patienten mit oralen Ulzerationen ⁽²⁸⁾. Elting et al. berichteten 2003 von durchschnittlichen Kosten pro Zyklus Therapie von \$ 3893 für Patienten ohne Mukositis, \$ 6277 für Patienten mit OM, \$ 9132 für Patienten mit gastrointestinaler (GI-)Mukositis und \$ 9161 für Patienten mit OM und GI-Mukositis. Bei WHO Grad 1 bis 2 entstanden Kosten von \$ 2725 und bei WHO Grad 3 bis 4 Kosten von \$ 5565 ⁽³⁰⁾. Die Zahlen sind natürlich nicht direkt auf Deutschland übertragbar, aber sie zeigen, dass die verursachten Kosten wirtschaftlich signifikant sind ⁽¹⁾.

1.2.4 Prophylaxe und Therapie der Oralen Mukositis

Bei der Prävention und Therapie der OM werden teils die gleichen Substanzen oder Methoden verwendet, weshalb es oft keine klare Trennung zwischen Prophylaxe und Therapie gibt. Mittlerweile sind sehr viele verschiedene Ansätze und Mittel untersucht worden, um eine OM zu verhindern oder zu therapieren. Erfolgsversprechend sind aber nur wenige davon ⁽¹⁾, bzw. fehlt es an Doppelblindstudien und Placebo-kontrollierten klinischen Studien ⁽³¹⁾.

Das regelmäßige Spülen des Mundes gehört zu den Standardmaßnahmen der Prävention und Intervention bei OM ⁽³²⁾. Aktuelle Leitlinienempfehlung begrenzen sich auf eine Mundspülung mit Wasser oder 0,9 % NaCl-

Lösung ⁽⁶⁾. Um die Patienten zur Mitarbeit zu bewegen, gehört eine gute mündliche und schriftliche Aufklärung, der Gebrauch eines Patiententagebuchs zur Dokumentation, eine Konstanz in der Betreuung und eine hohe Präsenz des medizinischen Personals im Rahmen der Isolation während der Neutropenie im Rahmen der aSZT ⁽³²⁾.

Die klinische visuelle Untersuchung der Mundschleimhaut wurde unter Punkt „1.2.2 Schweregrade und Symptome der oralen Mukositis nach aSZT“ bereits erwähnt. Im Alltag findet sie leider selten, bzw. selten standardisiert Anwendung. In der neuesten Onkopedia-Leitlinie zur Antimikrobiellen Therapie infektiöser Komplikationen nach HD-aSZT wird zum Beispiel gefordert, vor und während der Neutropenie eine sorgfältige Haut- und Schleimhautuntersuchung durchzuführen, bei Auftreten von Infektionszeichen sogar eine tägliche Untersuchung ^(5;12).

Ein Weg wären beispielsweise standardisierte Mundpflegeprotokolle. Hier konnten bereits positive Erfahrungen gesammelt werden. Ein mögliches Protokoll würde folgende Punkte beinhalten: die tägliche klinisch visuelle Untersuchung ^(5;12) und Dokumentation dazu, ebenso wie die tägliche (auch angeleitete) Mundpflege ^(4;6;33-35) und die Aufklärung von Patienten ^(1;4;34) und Angehörigen ⁽⁷⁾. Leppla et al. haben 2015 eine Pilotstudie vorgestellt, in der zwischen „usual care“ (tägliches Untersuchen, Patientenaufklärung, Mundspülungen) und einem „OrCaSS“-Protokoll mit verstärkter Patientenaufklärung unterschieden wurde. Das „OrCaSS“-Protokoll zeigte einen Ansatz, die OM später entstehen zu lassen und den Schweregrad zu reduzieren ⁽³⁶⁾.

Die Kryotherapie, also das Kühlen der Mundschleimhaut vor, während und nach der Therapie mit Eiswürfeln, scheint gute Ergebnisse zu liefern ^(1;19;34;37). Sie ist mit einfachen Mitteln, ohne große Kosten ⁽⁷⁾ und ohne großen Aufwand für die Pflege durchzuführen ⁽³⁸⁾ und wird mittlerweile auch als Mukositisprophylaxe empfohlen ^(7;35;38;39). 2016 wurde die Kryotherapie in die S3-Leitlinie zur Supportivtherapie bei Tumorerkrankungen aufgenommen ⁽¹²⁾.

Ein neueres Medikament zur Prävention und Therapie ist Palifermin (rekombinanter Keratinozyten-Wachstumsfaktor). Es ist zugelassen für die Behandlung von Patienten mit malignen hämatologischen Erkrankungen, die eine Konditionierungstherapie vor einer Stammzelltransplantation erhalten ^(1;39). Laut der S3-Leitlinie gibt es widersprüchliche Daten für ^(7;18;35) oder gegen Anwendung dieses Mittels, und es war deswegen keine Empfehlung möglich ^(12;40). Aufgrund des geringen Umsatzes wurde Palifermin am 06.04.2016 europaweit vom Markt genommen ⁽¹²⁾.

Granulozyten-Monozyten-Kolonie-stimulierender-Faktor ist eine der umstrittenen Substanzen, bis circa 2004 wurde ihm noch ein Vorteil für die Patienten bescheinigt ⁽¹⁾. Mittlerweile spricht die aktuelle Datenlage sich gegen einen Einsatz in der Prävention von Mukositis bei Transplantationspatienten aus ^(35;39).

Antibiotika scheinen einen moderaten Vorteil für die Patienten bezüglich der Entwicklungsprävention einer OM zu haben ⁽¹⁾. Für Amifostin, einer zytoprotektiven Substanz, gibt es eine Empfehlung für GI Mukosi-

tis ^(1;39). Von den natürlichen Substanzen wird Zink mit Vorbehalt vorgeschlagen, mit noch mangelhafter Evidenzlage ^(35;41).

Antimykotika sollen prophylaktisch wirken, um eine orale Candidose oder eine systemische Infektion als Folge einer OM zu verringern ⁽¹⁾, aber auch hier gibt es widersprüchliche Ergebnisse ⁽³⁵⁾.

Wie bereits weiter oben erwähnt, gehören zur Therapie der OM auch systemische Opioide, z. B. als patientenkontrollierte Schmerztherapie (PCA) ^(1;4;12;35;42;43) und parenterale Ernährung. Als Folge dieser Therapie berichten Patienten von einschränkenden Nebenwirkungen, wie Halluzinationen, ein Gefühl des Kontrollverlustes und eine Abnahme der geistigen Schärfe ⁽²⁵⁾.

Neben den symptomatischen Ansätzen darf die Psyche der Patienten nicht außer Acht gelassen werden. Wie bereits unter Punkt „1.2.3 Schwere der Erkrankung und Komplikationen der oralen Mukositis“ gezeigt, sind die Patienten teilweise stark psychisch belastet. Die Rolle des Behandlungsteams kann hier nicht genug betont werden ^(27;31).

Generell kann man sagen, dass die Therapie der Mukositis immer noch eine Herausforderung darstellt ⁽³⁴⁾, und deswegen ein besonderer Schwerpunkt auf der Prävention liegen sollte ⁽³¹⁾.

1.3 Multiples Myelom

1.3.1 Epidemiologie und Diagnostik

Das MM ist ein zu den Non-Hodgkin-Lymphomen (NHL) gehörendes B-Zell-Lymphom, das primär im Knochenmark auftritt ^(44, S.217). Es geht mit einem erhöhten Anteil monoklonaler Plasmazellen einher.

Die Myelom-Erkrankung ist durch Symptome wie Knochenschmerzen, Organdysfunktion und chronischer Fatigue gekennzeichnet, die die Lebensqualität erheblich beeinträchtigen können ^(44, S.217).

Das MM ist nach den „klassischen“ NHL die zweithäufigste hämatologische Neoplasie in Deutschland ^(44, S.217), beziehungsweise die dritthäufigste in Europa ⁽⁴⁵⁾. Im Schnitt gibt es pro Jahr 3600 Neuerkrankungen bei Männern und 2900 Neuerkrankungen bei Frauen in Deutschland ⁽⁴⁶⁾. Aufgrund der Bevölkerungsalterung ist diese Zahl im letzten Jahrzehnt etwas angestiegen ⁽⁴⁶⁾. Es wird mit einem weiteren Anwachsen der Fallzahlen auf etwa 8500 Neuerkrankungen pro Jahr bis 2040 gerechnet ⁽⁴⁶⁾.

Zum Diagnosezeitpunkt beträgt das mediane Erkrankungsalter bei Männern 72 Jahre und bei Frauen 74 Jahre ⁽⁴⁶⁾. Am häufigsten sind Patienten zwischen 70 und 79 Jahren betroffen ⁽⁴⁶⁾. In allen Altersgruppen sind Männer häufiger erkrankt als Frauen ⁽⁴⁶⁾.

Die Diagnose eines Myeloms kann gestellt werden, wenn ≥ 10 % klonale Plasmazellen im Knochenmark zu finden sind in Verbindung mit einem Endorganschaden, der auf die zugrundeliegende Plasmazellerkrankung zurückzuführen ist ^(47, S.112).

Der Endorganschaden wird nach den CRAB-Kriterien eingeteilt (**C**alcium, **R**enal, **A**naemia, **B**ones). Dazu gehört eine Hypercalciämie (> 11,0 mg/dl), eine renale Insuffizienz (Kreatinin > 20 mg/ml), eine Anämie (Hämoglobin < 10 g/dl) und aktive Knochenläsionen ^(47, S.112).

1975 wurde die Stadieneinteilung nach Durie & Salmon veröffentlicht ^(48, S.1;49). 2005 kam mit dem International Staging System (ISS) die heutzutage übliche Stadieneinteilung heraus ⁽⁴⁶⁾ (siehe Tabelle 3). Die Patienten werden in drei prognostische Subgruppen auf Basis von Laborparametern und Zytogenetik unterteilt ⁽⁴⁶⁾. In dieser Erhebung wurden die Patienten weiterhin nach Durie & Salmon (siehe Tabelle 2: Stadieneinteilung nach Durie & Salmon) eingeteilt, da vor allem für die ersten Erhebungsjahre nicht stringent Angaben zur ISS-Einteilung der Patienten zu finden waren

Tabelle 2. Stadieneinteilung nach Durie & Salmon. Zusatzstadium A: Kreatinin <2 mg/dl, Zusatzstadium B: Kreatinin >2 mg/dl

Stadium	Kriterien
I	Alle nachfolgenden Kriterien müssen erfüllt sein: <ul style="list-style-type: none"> • Hämoglobin > 10 g/dl • Serum-Calcium im Normbereich (< 12 mg/dl) • Radiologisch normale Knochenstruktur oder solitäres Plasmozytom • Niedriges Paraproteinproduktion
II	Weder Kriterien von Stadium I oder III erfüllt
III	Mindestens ein Kriterium muss erfüllt sein: <ul style="list-style-type: none"> • Hämoglobin < 8,5 g/dl • Serum-Calcium > 12 mg/dl • radiologisch fortgeschrittene osteolytische Knochenläsionen • Hohe Paraproteinproduktion

Tabelle 3. Stadieneinteilung nach der Revised ISS von 2016 mit LDH und zytogenetischer Aberration ⁽⁴⁶⁾. Hochrisiko: del(17p), t(4; 14), t(14; 16); Standardrisiko: alle anderen genetischen Marker

Stadium	Revised ISS
I	β_2 -Mikroglobulin $\leq 3,5$ mg/l <i>und</i> Albumin $\geq 3,5$ g/dl <i>und</i> Zytogenetik Standardrisiko1 <i>und</i> LDH \leq oberer Normwert
II	weder Stadium I noch III
III	β_2 -Mikroglobulin $\geq 5,5$ mg/l <i>und</i> Zytogenetik Hochrisiko 1 <i>oder</i> LDH > oberer Normwert

1.3.2 Therapie des Multiplen Myeloms

Die HD-Chemotherapie und aSZT wird für jüngere Patienten, bzw. bei Patienten ohne oder mit wenigen Komorbiditäten mit MM mittlerweile als Standardtherapie gesehen^(9;50-53). Arzt- und Patientenpräferenzen spielen ebenfalls eine große Rolle bei der Therapieentscheidung⁽⁵⁴⁾.

In Deutschland durchlaufen 27 % der MM-Patienten eine aSZT⁽⁵¹⁾. Allogene Transplantationen als kurative Option⁽⁵⁵⁾ werden derzeit nur für ausgewählte Hochrisikopatienten im Rahmen klinischer Studien empfohlen⁽⁵⁶⁾. Das MM ist die häufigste Indikation weltweit für eine HD-Chemotherapie mit anschließender aSZT^(53,S.230).

Transplantierte Patienten haben oftmals ein längeres progressionsfreies Intervall und eine bessere Überlebensrate^(9;13;51).

Höhere Melphaladosen zur Konditionierung sind assoziiert mit höheren Remissionsraten und besseren Überlebensraten⁽¹³⁾. Je höher die Dosis, umso ausgeprägter und langwieriger sind auch die Nebenwirkungen⁽⁵⁷⁾. Ein dosislimitierender Hauptfaktor ist die Knochenmarksunterdrückung⁽⁵⁷⁾ und wie bereits unter 1.2.3 beschrieben die OM⁽¹³⁾. Die aSZT mit Melphalan-Induktionstherapie ist in bis zu 70–100 % der Fälle mit Mukositis assoziiert ist^(1;4;9-11;19;20;58). Es gibt bereits einige ältere Studien zur Inzidenz der OM bei Patienten unter aSZT, aber darin wurde die Inzidenzrate nahezu ausschließlich in der ersten Transplantation untersucht, beziehungsweise es wurde kein Unterschied zwischen einer oder mehreren Transplantationen gemacht.

In der Literatur wurde ein Zusammenhang zwischen der Komplikationsrate bei einer aSZT und der Anzahl der Vortherapien, der Art der Konditionierungstherapie und der Anzahl der transplantierten CD34+ Zellen beschrieben⁽⁵⁹⁾.

1.3.3 Outcome des Multiplen Myeloms

Die Frühsterblichkeit beim MM, sprich das Versterben innerhalb eines Jahres nach Diagnosestellung, liegt bei bis zu 10 %⁽⁶⁰⁾. Der Hauptgrund für das frühe Versterben von Patienten sind schwere Infektionen in der Induktionsphase vor einer aSZT⁽⁶⁰⁾. Die direkte therapieassoziierte Sterblichkeit der HD-Therapie beträgt in größeren Zentren je nach Patientenselektion ein bis drei Prozent⁽⁶¹⁾.

Mittlerweile wurde die strikte Trennung der Patienten in über und unter 65 Jahre aufgehoben, welches früher das Grenzalter zwischen einer aSZT mit höheren Melphaladosen und einem schwächeren Therapieregime war. Es fehlt momentan noch an guten prognostischen Vorhersagemöglichkeiten für eine objektive Bewertung der biologischen Fitness, um eine Über- oder Untertherapie, Verlust der Lebensqualität und Nebenwirkung der Therapien zu verringern oder zu vermeiden⁽⁶²⁾.

Generell lässt sich sagen, dass sich die Onkologie und damit auch die Therapien des MM einer fortwährenden Entwicklung und Veränderung ausgesetzt sind, und sich die Standards und Therapiezusammenstellungen schnell verändern^(63,64). Dadurch überleben die Patienten länger, die mediane Überlebenszeit ist zwei- bis

viermal so hoch wie noch vor einem Jahrzehnt ⁽⁶⁴⁾. Trotzdem erlebt der Großteil der Patienten Rückfälle und benötigt zusätzliche Therapie ⁽⁶⁴⁾. Im Fall des MM ist die OM teilweise relevant für den Erfolg der Therapie ⁽⁷⁾ und damit für den Behandlungserfolg der Patienten.

1.4 Fragestellung

Aus dem in der Einleitung gemachten Aussagen zur OM und dem MM lassen sich die folgenden Schlussfolgerungen ziehen:

- Die OM ist ein klinisch hochrelevantes Problem welches oft therapielimitierend, kostenverursachend und für die Lebensqualität der Patienten ein entscheidender Faktor ist.
- Die aSZT ist die Standardtherapie bei Patienten mit MM und mit einem hohen Risiko für die OM assoziiert. Die häufigste Indikation für eine aSZT ist das MM.
- Es gibt eine Vielzahl an Variablen, die das Risiko einer OM zu beeinflussen scheinen.
- Die Inzidenzrate der OM wurde bis jetzt in Studien nahezu ausschließlich in der ersten Transplantation untersucht, bzw. es wurde kein Unterschied gemacht zwischen einer oder mehreren Transplantationen.

Als Grundlage dieser Arbeit bot sich ein homogenes Patientenkollektiv mit einem einheitlichen Behandlungsregime für eine monozentrische, retrospektive Analyse an einem der großen Transplantationszentren Deutschlands, der Medizinischen Klinik und Poliklinik III im Universitätsklinikum Großhadern der Ludwig-Maximilians-Universität München (LMU), an. Im Detail sollten im Rahmen der folgenden Doktorarbeit folgende Fragestellungen untersucht werden:

- Mittels einer retrospektiven Erhebung sollte bei Patienten mit MM nach HD-Therapie und nachfolgender aSZT die Inzidenz und die Schwere der OM erfasst werden. Das Alter, das Geschlecht, die Dauer der Neutropenie, die Melphalandosierung zur Konditionierung vor der aSZT, die Anzahl an transplantierten CD34+ – Zellen und das MM-Stadium inklusive der Nierenfunktion (Stadium A oder B) wurden als mögliche Risikofaktoren für Auftreten und Schweregrad einer OM untersucht.
- Hierfür wurden Patienten mit MM untersucht, die sowohl eine als auch zwei aSZT im Untersuchungszeitraum erhalten hatten.

Für die beim ersten Punkt zu untersuchenden Assoziationen wurden diese Populationen in 2 Gruppen unterteilt:

- 1) alle Transplantationsaufenthalte von Patienten, die eine aSZT mit MM im Untersuchungszeitraum erhalten haben
- 2) alle Ersttransplantationen im Untersuchungszeitraum

-
- Aus der Population der Patienten, die zweimal transplantiert worden waren, sollten zusätzlich folgende Nebenhypothesen getestet werden

1) Nebenhypothese 1 – „das Vorliegen einer OM oder der Schweregrad der OM unterscheidet sich zwischen der ersten Transplantation im Vergleich zur zweiten Transplantation“ – dies wurde mittels eines Vergleichs der OM bzw. der OM WHO Grade zwischen der ersten und der zweiten Transplantation interindividuell untersucht. Hierzu wurden alle Patienten in die Analyse eingeschlossen, bei denen zwei Transplantationen durchgeführt wurden und bei denen Daten zu einer OM ausreichend valide dokumentiert waren.

2) Die Nebenhypothese 2 – „Zunahme der höhergradigen OM bei der zweiten aSZT im Vergleich zur ersten aSZT für den einzelnen Patienten (intraindividuelle Analyse)“ – wurde patientenindividuell (intraindividuell) untersucht. Für diese Analyse wurden lediglich die Daten derjenigen Patienten berücksichtigt, bei denen die OM sowohl für den ersten als auch den zweiten Aufenthalt durchgehend dokumentiert war. Dies war für 41 Patienten der Fall.

2 Methoden

2.1 Studiendesign

Dies ist eine retrospektive, deskriptive monozentrische Beobachtungsstudie, die am Klinikum Großhadern der Ludwig-Maximilians-Universität München durchgeführt wurde. Die Datenbank wurde im Rahmen der Arbeitsgemeinschaft Infektiologie entworfen.

2.2 Patientengut

Die Patienten wurden mittels einer zur Verfügung gestellten Fallpauschalen-Liste der Verwaltung anhand ihrer Diagnosen in einem festen Zeitraum über 10 Jahre von 2006 bis 2015 ausgesucht. Auf dieser Liste befanden sich insgesamt Daten zu 517 Aufenthalten von autolog-stammzelltransplantierten Patienten.

Ausgeschlossen wurden 257 Aufenthalte von Patienten mit anderen Lymphomformen, Sarkomen, Leukämien, Keimzelltumoren und seltenen Diagnosen.

Erfasst wurden 260 Patientenaufenthalte, davon wurden 4 Aufenthalte zensiert, und damit aus der statistischen Auswertung ausgeschlossen (siehe Tabelle 4). Die Auswertung der Demographie und allgemeinen klinischen Daten (siehe Tabelle 6.1 und 6.2) bezieht sich nur auf die ersten Transplantationsaufenthalte (n=184), da knapp 40 % der Patienten mehrfach transplantiert worden waren und somit die deskriptive Analyse verfälschen würden.

Die Einschlussdiagnosen wurden aufgrund ihrer Therapiestrategie und Ähnlichkeit zum MM ausgewählt (siehe Tabelle 6.1).

Tabelle 4. Beschreibung der zensierten Patienten mit ihrem Transplantationsjahr und dem Grund der Zensur.

Patient	Jahr	Grund der Zensur
1	2011	Während SZT-Aufenthalts nach einer Rescue-Transplantation verstorben, nachdem der Patient bereits mit einer massiven Pilzpneumonie in die HD-Therapie mit Melphalan gegangen war. Aufgrund des Verlaufes konnten die relevanten Myelom- und Mukositisparameter nicht mehr sicher identifiziert werden.
2	2011	Erfüllt Einschlusskriterien, die Akten sind aber seit mehreren Jahren beim Medizinischen Dienst der Krankenversicherung (MDK) nicht mehr auffindbar gewesen.
3	2008	Insgesamt drei aSZT, jeweils einmal 2008, 2009 und 2010 → Zensierung des dritten Aufenthalts.
4	2006	Insgesamt drei aSZT, eine Tandemtransplantation 2006 und eine dritte Transplantation 2011 → Zensierung des dritten Aufenthalts.

Die mit Abstand häufigste Diagnose war das Multiple Myelom mit 91,3 %, die weiteren eingeschlossenen Diagnosen verteilten sich auf die restlichen knapp 9 %.

Insgesamt wurden 256 Patientenaufenthalte mit 20 Variablen erfasst und ausgewertet.

Die Patienten wurden in 4 Gruppen untersucht. Die erste Gruppe beinhaltete alle Transplantationsaufenthalte, Gruppe 2 alle Patienten mit insgesamt nur einer Transplantation, Gruppe 3 enthielt alle ersten Transplantationsaufenthalte von Patienten, die mehrfach transplantiert wurden und Gruppe 4 deren zweiter Transplantationsaufenthalt (siehe auch „Ergebnisse: 3.2 Orale Mukositis: Inzidenz und Schweregrade bei Patienten mit aSZT“)

2.3 Datenquellen

Der Großteil der Informationen der Jahre 2008 bis 2015 wurde aus alten Akten (die in Papierform im Archiv des Klinikum Großhaderns vorlagen) und dem in den Kliniken der LMU verwendeten LAMP-System entnommen. Das LAMP-System ist ein Teil des Klinischen Arbeitsplatzsystems (KAS) und diente als Quelle der Laborwerte, der Mikrobiologie und der Bildgebung inklusive Befunden und teilweise hinterlegten Arztbriefen.

In den Akten konnte der Pflegebogen (Wochenkurven, Medikamente etc.), die Pflegedokumentation (handschriftliche, nach Arbeitsschichten aufgeteilte Dokumentation der Pflege des Patienten) und der Großteil der restlichen Befunde (inklusive früherer Aufenthalte) gefunden werden. Für Patienten, die in den Jahren 2007 und 2008 transplantiert wurden, waren oftmals keine Papierakten mehr vorhanden. Die Akten lagen stattdessen eingescannt auf einem speziellen System der lokalen Computer im Archiv des Klinikum Großhaderns vor. Bei Patienten von 2006 – und teilweise auch noch 2007 – lagen die Akten als Mikrofilme vor, welche mit Mikrofilm-Lesegeräten ausgelesen werden mussten.

Bei der Einteilung und Erfassung der Mukositis und der WHO Grade wurde folgendermaßen vorgegangen: die erfassten Daten wurden als „keine Mukositis“ – „ja OM, WHO Grad 1 bis 4“ – „ja OM, WHO Grad unbekannt“ und „unbekannt“ klassifiziert.

Als Mukositis wurde gewertet: „Schluckbeschwerden“, „Schmerzen im Mund“ o.ä. aus der Pflegedokumentation, ärztliche Untersuchungsbefunde aus den Pflegebögen, Angaben in den Arztbriefen, in seltenen Fällen auch durch ein HNO-Konsil (schriftlich auf dem Pflegebogen zu finden).

Wenn es eine Übereinstimmung zwischen den einzelnen Angaben gab, wurde der WHO Grad so übernommen. Wenn es eine Diskrepanz gab, beispielsweise wurde im Arztbrief die OM nicht erwähnt, es aber eine sehr eindeutige Beschreibung der Symptome durch die Pflege, eines Konsils etc. und vice versa gegeben hat, oder ein WHO Grad wurde erwähnt, aber aus einer anderen Quelle gibt es eine detaillierte Beschreibung, die diesem Grad widersprach, wurde daraus anhand der WHO Kriterien (siehe „Tabelle 1: WHO Tabelle für orale Veränderungen unter Krebstherapie“) ein Grad 1 bis 4 abgeleitet und in die Daten aufgenommen.

In den meisten (nicht eindeutigen) Fällen aufgrund der ungenauen Beschreibung oder der mangelnden Dokumentation, wurde die OM aufgenommen, aber als Grad unbekannt, bzw. wenn nicht mal sicher eindeutig eine Mukositis beschrieben wurde, musste die Variable „unbekannt“ vergeben werden.

Analog dazu wurde bei anderen Variablen mit „unbekannt“ (Morphinpflichtigkeit, parenterale Ernährung, Mukositisprophylaxe, dem Stadium nach Durie & Salmon) vorgegangen. Generell galt, dass alle nicht sicher bestimmbaren oder fehlenden Werte (Missing Data) als „unbekannt“ klassiert wurden.

2.4 Erhebungsinstrumente

Die so gesammelten Daten wurden für die Analyse in eine SPSS-Datei übertragen. Dabei wurde zuerst eine Arbeitsversion der Datenbank und der zu untersuchenden Variablen, welche lediglich 10 Patienten umfasste, entwickelt. Diese erste Datenbank wurde nach den ersten 50 Patienten nochmals um einige Variablen erweitert

Tabelle 5. SPSS Variablen und ihre Quellen. Erklärung siehe Seite 14.

Variable	Akten allg.	KAS/LAMP	Arztbriefe	Pflegebogen	Pflegedokumentation
Stammdaten					
Code ¹	+				
Geburtsdatum	+				
Geschlecht	+				
Anzahl Transplantationen (Tx) ²	+		+		
Transplantationsdatum			+	+	+
Aufnahme- & Entlassdatum ³		+	+	+	+
Outcome ⁴	+		+		
Outcome-Datum ⁵	+		+		
Diagnose & Transplantation					
Diagnose ⁶	+		+		
Stadium ⁷	+	+	+		
Erstdiagnose-Datum ⁸	+		+		
CD34 ⁹	+		+	+	
Melphalan-Dosis ¹⁰	+		+	+	
Neutropenietage ¹¹		+			
Mukositis					
Mukositis-Prophylaxe ¹²			+	+	+
OM WHO-Grad ¹³	+		+	+	+
Morphinpflichtig ¹⁴			+	+	+
i. v. Ernährung ¹⁵			+	+	+
Klinische Symptome ¹⁶			+	+	+
Candida ¹⁷		+	+		+

und überarbeitet. Die so entstandene Version bildet dabei auch die Datengrundlage dieser Arbeit. In Tabelle 5 werden die Quellen der einzelnen Variablen genauer beschrieben.

Erklärungen zu Tabelle 5

- ¹ der Code der Patienten mittels einer Kombination ihrer Initialen und Zahlen erstellt. Aufgrund der Tatsache, dass immer wieder Berichte, zum Beispiel bezüglich des Outcomes, nachträglich in die Datenbank eingepflegt werden musste, wurden die Patienten so pseudonymisiert.
- ² Gesamte Anzahl der aSZT im Zeitraum 2006–2015; allogene und/oder aSZT außerhalb des Zeitraumes wurden nicht berücksichtigt
- ³ Zur Berechnung der Verweildauer.
- ⁴ „am Leben“ – „verstorben“ – „unbekannt“ (Bei Pat. ohne Informationen im System und mehrmaligem Nicht-Erreichens des zuständigen Hausarztes, bzw. niedergelassenen Onkologen oder Umzug des Patienten) – „verstorben im Rahmen des Transplantationsaufenthaltes“ (Stichtag 01.05.2016).
- ⁵ Drei Möglichkeiten: Sterbedatum (=„verstorben“) – Erstdiagnosedatum (=„unbekannt“) – Stichtag (=„am Leben“). Wenn bei den Daten nur der Monat bekannt war, dann wurde der 15. Tag des Monats verwendet. Wenn nur das Jahr bekannt war, dann wurde der 1. Juli als Mitte des Jahres verwendet (für 2 Patienten der Fall).
- ⁶ Die Diagnose, die zur Transplantation geführt hatte.
- ⁷ Beim MM nach Durie & Salmon: Stadium IA bis IIIB oder „unbekannt“. Falls die Zusatzstadien A und B nicht in den Akten/Briefen vermerkt worden waren, wurde, wenn möglich, nach den Nierenwerten zum Zeitpunkt der ED geschaut und danach dann die Einteilung vergeben. Wenn das nicht möglich war, wurde das Stadium „unbekannt“ vergeben.
- ⁸ Analog zum ⁵Outcome-Datum. Der Zeitpunkt der ED ist der Zeitpunkt der Diagnose MGUS, Plasmozytom etc., nicht der Übergang zum MM, da häufig nicht zwischen diesen Daten in den Arztbriefen unterschieden wurde.
- ⁹ Genaue Anzahl der transplantierten CD34+ – Zellen.
- ¹⁰ „200 mg/m²“, „140 mg/m²“ oder „unbekannt“.
- ¹¹ Diff.-BB: <500 Granulozyten/μl. Wenn kein Diff.-BB zur Verfügung stand, aber Leukozyten <1000/μl wurde der Tag als neutropen gewertet. Wenn Leukozyten >1000/μl, wurden die Granulozyten mithilfe der Gesamtanzahl an Leukozyten ausgerechnet.
- ¹² „keine“ – „Caphosol“ – „Caphosol + Glandomed“ – „Glandomed“ – „unbekannt“ – „andere“ – „Chlorhexidin (Chlorhexamed, Paroex)“.
- ¹³ „keine Mukositis“ – Grad 1 bis 4 – „ja, Grad unbekannt“, „unbekannt“ Als Mukositis wurde gewertet: „Schluckbeschwerden“, „Schmerzen im Mund“ o.ä. aus der Pflegedokumentation, ärztliche Untersuchungsbefunde aus den Pflegebögen, Angaben in den Arztbriefen, HNO-Konsil etc.

Mukositis-Schweregrad: wenn kein WHO-Grad angegeben wurde, aber sehr eindeutige Beschreibungen der Symptome, dann Einteilung in Grade 1 bis 4, bzw. in den meisten (nicht eindeutigen) Fällen musste die Variable „unbekannt“ vergeben werden.

¹⁴ „Ja“, „nein“ oder „unbekannt“.

¹⁵ „Ja“, „nein“ oder „unbekannt“, Glukoselösung alleine wurde nicht gezählt.

¹⁶ Fieber, Diarrhoe oder Dyspnoe oder eine Kombination der Symptome. Fieber $\geq 38,5$ °C. Diarrhoe \geq dreimal Stuhlgang/Tag.

¹⁷ Candidavorkommen der Patienten: Candidanachweis entweder nicht vorhanden, oder nach Lokalisation aufgeschlüsselt: Mund-/Rachenraum, Stuhl, sonstiger Ort oder eine Kombination aus vorgenannten Orten.

2.5 Statistik

Für die Analysen wurde die Version 24.0 und 28.0 des Statistikprogrammes SPSS für Microsoft Windows (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) genutzt.

Das Signifikanzniveau p wurde als $<0,05$ definiert. Die deskriptive Beschreibung des Patientenkollektivs und die Auswertungen der Haupt- und Nebenhypothesen wurden mittels absoluter und relativer Häufigkeit sowie Mittelwert, Standardabweichung, Minimum und Maximum dargestellt.

Die OM in Bezug auf ihr Vorkommen, bzw. ob sie höhergradig oder niedrigergradig war, wurde zu der Melphalandomatose (140 oder 200 mg/m²), dem Geschlecht, der Anzahl der transplantierten CD34⁺-Zellen ($<2,5$ oder $\geq 2,5 \times 10^6$ /kgKG), dem MM Stadium und der Nierenfunktion anhand der Einteilung in ein Stadium A oder B nach Durie & Salmon mittels des exakten Fisher-Tests ausgewertet. Der Exakte Fisher-Test ist ein exakter Signifikanztest um zu prüfen, ob zwei dichotome Merkmale unabhängig voneinander sind ⁽⁶⁵⁾.

Eine mögliche Assoziation zwischen der OM und dem Alter und der Neutropeniedauer wurden mittels des zweiseitigen T-Tests untersucht. Der zweiseitige T-Test wurde angewandt, da es einerseits ungerichtete Fragestellungen waren (zweiseitig) und andererseits weil damit unabhängige normalverteilte Stichproben auf die Gleichheit oder signifikante Verschiedenheit ihrer Mittelwerte hin untersucht werden können ⁽⁶⁶⁾.

Diese oben genannten Variablen wurden aufgrund der Literaturrecherche (siehe Einleitung) und der daraus abgeleiteten Fragestellung für diese Doktorarbeit mit einem vermuteten Zusammenhang zur OM ausgewählt und ausgewertet. Da eine Abhängigkeit der untersuchten Variablen wahrscheinlich (bzw. gegeben war bei Gruppe 3 und 4) war eine multivariate Analyse geplant. Da sich bereits in den univariaten Analysen kein signifikanter Trend gezeigt hatte, wurde nach statistischer Beratung durch das Institut für Medizinische Informationsverarbeitung Biometrie und Epidemiologie (IBE) der LMU München darauf verzichtet (siehe Ergebnisse).

3 Ergebnisse

3.1 Demographie und klinische Daten

Insgesamt wurden 186 Patienten untersucht mit 260 Transplantationsaufenthalten, davon wurden 184 Patienten und 256 Aufenthalte in diese Erhebung eingeschlossen.

Hervorzuheben bei der allgemeinen Demographie ist, dass 56,5 % aller Patienten (n=104) männlich waren, und 60,1 % (n= 101) mit Abstand die häufigste Diagnose ein Multiples Myelom Stadium III A nach Durie & Salmon war. 60,9 % (n=112) der Patienten wurden nur einmal transplantiert, die restlichen knapp 40 %

Tabelle 6.1. Demographie und allgemeine klinische Daten der 184 Patienten. * POEMS-Syndrom=seltene multisystemische Paraneoplasie mit den Hauptsymptomen Polyneuropathie, Organomegalie, Endokrinopathie, Monoklonale Gammopathie und Hautveränderungen (Skin), die ähnlich dem MM behandelt wird. ** Angabe ohne die zensierten Patienten (n=2). *** der 3. Aufenthalt wurde jeweils zensiert (n=2)

		Häufigkeit (n= 184 Patienten)	
		Absolut	%
Geschlecht	Männlich	104	56,5
	Weiblich	80	43,5
Diagnose	Multiples Myelom	168	91,3
	Stadium I A	4	2,4
	Stadium I B	1	0,6
	Stadium II A	19	11,3
	Stadium II B	2	1,2
	Stadium III A	101	60,1
	Stadium III B	26	15,5
	unbekannt	15	8,9
	AL Amyloidose	5	2,7
	Smouldering Myeloma mit Behandlungsindikation	5	2,7
	Nicht-sekretorisches Myelom	2	1,1
	Plasmazelleukämie	2	1,1
	POEMS*	1	0,5
Extramedulläres Plasmozytom	1	0,5	
Anzahl aSZT	1 Transplantation	112**	60,9
	2 Transplantationen	70	38,0
	>2 Transplantationen	2***	1,1
Melphalandosis	200 mg/m ²	111	60,3
	140 mg/m ²	72	39,1
	unbekannt	1	0,5

Tabelle 6.2. Altersverteilung und Verweildauern der Patienten

	Mittelwert	Standardabweichung	Min./Max.
Alter (Jahre) zum Zeitpunkt der 1. Tx	59,7	±9,3	34/78
Alter (Jahre) zum Zeitpunkt der 2. Tx	60,5	±8,1	38/78
Verweildauer (Tage) pro Tx-Aufenthalt	20,9	±7,9	13/76
Neutropeniedauer (Tage)	6,4	±1,8	3/15

zwei- oder dreimal. 60,3 % (n=111) erhielten eine Melphalandosis von 200 mg/m². Der Altersdurchschnitt lag für die erste bzw. die zweite Transplantation bei 60 bzw. 61 Jahren. Das Alter wies aber insgesamt eine große Spannweite auf, der jüngste Patient war 34 Jahre alt und der älteste Patient 78 Jahre. Im Schnitt lagen die Patienten 21 Tage im Klinikum mit einer Neutropeniedauer von 6,4 Tagen.

3.2 Orale Mukositis: Inzidenz und Schweregrade bei Patienten mit aSZT

Insgesamt wurden für diesen Abschnitt vier Gruppen ausgewertet. Die erste Gruppe (Tabelle 7) beinhaltete alle 256 Aufenthalte. Die zweite Gruppe (Tabelle 8) befasste sich nur mit Patienten, die insgesamt nur eine einzige Transplantation in dem 10-Jahres-Beobachtungszeitraum (2006–2015) hatten. Die dritte (Tabelle 9) und vierte (Tabelle 10) Gruppe beinhalteten die Patienten, die insgesamt zwei- oder dreimal transplantiert worden waren, wobei Gruppe 3 sich mit der jeweils ersten Transplantation und Gruppe 4 mit der zweiten Transplantation dieser Gruppe befasst. Jede Gruppe wurde gleichermaßen tabellarisch mit ihren absoluten und relativen Häufigkeiten ausgewertet.

Tabelle 7. Gruppe 1 – Beschreibung der oralen Mukositis und ihrer WHO Grade über alle Transplantationsaufenthalte.

		Häufigkeit (n=256 Aufenthalte)	
		Absolut	%
Orale Mukositis	Keine orale Mukositis	118	46,1
	Orale Mukositis	110	43,0
	Unbekannt	28	10,9
OM WHO Grad	0 (Keine OM)	118	46,1
	1	23	9,0
	2	25	9,8
	3	23	9,0
	4	4	1,6
	Ja, Grad unbekannt	35	13,7
	unbekannt	28	10,9

Über alle vier Gruppen verteilt, ist das Verhältnis beinahe 1 : 1 zwischen Patienten mit dokumentierter OM und keiner OM (ca. 46 % vs. ca. 43 %). Bei ca. 11 % der Fälle war es unbekannt, ob sie Mukositis hatten. Gleichzeitig liegt je nach Gruppe der Anteil der Patienten bei denen nur bekannt war, dass sie eine OM hatten, aber nicht welchen Grad, bei durchschnittlich 14,1 %. Es ist auffällig, dass dieser Wert etwas stärker zwischen den einzelnen Gruppen verteilt war und zwischen 10,7 % (Gruppe 2) und 16,7 % (Gruppe 4) lag.

Bei dokumentierter OM gab es nur vier bekannte Fälle mit einem WHO Grad 4, davon befinden sich drei Fälle in der Gruppe 2 (Patienten mit nur einer Transplantation). Bei den anderen Fällen ist der WHO Grad 1, 2 und 3 nahezu gleich verteilt und liegt jeweils bei um die 9 %.

Tabelle 8. Gruppe 2 – Auswertung der OM der Patienten, die im Gesamten nur eine Transplantation hatten.

		Häufigkeit (n = 112 Aufenthalte/Patienten)	
		Absolut	%
Orale Mukositis	Keine orale Mukositis	52	46,4
	Orale Mukositis	48	42,9
	Unbekannt	12	10,7
OM WHO Grad	0 (Keine OM)	52	46,4
	1	11	9,8
	2	10	8,9
	3	12	10,7
	4	3	2,7
	Ja, Grad unbekannt	12	10,7
	unbekannt	12	10,7

Tabelle 9. Gruppe 3 – Auswertung der OM der Patienten, die mehrfach transplantiert wurden, deren erster Transplantationsaufenthalt

		Häufigkeit (n = 72 Aufenthalte)	
		Absolut	%
Orale Mukositis	Keine orale Mukositis	33	45,8
	Orale Mukositis	31	43,1
	Unbekannt	8	11,1
OM WHO Grad	0 (Keine OM)	33	45,8
	1	6	8,3
	2	7	9,7
	3	7	9,7
	4	0	0,0
	Ja, Grad unbekannt	11	15,3
	unbekannt	8	11,1

Auf die höhergradigen Mukositisfälle (WHO Grad 3 und 4) entfallen nur circa 10,1 % des Gesamtanteils, mit 6,9 % am wenigsten in der Gruppe 4 (zweite Transplantation von Patienten mit mindestens zwei Transplantationen) und mit 13,4 % am höchsten in der Gruppe 2 (Patienten mit nur einer Transplantation).

In Gruppe 1 (siehe Tabelle 11 und Tabelle 12) und Gruppe 2 und 3 zusammen (siehe Tabelle 13 und Tabelle 14) wurden außerdem die Variablen mit einem vermuteten Zusammenhang zur OM mittels des exakten Fisher-Tests, bzw. beim Alter und der Neutropeniedauer mittels des zweiseitigen T-Tests auf ihren Zusammenhang zur OM untersucht. Aufgrund der Verbundenheit zwischen Gruppe 3 und 4 konnte Gruppe 4 (die zweite Transplantation der mehrfach transplantierten Patienten) nicht auf diese Weise ausgewertet werden.

Die Variablen waren die Melphalandosierung (140 oder 200 mg/m²), das Alter, die Dauer der Neutropenie, das Geschlecht, die Anzahl der transplantierten CD34+ -Zellen (<2,5 oder ≥2,5 x10⁶/kgKG), das MM Stadium und die Nierenfunktion anhand der Einteilung in ein Stadium A oder B nach Durie & Salmon.

Grundsätzlich wurden in dieser Auswertung mittels des exakten Fisher-Tests und des zweiseitigen T-Tests die als „unbekannt“ klassierten Variablen nicht berücksichtigt, für die genaue Anzahl der fehlenden Daten siehe Tabelle 6.1 bis Tabelle 10.

Aufgrund der geringen Fallzahlen in den einzelnen Subgruppen wurden für die Analysen mittels des exakten Fisher Tests und des zweiseitigen T-Tests (Tabelle 11 bis Tabelle 14) die unterschiedlichen Graduierungen der Patienten mit OM in Gruppen zusammengefasst und zwar in:

- OM vorhanden verglichen mit den Patienten, die keine OM entwickelten (Tabelle 11 und Tabelle 13)
- Keine/niedriggradige OM (WHO Grad 0–2) verglichen mit den Patienten mit höhergradiger OM (WHO Grad 3–4) (Tabelle 12 und Tabelle 14)

Tabelle 10. Gruppe 4 – Auswertung der OM der Patienten, die mehrfach transplantiert wurden, deren zweiter Transplantationsaufenthalt

		Häufigkeit (n=72 Aufenthalte)	
		Absolut	%
Orale Mukositis	Keine orale Mukositis	33	45,8
	Orale Mukositis	31	43,1
	Unbekannt	8	11,1
OM WHO Grad	0 (Keine OM)	33	45,8
	1	6	8,3
	2	8	11,1
	3	4	5,6
	4	1	1,4
	Ja, Grad unbekannt	12	16,7
	unbekannt	8	11,1

Es zeigte sich, dass über alle Transplantationsaufenthalte zusammen die untersuchten Variablen in dieser Erhebung ohne statistischen Zusammenhang ($p > 0,05$) zu einem generellen Auftreten der OM über alle WHO Grade war (siehe Tabelle 11).

Tabelle 11. Gruppe 1 – Assoziationen des Auftretens der OM mit klinischen Faktoren. * exakter Fisher Test.
** zweiseitiger T-Test [$p < 0,05$].

Variable	OM ja (alle Fälle)	OM nein	Signifikanz
Insgesamt	110	118	
Alter zum Tx-Zeitpunkt (Jahre)	59,53 ± 9,05	59,90 ± 9,09	$p = 0,76^{**}$
Geschlecht männlich	62	66	$p = 1,00^*$
Geschlecht weiblich	48	52	
Melphalan Dosis 140 (mg/m ²)	42	47	$p = 0,89^*$
Melphalan Dosis 200 (mg/m ²)	67	71	
CD 34+ < 2,5 (x10 ⁶ /kgKG)	15	14	$p = 0,69^*$
CD 34+ ≥ 2,5 (x10 ⁶ /kgKG)	91	102	
Neutropeniedauer (Tage)	6,30 ± 1,73	6,21 ± 1,91	$p = 0,72^{**}$
MM Stadium I, II (A+B)	13	21	$p = 0,19^*$
MM Stadium III (A+B)	82	79	
MM alle Stadien A	74	87	$p = 0,13^*$
MM alle Stadien B	21	13	

Tabelle 12. Gruppe 1 – Assoziationen des Auftretens einer höhergradigen versus einer niedriggradigen, bzw. keiner OM mit klinischen Faktoren. * exakter Fisher Test. ** zweiseitiger T-Test [$p < 0,05$].

Variable	Höhergradige OM (Grad 3-4)	Keine/ Niedriggradige OM (Grad 0-2)	Signifikanz
Alter zum Tx-Zeitpunkt (Jahre)	59,00 ± 9,54	60,00 ± 8,98	$p = 0,60^{**}$
Geschlecht männlich	14	100	$p = 0,53^*$
Geschlecht weiblich	13	66	
Melphalan Dosis 140 (mg/m ²)	11	65	$p = 1,00^*$
Melphalan Dosis 200 (mg/m ²)	16	100	
CD 34+ < 2,5 (x10 ⁶ /kgKG)	5	18	$p = 0,34^*$
CD 34+ ≥ 2,5 (x10 ⁶ /kgKG)	22	143	
Neutropeniedauer (Tage)	6,63 ± 1,50	6,23 ± 1,87	$p = 0,29^{**}$
MM Stadium I, II (A+B)	2	24	$p = 0,53^*$
MM Stadium III (A+B)	20	116	
MM alle Stadien A	15	121	$p = 0,054^*$
MM alle Stadien B	7	19	

Ebenso zeigten die untersuchten Variablen keinen signifikanten Zusammenhang, ob eine höhergradige oder eine niedriggradige OM vorlag (siehe Tabelle 12). Die einzige Ausnahme war ein Trend, dass die höhergradige Mukositis häufiger mit einem Stadium B des MM einherging als bei Patienten mit normaler Nierenfunktion ($p=0,0541$, Tabelle 12).

Tabelle 13. Gruppe 2 und 3 kombiniert (alle Ersttransplantationen): Assoziationen des Auftretens der OM mit klinischen Faktoren. * exakter Fisher Test. ** zweiseitiger T-Test [$p<0,05$].

Variable	OM ja	OM nein	Signifikanz
Insgesamt	79	85	
Alter zum Tx-Zeitpunkt (Jahre)	59,04 ± 9,42	59,93 ± 9,35	$p=0,54^{**}$
Geschlecht männlich	46	48	$p=0,88^*$
Geschlecht weiblich	33	37	
Melphalan Dosis 140 (mg/m ²)	29	32	$p=1,00^*$
Melphalan Dosis 200 (mg/m ²)	49	53	
CD 34+ <2,5 (x10 ⁶ /kgKG)	13	10	$p=0,38^*$
CD 34+ ≥2,5 (x10 ⁶ /kgKG)	63	73	
Neutropeniedauer (Tage)	6,42 ± 1,69	6,38 ± 2,0	$p=0,89^{**}$
MM Stadium I, II (A+B)	10	15	$p=0,38^*$
MM Stadium III (A+B)	57	54	
MM alle Stadien A	52	58	$p=0,39^*$
MM alle Stadien B	15	11	

Tabelle 14. Gruppe 2 und 3 (alle Ersttransplantationen): Assoziationen des Auftretens einer höhergradigen versus einer niedriggradigen, bzw. keiner OM mit klinischen Faktoren. * exakter Fisher Test. ** zweiseitiger T-Test [$p<0,05$].

Variable	Höhergradige OM (Grad 3-4)	Keine/ Niedriggradige OM (Grad 0-2)	Signifikanz
Alter zum Tx-Zeitpunkt (Jahre)	59,09 ± 9,4	59,77 ± 9,41	$p=0,76^{**}$
Geschlecht männlich	13	73	$p=1,00^*$
Geschlecht weiblich	9	46	
Melphalan Dosis 140 (mg/m ²)	9	44	$p=0,81^*$
Melphalan Dosis 200 (mg/m ²)	13	74	
CD 34+ <2,5 (x10 ⁶ /kgKG)	4	14	$p=0,49^*$
CD 34+ ≥2,5 (x10 ⁶ /kgKG)	18	101	
Neutropeniedauer (Tage)	6,45 ± 1,97	6,73 ± 1,35	$p=0,52^{**}$
MM Stadium I, II (A+B)	2	18	$p=0,73^*$
MM Stadium III (A+B)	15	79	
MM alle Stadien A	11	81	$p=0,09^*$
MM alle Stadien B	6	16	

Auch für die Ersttransplantationen (Gruppe 2 und 3) konnte bei der Auswertung kein signifikanter Zusammenhang zwischen den Variablen mit vermuteter Beziehung zur OM hergestellt werden bei $p > 0,05$ (siehe Tabelle 13).

Analog zur Gruppe 1 wurde auch für die Ersttransplantationen kein signifikanter Zusammenhang zwischen den Variablen und der höhergradigen bzw. niedriggradigen OM gefunden werden. Der angedeutete Trend eines Zusammenhangs zwischen einem MM Stadium B und einer höhergradigen Mukositis über alle Transplantationsaufenthalte (s. o.), war über alle Ersttransplantationen hinweg bereits abgeschwächt mit einem $p = 0,09$ (siehe Tabelle 14).

3.2.1 Prophylaxe

Es ließ sich feststellen, dass keine Standard-OM-Prophylaxe durchgeführt wurde. Wenn Patienten eine Prophylaxe erhalten hatten, bestand die aus Caphosol, Glandomed, chlorhexidinhaltigen Lösungen, Amphotericin B und anderen Medikamenten. Die Umsetzung war pro Patient nicht stringent, weder inter- noch intraindividuell. Das gleiche galt auch für die Prophylaxe von Pilzkrankungen im Mundbereich. Aus diesem Grund war eine statistische Auswertung hier nicht sinnvoll.

3.2.2 Candida, Opioidpflichtigkeit und intravenöse Ernährung

Wie bereits aus Tabelle 7 ersichtlich, gab es über die 256 Aufenthalte verteilt 118 Fälle ohne OM (46,1 %), 110 Fälle mit OM (43,0 %) und 28 Fälle (10,9 %), wo dies unbekannt war. Die bekannten 228 OM-Fälle wurden zusätzlich auf Candidavorkommen, Morphinpflichtigkeit und intravenöse (i. v.) Ernährung untersucht.

Morphinpflchtig waren Patienten bei 4 von 118 (=3,4 %) Aufenthalten. Bei 105 Aufenthalten (89,0 %) konnte kein Candida im Mund- bzw. Rachenraum nachgewiesen werden. Bei acht Aufenthalten (6,7 %) wurde es im Mund- bzw. Rachenraum nachgewiesen, und bei fünf Aufenthalten (4,2 %) an sonstigen Orten.

Bei den Aufenthalten mit OM (n=110) gab es 77 Aufenthalte (70,0 %) ohne i. v. Ernährung, bei 23 Aufenthalten (20,9 %) kam es zu einer i. v. Ernährung, und bei 10 Aufenthalten (9,1 %) war dies nicht zu eruieren. Bezüglich der Morphinpflichtigkeit gab es einen starken Anstieg, bei 35 Aufenthalten (31,8 %) mussten Patienten mit Opioiden behandelt werden. Bei 66 Aufenthalten (60,0 %) war dies nicht der Fall und bei neun Aufenthalten (8,2 %) war dies unbekannt. Auch beim Candidavorkommen gab es einen Anstieg an betroffenen Patienten. Bei 91 Aufenthalten (82,7 %) konnte kein Candidavorkommen festgestellt werden, bei 18 Aufenthalten (16,3 %) wurde es im Mund- bzw. Rachenraum nachgewiesen, und bei einem Aufenthalt (0,9 %) an sonstigen Orten.

3.3 Nebenhypothese 1

– Das Vorliegen einer OM oder der Schweregrad der OM unterscheidet sich zwischen der ersten Transplantation im Vergleich zur zweiten Transplantation (interindividuell)

Hierzu wurden unterschiedliche Analysen durchgeführt. In Tabelle 15 wurden alle Transplantationsereignisse analysiert, für die eine OM vorlag oder nicht vorlag, sprich ohne die „unbekannten“ Fälle (128 Aufenthalte, siehe Tabelle 15). Hierbei zeigte sich kein Unterschied bzgl. eines generellen Auftretens einer OM zwischen den beiden Aufenthalten.

Tabelle 15. Interindividuelle Unterschiede bzgl. eines Auftretens einer OM von der ersten zur zweiten Transplantation (n=128 Aufenthalte). * exakter Fisher Test.

	1. Transplantation	2. Transplantation	Signifikanz*
Auftreten OM ja	31	31	$p=1,00$
Auftreten OM nein	33	33	

In Tabelle 16 wurden alle Transplantationsereignisse analysiert für die der WHO Grad bei beiden Transplantationen dokumentiert wurde (105 Aufenthalte), sprich ohne die Patienten mit „OM Grad unbekannt“ oder „unbekannt“. Dies erklärt, warum im Vergleich zu Tabelle 15 weniger Aufenthalte in die Untersuchung eingeschlossen wurden. Es gab keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Transplantationen

Tabelle 16. Interindividuelle Unterschiede bzgl. eines Auftretens einer höhergradigen OM versus einer niedriggradigen/keiner OM von der ersten zur zweiten Transplantation (n=105 Aufenthalte). * exakter Fisher Test.

	1. Transplantation	2. Transplantation	Signifikanz*
OM niedriggradig (0-2)	46	47	$p=0,76$
OM höhergradig (3-4)	7	5	

Des Weiteren wurden in Tabelle 17 nur Patienten ausgewertet, bei denen bei beiden Transplantationsaufenthalten der OM WHO Grad sicher bekannt war. Es wurden 41 Patienten mit dementsprechenden 82 Transplantationsaufenthalten (zwei pro Patient) ausgewertet. Hier wurde lediglich eine Analyse für höhergradig versus niedriggradig/keine OM durchgeführt (Tabelle 17). Bei der zweiten Transplantation gab es zwar weniger Patienten mit einer höhergradigen OM und mehr mit einer niedriggradigen OM als umgekehrt. Eine höhergradige OM kam dreimal so häufig vor bei der ersten Transplantation wie bei der zweiten Transplantation. Aber auch hier war keine signifikante Zunahme der OM bei der zweiten Transplantation festzustellen.

Tabelle 17. Interindividuelle Unterschiede bzgl. eines Auftretens einer höhergradigen OM versus einer niedriggradigen/ keiner OM von der ersten zur zweiten Transplantation an allen Patienten, bei denen diese Daten sowohl bei Erst- als auch Zweittransplantation vorlagen (n=82). * exakter Fisher Test.

	1. Transplantation	2. Transplantation	Signifikanz*
OM niedriggradig (0-2)	34	39	$p=0,16$
OM höhergradig (3-4)	7	2	

3.4 Nebenhypothese 2

– Zunahme der höhergradigen OM bei der zweiten aSZT im Vergleich zur ersten aSZT für den einzelnen Patienten (intraindividuelle Analyse)

Bei 87,8 % der Patienten veränderte sich die Kategorie („höhergradig“ bzw. „niedriggradig“) im Verlauf der zwei Transplantationen nicht, sie blieben also entweder niedriggradig (82,9 %) oder höhergradig (4,9 %). Bei 0 % kam es zu einer Kategorieverschlechterung und bei 12,2 % zu einer Verbesserung.

Bei der Auswertung dieser Nebenhypothese wurde sich auf jeden einzelnen Patienten mit dem jeweiligen WHO Grad konzentriert. Bei über der Hälfte (58,5 %) der 41 Patienten wurde keine Veränderung des Grades (WHO Grad 0-4) festgestellt. Bei 12,2 % kam es zu einer Zunahme um einen oder zwei Grade im Vergleich zur ersten Transplantation. Bei den restlichen 29,3 % kam es zu einer Abnahme um jeweils ein bis drei Grade im Vergleich zur ersten Transplantation.

Auch wenn diese Nebenhypothese statistisch nicht signifikant auswertbar war, legt Abbildung 1 nah, dass es keinen wirklichen Unterschied intraindividuell zwischen den WHO-Graden von der ersten zur zweiten Transplantation gab.

Tabelle 18. Unterschied für jeden einzelnen Patienten von der ersten zur zweiten Transplantation (intraindividuell).

▼ = niedriggradig, ▲ = höhergradig.

		Häufigkeit (n=41 Patienten)	
		Absolut	%
1. Transplantation	2. Transplantation		
▼	▼	34	82,9
▼	▲	0	0,0
▲	▼	5	12,2
▲	▲	2	4,9

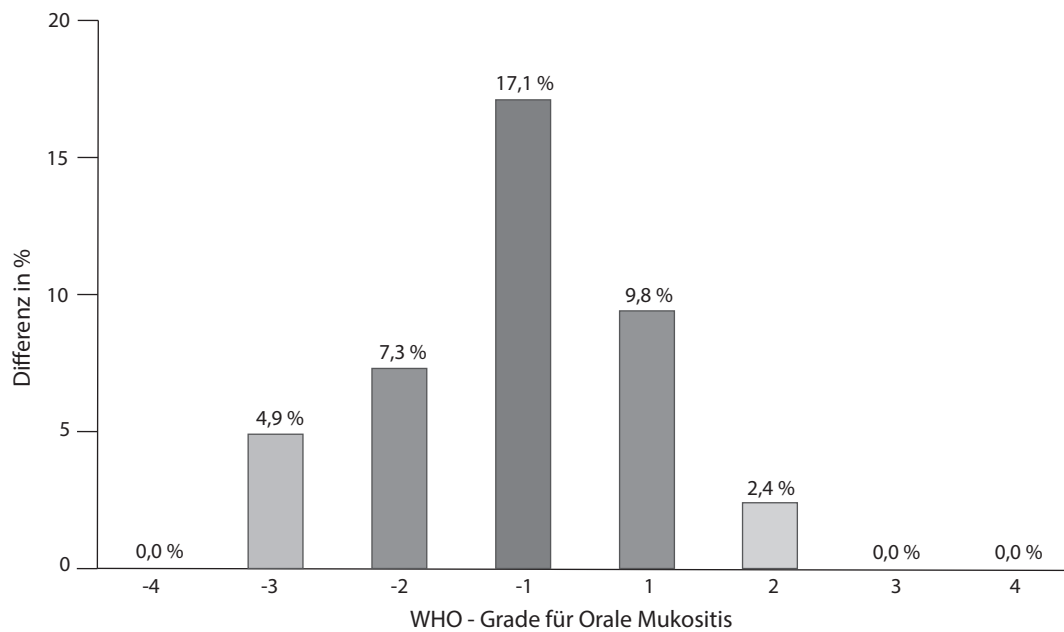


Abbildung 1. Orale Mukositis WHO Grad-Differenz von der ersten zur zweiten Transplantation jedes einzelnen Patienten (intraindividuelle Analyse). Patienten ohne Änderung des Grades (58,5 %) sind im Diagramm nicht dargestellt

Tabelle 19. Orale Mukositis WHO Grad-Differenz von der ersten zur zweiten Transplantation jedes einzelnen Patienten.

		Häufigkeit (n=41 Patienten)	
		Absolut	%
Zunahme des Grades von der 1. zur 2. Transplantation um + X Grad	+4	0	0,0
	+3	0	0,0
	+2	1	2,4
	+1	4	9,8
unverändert	0	24	58,5
Abnahme des Grades von der 1. zur 2. Transplantation um – X Grad	-1	7	17,1
	-2	3	7,3
	-3	2	4,9
	-4	0	0,0

4 Diskussion

Das Ziel dieser Arbeit war die retrospektive, unizentrische Erhebung der Inzidenz und Schwere der OM an einem homogenen Patientenkollektiv bei Patienten mit MM, die sich an der LMU einer HD-Therapie und nachfolgender aSZT unterzogen. Es wurden Faktoren analysiert, die aus der Literatur bekanntermaßen die Entstehung und den Schweregrad einer OM beeinflussen können. Die Patienten mit zwei Transplantationen wurden zusätzlich in Nebenhypothese 1 auf Vorliegen einer OM und Veränderungen der Schwere der OM zwischen den beiden Transplantationsaufenthalten interindividuell und in Nebenhypothese 2 auf die vermutete Zunahme der höhergradigen OM bei der zweiten aSZT intraindividuell untersucht.

Als wichtigstes Ergebnis zeigte sich, dass über alle Aufenthalte hinweg circa 43 % der 184 Patienten eine OM bei ihrem aSZT- Aufenthalt entwickelte, unabhängig davon, ob sie ein- oder zweimal transplantiert worden waren. Der Anteil an dokumentierten höhergradigen OM Fällen (WHO 3 und 4) lag bei 10,6 % über alle Transplantationsaufenthalte hinweg.

Von den analysierten klinischen Faktoren, von denen vermutet wurde, dass sie die Entstehung einer OM beeinflussen können, fand sich nur ein Trend für die Entwicklung einer höhergradigen OM für Patienten mit einem MM Stadium B, sprich Patienten mit einer eingeschränkten Nierenfunktion ($p=0,0541$ über alle Transplantationsaufenthalte hinweg, $p=0,09$ bei den Ersttransplantationen, siehe auch Tabelle 14).

Hinsichtlich Nebenhypothese 1 kam es weder zu einer signifikanten Änderung der Inzidenz, noch des Schweregrades interindividuell zwischen der ersten und zweiten Transplantation. Bezüglich Nebenhypothese 2 kam es nur bei 12,2 % der Patienten intraindividuell zu einer Verschlechterung des WHO Grades von der ersten zur zweiten Transplantation, die restlichen Patienten zeigten entweder keine Veränderung (58,5 %) oder aber eine Verbesserung (29,3 %).

In der Erhebung waren 56,5 % der transplantierten Patienten männlich. Es ist bekannt, dass mehr Männer als Frauen am MM erkranken ⁽⁴⁶⁾. Deswegen ist es nicht weiter verwunderlich, dass es einen leichten Männerüberschuss bei den Patienten gab.

Das MM ist eine Krankheit des älteren Menschen. Am häufigsten sind Patienten im Alter von 70 bis 79 Jahren daran erkrankt ⁽⁴⁶⁾. Oftmals sind sie dann schon zu alt, bzw. haben zu viele Komorbiditäten, als dass eine Transplantation in Erwägung gezogen werden kann ^(50;52;53). Es gibt aber eine große Spannweite, Studien nennen Ersterkrankungsalter von 20 bis 92 Jahren ⁽⁶⁷⁾. Jedoch sind nur 2 % der Patienten jünger als 40 Jahre ⁽⁶⁷⁾. Die Patienten in dieser Erhebung zeigten ebenfalls eine große Altersspannweite (34 bis 78 Jahre zum Zeitpunkt der ersten Transplantation). Im Schnitt wurden die Patienten in dieser Erhebung mit 60 Jahren transplantiert, was auch dem Altersdurchschnitt in der Literatur entspricht. Nichtsdestotrotz gab es auch hier Ausnahmen, und der älteste Patient mit 78 Jahren in dieser Erhebung konnte sogar tandemtransplantiert werden.

Das passt sehr gut zu den Entwicklungen der letzten Jahre, auch ausgewählte fitte Patienten über 70 Jahre zu transplantieren ^(50;52;53), und dass bei dieser Patientengruppe eine aSZT nicht mit einer transplantatassoziierten erhöhten Mortalität einhergeht ⁽⁶⁸⁾.

4.1 Einschränkung dieser Erhebung

4.1.1 Vollständigkeit der Datenerhebung (klinische Daten und Behandlungsindikation)

Bei einer retrospektiven Arbeit ist naturgemäß keine Fallzahlberechnung möglich, wie es bei einer prospektiven Arbeit der Fall wäre. Leider waren überraschend trotz hoher Fallzahlen (n=256 Aufenthalte) keine Assoziationen mit bekannten Risikofaktoren für eine OM nachweisbar. Es gab lediglich den bereits oben beschriebenen Trend, dass ein MM Stadium B mit einer höhergradigen OM assoziiert sein könnte.

Die Vollständigkeit bzw. Korrektheit der Fallpauschalen-Liste auf der die Datenrecherche basierte, konnte nicht überprüft werden, musste aber des Öfteren angezweifelt werden. Teilweise waren falsche Patientennamen, -daten oder Diagnosen angegeben. Das könnte in Zukunft durch prospektive Studienarbeit verhindert werden, in denen alle einbezogenen Patienten von Anfang an in die Studie eingeschlossen und dokumentiert werden.

Unsicherheiten gab es auch bezüglich der Stadienerhebung des MM nach Durie & Salmon zum Transplantationszeitpunkt. Es waren den Daten nach auch Stadium IA und IB Patienten, die transplantiert wurden. Dies muss kein Widerspruch sein, da sich die Behandlungsindikation nicht unbedingt ausschließlich nach dem Stadium richtet. Allerdings ist der prognostische Wert der Stadieneinteilung nach Durie & Salmon mittlerweile überholt, aktuell wird eine Stadium-Einteilung nach ISS gefordert. Die Angabe eines ISS-Stadiums in den Arztbriefen fehlte jedoch größtenteils, insbesondere in den ersten Erhebungsjahren. Deshalb wurde sich in dieser Erhebung auf die MM-Stadieneinteilung nach Durie & Salmon beschränkt, obwohl die ISS-Einteilung inzwischen hauptsächlich verwendet wird ⁽⁴⁶⁾ (siehe auch „1.3.1 Epidemiologie und Diagnostik“).

4.1.2 Orale Mukositis: Inzidenz und Schweregrade bei Patienten mit aSZT

Wie in Kapitel 3.2 beschrieben, lag ein Verhältnis von beinahe 1 : 1 zwischen Patienten mit (46 %) und ohne (43 %) dokumentierter OM vor. Dies war unabhängig davon, ob die Patienten ein oder zwei, bzw. ihre erste oder zweite Transplantation durchliefen. Das lag deutlich unter den Literaturwerten von 70 bis 100 % aller Patienten, die eine aSZT mit HD-Melphalan-Konditionierung durchlaufen ^(1;4;9-11;19-21).

Ebenso gab es über alle Patienten verteilt weniger höhergradige OM (1,6 %) als erwartet wurde durch die Literatur, wo die Werte bei Patienten ohne Bestrahlung bei 30 bis 50 % mit WHO Grad 3 oder 4 liegen ^(2;11;13).

Da auch die Zahlen in den Studien teilweise weit auseinander liegen, wäre eine gewisse Abweichung verständlich. Da der Unterschied jedoch derart deutlich ist, erscheint eine Untererfassung möglich. Dies ist grund-

sätzlich ein Problem retrospektiver Daten. Um dem in Zukunft vorzubeugen, würde eine mit standardisierte Dokumentation und Training der dokumentierenden Mitarbeiter der Klinik helfen, aussagekräftigere Daten erheben zu können. Kritisch anzumerken ist, dass in einem großen Transplantationszentrum dieses wichtige Problem bisher anscheinend nicht konsequent erfasst wurde.

Es könnte aber auch bedeuten, dass eine stringente Prophylaxe erfolgte, die so nicht aus den Akten nachweisbar war (siehe auch „3.2.1 Nebenergebnisse Prophylaxe“), bzw. dass die Patientenselektion so gut war an diesem Zentrum, dass die Rate an OM, bzw. die Schwere der OM reduziert war.

Es ist auffällig, dass es insgesamt nur vier Patienten mit einer OM WHO Grad 4 gab, drei davon (75 %) in der Gruppe der einfach Transplantierten. Eventuell lässt sich das als Zeichen eines schlechteren Zustandes der Patienten deuten, bei denen dann auf eine zweite Transplantation verzichtet wurde. Andererseits ist diese Zahl bei den vielen unbekanntem OM Graden sehr wahrscheinlich vernachlässigbar. Ein Patient, der eine höhergradige OM bei seinem ersten Transplantationsaufenthalt durchmachen musste, erfährt bei seinem zweiten Aufenthalt wahrscheinlich eine erhöhte Aufmerksamkeit bzgl. einer Prophylaxe durch den Patienten selbst, als auch durch das behandelnde Team. Eventuell würde ein Patient mit so einer schweren Nebenwirkung dann im Konsens nicht mehr zu einer zweiten Transplantation zugelassen.

Bei circa 14 % der Fälle war unbekannt, welchen Grad der OM die Patienten hatten. Hier kam es zu größeren Schwankungen zwischen den untersuchten Patientengruppen. Mit 10,7 % lag dieser Wert am niedrigsten in der Gruppe 2 der Patienten, die insgesamt nur eine einzige Transplantation erhielten und mit 16,7 % am höchsten in der Gruppe 4, der zweiten Transplantation der Patienten mit zwei oder mehr Transplantationen.

Ein Faktor, der die Zuverlässigkeit der erhobenen Daten einschränkte, war, dass es oft Unterschiede gab zwischen dem LAMP-System der Klinik, den Arztbriefen und der Pflegedokumentation. Das wurde besonders deutlich bei der Bestimmung des OM-Grades der Patienten, einem zentralen Bestandteil dieser Erhebung. Teilweise konnte ein WHO Grad nur nach Beschreibung der Pflege oder einer ärztlichen Untersuchung, zum Beispiel als Kurznotiz auf den Pflegebögen notiert, vergeben werden. Teilweise passten die Beschreibungen nicht zueinander. Als Beispiel hierfür dient ein Patient, welcher 2014 seine erste Transplantation erhielt: im Arztbrief wurde ein WHO Grad 1 angegeben, aber durch beschriebene Aphthen und Morphingabe war eigentlich mindestens ein WHO Grad 2 zu erwarten gewesen. In diesen Fällen konnte dann zwar eine OM bestätigt werden, der Grad blieb jedoch „unbekannt“.

Hier zeigt sich nochmals die Wichtigkeit einer guten Dokumentation. Eine stringente Dokumentation kann indirekt zu verbesserten Behandlungsergebnissen beitragen.

Höhere OM-Inzidenzen, die in den letzten Jahren der Erhebung beobachtet wurden, könnten zwar einerseits auf neueren aggressiveren Therapieschemata mit höheren Dosen beruhen. Andererseits kann es auch durchaus an einer besseren Dokumentation und Bewusstsein des medizinischen Behandlungsteams liegen, dies kann retrospektiv nicht differenziert werden.

Von den untersuchten klinischen Faktoren Alter, Geschlecht, Melphalan-Dosis, der Anzahl an transplantierten CD34+-Zellen, der Neutropeniedauer, dem MM Stadium und der Nierenfunktion (indirekt via Stadium A und B) ergab sich lediglich wie bereits weiter oben beschrieben der Trend, dass ein MM Stadium B eher mit einer höhergradigen OM assoziiert sein kann. Dadurch, dass die Inzidenz der OM niedriger war als erwartet, fiel es dementsprechend auch schwer, in den Analysen Assoziationen zu finden, bzw. es wurden weniger Assoziationen gefunden, als aus der Literatur zu erwarten gewesen wäre.

Vielleicht kam es an diesem Zentrum zu einer Vorselektion der Patienten bzgl. ihrer Komorbiditäten, was sich retrospektiv nicht mehr verifizieren lässt, wie weiter oben bereits beschrieben (siehe Kapitel 4.2). Auch der Umstand, dass Patienten über 70 Jahre erfolgreich transplantiert worden waren, deutet auf eine sorgfältige Auswahl der transplantierten Patienten hin.

Im Gegensatz zum Beispiel zum Alter ist die Niereninsuffizienz in der Literatur nicht umstritten als Faktor, der eine Entstehung einer OM begünstigen kann ^(10;11;13). Auch in dieser Arbeit war die Niereninsuffizienz zumindest tendenziell ein Faktor, welcher den OM Schweregrad beeinflusst hatte. Dies legt nahe, dass trotz der teils fehlerhaften und fehlenden Daten als Erklärungsmodell für die zur Literatur diskrepanten Angaben hier eher eine sorgfältige Patientenselektion, als eine prinzipielle Fehldokumentation verantwortlich war.

Ein weibliches Geschlecht, was bereits früher als umstrittener Risikofaktor einer Mukositis galt ⁽¹⁵⁻¹⁷⁾, wurde auch in neueren Studien zum Beispiel von Valeh et al. 2018 und Gebri et al. 2020 als unabhängiger prognostischer Faktor in der Entwicklung einer OM bestätigt ^(69;70). Dies scheint vor allem an hormonellen Unterschieden, aber auch an einer undifferenzierten Medikamentengabe zu liegen, da die Chemotherapie Dosen (hier: Melphalan) in mg/m² Körperoberfläche berechnet werden und bei Frauen aufgrund der anderen Körperfettverteilung oft eine größere Körperoberfläche pro Körpermasse gegeben ist. In dieser Arbeit konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Geschlechtern festgestellt werden.

Ebenso konnte für die Anzahl der transplantierten CD34+ Zellen kein Unterschied an Inzidenz und Schweregrad der OM gesehen werden. Da in dieser Arbeit eine relativ große Anzahl an Patienten untersucht worden waren, könnte dies Ausdruck eines hohen Transplantationsstandards der LMU sein. Im Gegensatz zu früheren Vermutungen legen neuere Daten nahe, dass es auch für eine geringere Anzahl an transplantierten CD34+ Zellen kein schlechteres Outcome oder ungünstigere Transplantationsnebenwirkungen gibt ^(71;72).

4.2 Nebenergebnisse Prophylaxe

Wie bereits in Kapitel 3.2.1 beschrieben, wurde zumindest keine dokumentierte Standard-Prophylaxe bzw. –Therapie für OM durchgeführt. Weder inter-, noch intraindividuell war die Vergabe der Medikamente stringent. Retrospektiv war es auch nicht mehr möglich, zwischen Therapie und Prophylaxe einer Mukositis zu unterscheiden.

Daraus lässt sich ableiten, dass in diesem Bereich noch Nachholbedarf bezüglich der Dokumentation besteht

(bzw. 2016 als letzte Datenquelle noch bestand), beispielsweise in Form einer SOP (Standard Operating Procedure), um die Patienten unter der Hochdosistherapie adäquat vor einer OM mit all ihren Folgen zu schützen.

Mittlerweile wurden viele Wege und Substanzen in diesem Bereich untersucht, erfolgsversprechend sind aber leider bisher nur wenige ⁽¹⁾. Es gibt immer noch nicht das eine Medikament, das eine OM sicher verhindern oder heilen könnte (siehe auch „1.2.4 Prophylaxe und Therapie der Oralen Mukositis“).

Hieraus ergibt sich ein deutliches Dilemma für die Behandelnden. Wie soll eine SOP erstellt werden zum Schutz der Patienten vor einer OM, wenn es keine evidenzbasierten Medikamente für Prävention und Therapie gibt? Die Hoffnung ist, dass es in der Zukunft neue Ansätze gibt, sei es im Genbereich (siehe „1.2.1 Ätiologie und Pathogenese der Mukositis») oder in technischen Fortschritten (s. u.). Bis dahin gibt es jedoch trotzdem Mittel und Wege, um die Patienten besser schützen zu können.

Für ein Mundpflegeprotokoll würde sich als eine klinikinterne SOP beispielsweise das „OrCaSS“-Protokoll anbieten ⁽³⁶⁾ (siehe „1.2.4 Prophylaxe und Therapie der Oralen Mukositis“). Da momentan zumeist noch nicht das „usual care“-Protokoll in Kliniken Anwendung findet, wäre es wahrscheinlich sinnvoll, erst dies auszubauen, bevor dann ein zweiter Schritt, wie beispielsweise „OrCaSS“ Anwendung finden kann.

Gleichzeitig ist auch die Krankenpflege heute vor immer neue und größere Herausforderungen gestellt. Sie soll mehr leisten mit weniger Mitteln und Zeit. Da ist es verständlich, wenn die Mundpflegeprotokolle nicht regelmäßig und konsequent Anwendung finden ⁽⁷⁾.

Bislang wurde auf onkologischen Normalstationen nicht regulär auf OM gescreent. Bei Patienten unter HD-Therapie, vor allem unter einer aSZT ist dies jedoch von hoher Bedeutung und sollte zukünftig Einzug in die klinische Routine finden.

Bezüglich der Mundspüllösungen wurde Chlorhexidin teilweise fast standardmäßig in einigen der untersuchten Jahre im Klinikum Großhadern eingesetzt. Ende der 80er- und Anfang der 90er-Jahre gab es dazu Studien, die widersprüchliche Ergebnisse bezüglich des Erfolges lieferten ⁽¹⁾. Mittlerweile spricht man sich gegen Chlorhexidin als Präventions- oder Therapiemaßnahme aus ^(7;33;35). Auch andere verwendete Mundspüllösungen, wie beispielsweise Caphosol, haben nicht genug Evidenz, um sie weiterhin zu empfehlen ^(6;7;18,73).

Ein weiterer Weg zur OM-Prävention ist die Kryotherapie (siehe auch „1.2.4 Prophylaxe und Therapie der Oralen Mukositis“). Da eine Kryotherapie im Klinikum Großhadern zur Zeit der Datenerhebung nicht genau erfasst wurde, konnte nicht mehr rekonstruiert werden, ob die Patienten diese wissenschaftlich evidenz-basierte Prävention als Standard erhalten hatten ^(7;35;38;39). Vereinzelt tauchen Berichte in Pflegedokumentationen auf über Patienten, die Eiswürfel zum Lutschen bekommen hatten, aber nicht in einer ausreichenden Menge, um eine signifikante Auswertung diesbezüglich zu gewährleisten. Da die Datenerhebung nur bis 2016 stattfand, und erst 2016 die Kryotherapie in die S3-Leitlinie zur Supportivtherapie bei Tumorerkrankungen aufgenommen wur-

de ⁽¹²⁾, kann nicht gesagt werden, wie sich diese Präventionsform mittlerweile in diesem Zentrum etabliert hat.

2019 galt die Kryotherapie bereits als Standardpräventionsverfahren um das Auftreten oder die Dauer einer OM zu verringern, aber die Länge der Behandlung reduzierte die Compliance bei Patienten. Johansson et al. konnten zeigen, dass auch bereits 2 Stunden Kryotherapie im Gegensatz zu 7 Stunden ausreichend war ⁽⁷⁴⁾. Im November 2021 wurde von Walladbegi et al. eine Phase 3 Studie mit einer Vorrichtung zur Senkung der Temperatur der oralen Mukosa veröffentlicht, wo gezeigt wurde, dass der Effekt auf die OM Prävention ebenbürtig zu herkömmlichen Methoden mittels Eis und Eiswasser war, jedoch wesentlich praktikabler und auch angenehmer für die Patienten ⁽⁷⁵⁾. Zusätzlich fiel auch die Gefahr einer Kontamination des Wassers für die Eiswürfel durch Mikroorganismen weg.

Da eine OM durchaus eine dosislimitierende Toxizität sein kann ^(2;4), würden bessere Präventions- und Therapiemöglichkeiten durch neue Medikamente, Vorrichtungen o. ä. bedeuten, dass in der Zukunft auch das MM besser behandelt werden könnte und damit auch die Prognose der Patienten verbessert werden würde.

4.3 Nebenergebnisse Candida, Opioidpflichtigkeit und intravenöse Ernährung

Von den beobachteten Ergebnissen kam es in 5,9 % der Aufenthalte bei Patienten ohne OM und in 20,9 % der Fälle mit OM zu einer i. v. Ernährung. Das liegt deutlich unter den 87 % die in der Studie von Sonis et al. 2004 beschrieben wurde ⁽²⁾. In der Studie von Sonis et al. wurden Publikationen aus den Jahren 1966 bis 2004 untersucht. Jetzt sind diese Daten teilweise schon etwas älter, nichtsdestotrotz hat es in der Zwischenzeit nicht die massiven Verbesserungen in der Prophylaxe der OM gegeben, dass es auf einmal diesen deutlichen Unterschied geben sollte. Wahrscheinlicher ist, dass es an mangelnder Dokumentation, sprich einer Untererfassung, liegt. Eine mögliche Erklärung für die Ergebnisse ist, dass im klinischen Alltag die Notwendigkeit einer qualitativen hochwertigen Ernährung unterschätzt wird.

Ein Drittel (31,8 %) der Patienten mit OM waren morphinpflchtig, Patienten ohne OM nur in 3,4 % der Aufenthalte. Aus Studien weiß man, dass eine höhergradige OM aufgrund der starken Schmerzen in bis zu 80 % der Fälle mit einer intravenösen Morphintherapie versorgt werden muss ⁽²⁾. Dadurch, dass insgesamt jedoch nur ein sehr geringer Anteil der Patienten als höhergradig eingestuft wurde, könnte es durchaus schlüssig sein, dass nur ein Drittel der Patienten mit OM morphinpflchtig waren. In Rückschau ließ sich nicht mehr feststellen, ob die Patienten die intravenöse Morphintherapie aufgrund der Mukositis-Schmerzen benötigten, oder ob sie die Therapie aufgrund einer anderen Nebenwirkung ihres Tumorleidens erhalten hatten. Da jedoch so ein deutlicher Unterschied (31,8 % versus 3,4 %) zwischen den Patientengruppen mit und ohne OM bestand, kann angenommen werden, dass die OM ein entscheidender Faktor für den Beginn einer intravenösen Opioidtherapie bei den Patienten dieser Erhebung darstellte.

In 6,7 % der Patientenaufenthalte ohne OM wurde ein Nachweis von Candida im Mund –Rachenraum gestellt, wohingegen 16,3 % der Aufenthalte mit OM einen Candidanachweis hatten. Wie bereits beschrieben, dient die zerstörte Schleimhaut bei Patienten mit OM als Einfallstor für Infektionen, auch für Hefepilze wie den Candida.

Aufgrund der geringen Fallzahlen sind diese Ergebnisse nicht statistisch signifikant, jedoch bestätigen die Zahlen, die in der Literatur beschriebenen Fakten: Patienten mit OM brauchen vermehrt eine i. v. Ernährung, was zu höheren Kosten für das Gesundheitssystem führt. Patienten mit OM sind zu einem relativ hohen Prozentsatz morphinpflchtig, was auf die starken Schmerzen hindeutet, die die Patienten ertragen müssen. Patienten mit OM haben vermehrt eine Candidabesiedelung der Schleimhäute, was ein Zugangsweg für weitere, auch systemische Infektionen sein kann.

4.4 Nebenhypothese 1

– Das Vorliegen einer OM oder der Schweregrad der OM unterscheidet sich zwischen der ersten Transplantation im Vergleich zur zweiten Transplantation (interindividuell)

Interindividuell gab es keine signifikanten Unterschiede zwischen dem Auftreten einer OM (Fisher $p=1$), bzw. einer höhergradigen OM zwischen der ersten und zweiten Transplantation, weder für alle Patienten, bei denen der OM Grad allgemein bestimmbar war (Fisher $p=0,76$), noch für alle Patienten, bei denen sowohl in der ersten Transplantation als auch in der zweiten Transplantation der OM Grad bekannt war (Fisher $p=0,16$) (siehe Tabelle 15 bis Tabelle 17).

Wie bei der Haupthypothese dieser Arbeit unter Kapitel 4.1.2 bereits beschrieben, gab es insgesamt relativ wenige höhergradige OM Fälle. Bei Patienten mit nur einer Transplantation gab es mehr höhergradige OM Fälle als bei den mehrfach transplantierten Patienten. Das könnte an dem Selektionsbias liegen, der in Kapitel 4.5 detaillierter ausgeführt wird.

Auf der anderen Seite gab es viele Fälle mit unbekanntem OM Grad, also sind diese Ergebnisse eher weniger belastbar.

4.5 Nebenhypothese 2

– Zunahme der höhergradigen OM bei der zweiten aSZT im Vergleich zur ersten aSZT für den einzelnen Patienten (intraindividuelle Analyse)

Bei über der Hälfte (58,5 %) der 41 Patienten wurde keine Veränderung des Grades (WHO Grad 0-4) festgestellt. Bei 12,2 % kam es zu einer Zunahme um einen oder zwei WHO Grade im Vergleich zur ersten Transplantation. Bei den restlichen 29,3 % kam es zu einer Abnahme um jeweils ein bis drei Grade im Vergleich

zur ersten Transplantation. Bezüglich der Einteilung in höhergradiger oder niedriggradiger (bzw. keiner) OM veränderte sich die Kategorie („höhergradig“ bzw. „niedriggradig“) bei 87,8 % der Patienten im Verlauf der zwei Transplantationen nicht, sie blieben also entweder niedriggradig (82,9 %) oder höhergradig (4,9 %). Bei 0 % kam es zu einer Kategorieverschlechterung und bei 12,2 % zu einer Verbesserung.

In den Studien in der Vergangenheit zur OM Inzidenz wurde oftmals nicht unterschieden, ob es die erste oder zweite Transplantation der Patienten war, oder ob die Patienten überhaupt mehr als eine Transplantation erhalten hatten. Die Befürchtung aus dem klinischen Alltag war, dass aufgrund der kumulativen Toxizität einer Tandemtransplantation, die zweite Transplantation nebenwirkungsreicher und schwerer für die Patienten verlaufen würde. In dieser Erhebung war der Trend zu beobachten, dass auf die OM bezogen die zweite Transplantation nicht nebenwirkungsreicher war als die erste Transplantation, trotz der befürchteten kumulativen Toxizität. Abbildung 1 verdeutlicht diesen Trend. Dies kann als Beruhigung für die Patienten dienen. In größeren zentrumsübergreifenden Studien könnte man untersuchen, ob sich dieser Trend bestätigt.

Aus dem Klinikalltag ist bekannt, dass es eine Selektion an Patienten gibt, die nach einer ersten aSZT aufgrund eines erhofften verbesserten Therapieerfolges und Überlebens dann noch eine zweite oder dritte Transplantation durchlaufen. Diese Patienten müssen erstens fit sein, sprich mit weniger Komorbiditäten, und zweitens generell eher weniger Nebenwirkungen bei der ersten Transplantation gehabt haben. Die Patienten könnten sonst mitunter die Therapie aufgrund der Einschränkung der Lebensqualität ablehnen ⁽⁴⁾.

Und wenn es bei der ersten Transplantation Nebenwirkungen wie eine OM gab, wird man bei der zweiten Transplantation verstärkt darauf achten, sie bei dieser Transplantation zu reduzieren: beispielsweise durch eine verbesserte oder verstärkte Prophylaxe, und durch vermehrte Achtsamkeit und Mitarbeit des Patienten, der Pflege und Ärzte ⁽³²⁾. Es ist also sehr schwierig retrospektiv festzustellen, ob der zweite Verlauf leichter ist als der erste. Auch hier würde sich ein Ansatz für eine interessante prospektive Studie bieten.

4.6 Ausblick

Es bleibt zu diskutieren, ob in der Zukunft durch neue Therapieformen das Thema der oralen Mukositis noch differenzierter betrachtet werden muss. Einerseits ist die aSZT auf absehbare Zeit weiterhin der Goldstandard in der Behandlung des neu diagnostizierten MM und verwandter Diagnosen bei fitten Patienten ⁽⁷⁶⁾, jedoch unterliegt der Bereich der MM-Therapie und allgemein der onkologischen Therapie einem rasanten Wandel. Beispielsweise werden immer häufiger monoklonale Antikörper gegen CD38 (Daratumumab, Isatuximab) für neu diagnostizierte transplantable ^(77;78) und nicht-transplantable ^(79;80) Patienten verwendet. Ebenso durchlaufen aktuell viele verschiedene Kombinationspartner für die Induktionstherapie vor aSZT und die anschließende Erhaltungstherapie Phase II und III Studien, unter anderem basierend auf Antikörpern und Proteasom-Inhibitoren ⁽⁷⁶⁾. Hier werden sich in den nächsten Jahren weitere Entwicklungen und Ergebnisse abzeichnen.

Dadurch könnte es in Zukunft wahrscheinlich eine strengere Auswahl an Patienten geben, die überhaupt für eine aSZT zugelassen werden. Aus diesem Grund könnte die Bedeutung der OM noch wachsen als relevante Nebenwirkung und eventuell als therapieentscheidender Kofaktor. Wenn sich die Therapieerfolge angleichen sollten zwischen den neuen Therapieformen und der aSZT, dann könnte es zu einer verstärkten Selektion nach Komorbiditäten gehen, die z. B. eine OM beeinflussen können. Ein Beispiel wäre eine schlechtere Nierenfunktion im Stadium B, die diese zunehmend komplexere Therapieentscheidung beeinflussen könnte.

Auf der anderen Seite wird es auf das gesamte Patientenkollektiv betrachtet weniger OM als Nebenwirkung geben, da gerade bei komorbiden Patienten andere Therapieformen gewählt werden könnten, und sich das Feld der Prophylaxe hoffentlich noch erweitern und verbessern wird.

Aktuell bleibt die aSZT weiterhin jedoch der Therapiestandard für fitte Patienten ⁽⁷⁶⁾. Trotz einer zunehmenden Effektivität konventioneller Therapiemethoden, bestätigten randomisierte Studien den klinischen Nutzen einer zusätzlichen aSZT ⁽⁸¹⁻⁸³⁾. Daher wird auch die OM noch auf absehbare Zeit ein relevantes Problem sein und verdient die nötige Aufmerksamkeit auch in der Forschung bzgl. Prophylaxe und Therapie.

5 Zusammenfassung

Die OM ist eine häufige und im Alltag oft unterschätzte Komplikation einer HD-Therapie und nachfolgender aSZT.

Ziel der vorliegenden Erhebung ist es, die Inzidenz und Schweregrade der oralen Mukositis und assoziierter Risikofaktoren bei Patienten mit MM nach HD-Therapie und nachfolgender aSZT zu untersuchen.

Dies ist eine retrospektive, deskriptive, monozentrische Beobachtungsstudie, die am Klinikum Großhadern der LMU München über einen Zeitraum von zehn Jahren durchgeführt wurde. Insgesamt wurden 256 Patientenaufenthalte mit 20 Variablen erfasst und ausgewertet.

60,9 % der Patienten wurden nur einmal transplantiert, die restlichen Patienten zwei- oder dreimal. Über alle Aufenthalte verteilt war das Verhältnis annähernd gleich zwischen Patienten mit dokumentierter OM (43 %) und ohne OM (46,1 %). Eine höhergradige OM WHO Grad 3 (9 %) und Grad 4 (1,6 %) waren vergleichsweise selten zu finden.

In den Analysen der Assoziationen der Risikofaktoren ließ sich für Patienten mit einer eingeschränkten Nierenfunktion (Stadium B) ein Trend für eine höhergradige Mukositis finden. Alle weiteren klinisch vermuteten Parameter wie Alter, Geschlecht, Melphalan-Dosis, transplantierte CD34+-Zellen, die Neutropeniedauer, das MM-Statium (inklusive Stadium A und B) zeigten keine Assoziation zum Mukositisgrad bzw. zum Auftreten einer OM.

Bei den Patientenaufenthalten mit OM kam es vermehrt zu einer i. v. Ernährung, Morphinpflichtigkeit und einem häufigeren Candidavorkommen.

Bei der zweiten Transplantation war die OM tendenziell nicht schwerer als bei der ersten. Bei 87,7 % der Patienten war der WHO Grad gleichbleibend oder verbesserte sich. Insbesondere im Hinblick auf den Unterschied zwischen der ersten und der zweiten Transplantation gibt es in der Literatur diesbezüglich noch zu wenige Informationen.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass in der durchgeführten Beobachtungsstudie die OM im Vergleich zur internationalen Literatur weniger häufig war. Auch wenn nicht ausgeschlossen werden kann, dass aufgrund des retrospektiven Charakters der Arbeit und einer möglichen Untererfassung bei geringer Standardisierung der Dokumentation die Ursache dieser Beobachtung sind, könnte dies auch Ausdruck einer hohen Selektion und/oder eines hohen Transplantationsstandards sein. Da die zielgerichteten Therapien zukünftig einen immer höheren Stellenwert erlangen werden, aber andererseits die aSZT immer noch der Goldstandard ist mit der besten Prognose für Patienten mit MM, sollten in Zukunft effektive Ansätze zur Senkung der Inzidenzrate und Schweregrade der OM gefunden werden, die die Lebensqualität und sogar das Outcome von Krebspatienten in Zukunft verbessern werden.

6 Literaturverzeichnis

1. Scully C, Sonis S, Diz P. Oral mucositis. *Oral Diseases*. 2006;12(3): 229–241.
2. Sonis ST, Elting LS, Keefe D, Peterson DE, Schubert M, Hauer-Jensen M, et al. Perspectives on cancer therapy-induced mucosal injury. *Cancer*. 2004;100(S9): 1995–2025.
3. Wardley AM, Jayson GC, Swindell R, Morgenstern GR, Chang J, Bloor R, et al. Prospective evaluation of oral mucositis in patients receiving myeloablative conditioning regimens and haemopoietic progenitor rescue. *British Journal of Haematology*. 2000;110(2): 292–299.
4. Rubenstein EB, Peterson DE, Schubert M, Keefe D, McGuire D, Epstein J, et al. Clinical practice guidelines for the prevention and treatment of cancer therapy-induced oral and gastrointestinal mucositis. *Cancer*. 2004; 100(9 Suppl): 2026–2046.
5. Weißinger F, Auner HW, Bertz H, Buchheidt D, Cornely OA, Egerer G, et al. Onkopedia Leitlinien - Antimikrobielle Therapie infektiöser Komplikationen nach Hochdosistherapie und autologer Stammzelltransplantation. 2014.
6. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft DK, AWMF). S-3 Leitlinie Supportive Therapie bei onkologischen PatientInnen Langversion 1.2. 2019.
7. Eilers J, Harris D, Henry K, Johnson LA. Evidence-based interventions for cancer treatment-related mucositis: putting evidence into practice. *Clinical Journal of Oncology Nursing*. 2014;18 Suppl: 80–96.
8. Schöffski P. Prävention und Therapie von Organtoxizitäten im Gastrointestinaltrakt. In: Schmoll H-J, Höffken K, Possinger K, editors. *Kompandium Internistische Onkologie: Standards in Diagnostik und Therapie*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2006. p. 2218–2243.
9. Avivi I, Avraham S, Koren-Michowitz M, Zuckerman T, Aviv A, Ofra Y, et al. Oral integrity and salivary profile in myeloma patients undergoing high-dose therapy followed by autologous SCT. *Bone Marrow Transplantation*. 2009; 43(10): 801–806.
10. Graziutti ML, Dong L, Miceli MH, Krishna SG, Kiwan E, Syed N, et al. Oral mucositis in myeloma patients undergoing melphalan-based autologous stem cell transplantation: incidence, risk factors and a severity predictive model. *Bone Marrow Transplantation*. 2006; 38(7): 501–506.
11. Blijlevens N, Schwenkglenks M, Bacon P, D'Addio A, Einsele H, Maertens J, et al. Prospective Oral Mucositis Audit: Oral Mucositis in Patients Receiving High-Dose Melphalan or BEAM Conditioning Chemotherapy—European Blood and Marrow Transplantation Mucositis Advisory Group. *Journal of Clinical Oncology*. 2008; 26(9): 1519–1525.
12. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft DK, AWMF). S-3 Leitlinie Supportive Therapie bei onkologischen PatientInnen - Langversion 1.1. 2017.
13. Coleman EA, Lee JY, Erickson SW, Goodwin JA, Sanathkumar N, Raj VR, et al. GWAS of 972 autologous stem cell recipients with multiple myeloma identifies 11 genetic variants associated with chemotherapy-induced oral mucositis. *Supportive Care in Cancer*. 2015; 23(3): 841–849.
14. Barasch A, Peterson DE. Risk factors for ulcerative oral mucositis in cancer patients: unanswered questions. *Oral Oncology*. 2003; 39(2): 91–100.

-
15. Zalcberg J, Kerr D, Seymour L, Palmer M. Haematological and non-haematological toxicity after 5-fluorouracil and leucovorin in patients with advanced colorectal cancer is significantly associated with gender, increasing age and cycle number. Tomudex International Study Group. *European Journal of Cancer (Oxford, England : 1990)*. 1998; 34(12): 1871–1875.
 16. Vokurka S, Bystrická E, Koza V, Scudlová J, Pavlicová V, Valentová D, et al. Higher incidence of chemotherapy induced oral mucositis in females: a supplement of multivariate analysis to a randomized multicentre study. *Supportive Care in Cancer*. 2006; 14(9): 974–976.
 17. Sloan JA, Loprinzi CL, Novotny PJ, Okuno S, Nair S, Barton DL. Sex differences in fluorouracil-induced stomatitis. *Journal of Clinical Oncology*. 2000; 18(2): 412–420.
 18. Hosseinjani H, Hadjibabaie M, Gholami K, Javadi M, Radfar M, Jahangard-Rafsanjani Z, et al. The efficacy of erythropoietin mouthwash in prevention of oral mucositis in patients undergoing autologous hematopoietic SCT: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Hematological Oncology*. 2015.
 19. Chen J, Seabrook J, Fulford A, Rajakumar I. Icing oral mucositis: Oral cryotherapy in multiple myeloma patients undergoing autologous hematopoietic stem cell transplant. *Journal of Oncology Pharmacy Practice*. 2017; 23(2): 116–120.
 20. van der Velden WJ, Blijlevens NM, Feuth T, Donnelly JP. Febrile mucositis in haematopoietic SCT recipients. *Bone Marrow Transplantation*. 2009; 43(1): 55–60.
 21. Malhotra P, Yanamandra U, Khadwal A, Prakash G, Lad D, Law AD, et al. Autologous Stem Cell Transplantation for Multiple Myeloma: Single Centre Experience from North India. *Indian Journal of Hematology & Blood Transfusion*. 2018; 34(2): 261–267.
 22. World Health Organization. WHO handbook for reporting results of cancer treatment. WHO Offset Publication. 1979(48).
 23. Epstein JB, Villines D, Epstein GL, Smutzer G. Oral examination findings, taste and smell testing during and following head and neck cancer therapy. *Supportive Care in Cancer*. 2020.
 24. Cheng KK-F, Leung SF, Liang RHS, Tai JWM, Yeung RMW, Thompson DR. Severe oral mucositis associated with cancer therapy: impact on oral functional status and quality of life. *Supportive Care in Cancer*. 2010; 18(11): 1477–1485.
 25. Bellm LA, Epstein JB, Rose-Ped A, Martin P, Fuchs HJ. Patient reports of complications of bone marrow transplantation. *Supportive Care in Cancer*. 2000; 8(1): 33–39.
 26. Peterman A, Cella D, Glandon G, Dobrez D, Yount S. Mucositis in Head and Neck Cancer: Economic and Quality-of-Life Outcomes. *Journal of the National Cancer Institute Monographs*. 2001; 2001(29): 45–51.
 27. Borbasi S, Cameron K, Qusted B, Olver I, To B, Evans D. More than a sore mouth: patients' experience of oral mucositis. *Oncology Nursing Forum*. 2002; 29(7): 1051–1057.
 28. Sonis ST, Oster G, Fuchs H, Bellm L, Bradford WZ, Edelsberg J, et al. Oral mucositis and the clinical and economic outcomes of hematopoietic stem-cell transplantation. *Journal of Clinical Oncology*. 2001; 19(8): 2201–2205.

-
29. Vera-Llonch M, Oster G, Ford CM, Lu J, Sonis S. Oral mucositis and outcomes of autologous hematopoietic stem-cell transplantation following high-dose melphalan conditioning for multiple myeloma. *The Journal of Supportive Oncology*. 2007; 5(5): 231–235.
 30. Elting LS, Cooksley C, Chambers M, Cantor SB, Manzullo E, Rubenstein EB. The burdens of cancer therapy. *Cancer*. 2003; 98(7): 1531–1539.
 31. Kostler WJ, Hejna M, Wenzel C, Zielinski CC. Oral mucositis complicating chemotherapy and/or radiotherapy: options for prevention and treatment. *A Cancer Journal for Clinicians*. 2001; 51(5): 290–315.
 32. Kröner A, Aerts E, Schanz U, Spirig R. Mundspülung bei oraler Mukositis im Kontext der allogenen Stammzell-Transplantation. *Pflege*. 2016; 29(1): 21–31.
 33. McGuire DB, Fulton JS, Park J, Brown CG, Correa MEP, Eilers J, et al. Systematic review of basic oral care for the management of oral mucositis in cancer patients. *Supportive Care in Cancer*. 2013; 21(11): 3165–3177.
 34. Saadeh CE. Chemotherapy- and radiotherapy-induced oral mucositis: review of preventive strategies and treatment. *Pharmacotherapy*. 2005; 25(4): 540–554.
 35. Lalla RV, Bowen J, Barasch A, Elting L, Epstein J, Keefe DM, et al. MASCC/ISOO clinical practice guidelines for the management of mucositis secondary to cancer therapy. *Cancer*. 2014; 120(10): 1453–1461.
 36. Leppla L, De Geest S, Fierz K, Deschler-Baier B, Koller A. An oral care self-management support protocol (OrCaSS) to reduce oral mucositis in hospitalized patients with acute myeloid leukemia and allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a randomized controlled pilot study. *Supportive Care in Cancer*. 2016; 24(2): 773–782.
 37. Riley P, Glenny AM, Worthington HV, Littlewood A, Clarkson JE, McCabe MG. Interventions for preventing oral mucositis in patients with cancer receiving treatment: oral cryotherapy. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2015(12).
 38. Leppla L, Naegele M, Hasemann M, Rebafka A, Mößner U, Koller A, et al. Oral cryotherapy in high-dose melphalan before autologous stem-cell transplantation: A 5-year follow-up after implementation. *Jahrestagung der Deutschen, Österreichischen und Schweizerischen Gesellschaften für Hämatologie und Medizinische Onkologie*. 2017.
 39. Keefe DM, Schubert MM, Elting LS, Sonis ST, Epstein JB, Raber-Durlacher JE, et al. Updated clinical practice guidelines for the prevention and treatment of mucositis. *Cancer*. 2007; 109(5): 820–831.
 40. Riley P, Glenny AM, Worthington HV, Littlewood A, Fernandez Mauleffinch LM, Clarkson JE, et al. Interventions for preventing oral mucositis in patients with cancer receiving treatment: cytokines and growth factors. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2017(11).
 41. Yarom N, Ariyawardana A, Hovan A, Barasch A, Jarvis V, Jensen SB, et al. Systematic review of natural agents for the management of oral mucositis in cancer patients. *Supportive Care in Cancer*. 2013; 21(11): 3209–3221.
 42. Clarkson JE, Worthington HV, Furness S, McCabe M, Khalid T, Meyer S. Interventions for treating oral mucositis for patients with cancer receiving treatment. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2010(8).
 43. Saunders DP, Epstein JB, Elad S, Allemano J, Bossi P, van de Wetering MD, et al. Systematic review of antimicrobials, mucosal coating agents, anesthetics, and analgesics for the management of oral mucositis in cancer patients. *Supportive Care in Cancer*. 2013; 21(11): 3191–3207.

-
44. Engelhardt M, Gaiser F, Waldschmidt J, Wäsch R, Kleber M. Basisdiagnose, klinisches Spektrum von Plasmazell-erkrankungen und Risikostratifizierung. *Der Onkologe*. 2014; 20(3): 217–228.
 45. Ramasamy K, Lonial S. *Fast Facts: Multiple Myeloma and Plasma Cell Dyscrasias*. Oxford: Health Press; 2015.
 46. Wörmann B, Driessen C, Einsele H, Goldschmidt H, Gunsilius E, Kortüm M, et al. *Onkopedia Leitlinie - Multiples Myelom*. 2018.
 47. Moreau P, San Miguel J, Ludwig H, Schouten H, Mohty M, Dimopoulos M, et al. Multiple myeloma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*. 2013; 24(suppl_6): vi133–vi7.
 48. Tumorzentrum München an den Medizinischen Fakultäten der Ludwig-Maximilians-Universität und der Technischen Universität. *Multiples Myelom Manual – Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge*. München: W. Zuckschwerdt Verlag; 2012.
 49. Durie BG, Salmon SE. A clinical staging system for multiple myeloma. Correlation of measured myeloma cell mass with presenting clinical features, response to treatment, and survival. *Cancer*. 1975; 36(3): 842–854.
 50. Barlogie B, Shaughnessy J, Tricot G, Jacobson J, Zangari M, Anaissie E, et al. Treatment of multiple myeloma. *Blood*. 2004; 103(1): 20–32.
 51. Knauf W, Abenhardt W, Tamm I, Anhuf J, Grugel R, Harde J, et al. Treatment of patients with multiple myeloma selected for stem cell transplantation – Data from the German prospective TLN registry. *Jahrestagung der Deutschen, Österreichischen und Schweizerischen Gesellschaften für Hämatologie und Medizinische Onkologie*. 2017.
 52. Knop S, Langer C, Engelhardt M, Stübig T, Schreder M, Dechow T, et al. Lenalidomide, adriamycin and dexamethasone (RAD) versus bortezomib, lenalidomide and dexamethasone (VRD) as induction regimens in newly diagnosed multiple myeloma – first results from the DSMM XIV study. *Jahrestagung der Deutschen, Österreichischen und Schweizerischen Gesellschaften für Hämatologie und Medizinische Onkologie*. 2017.
 53. Einsele H, Knop S, Straka C. Therapiekonzepte bei jüngeren Patienten mit multiplem Myelom. *Der Onkologe*. 2014; 20(3): 229–234.
 54. Merz M, Kellermann L, Poenisch W, Mahlknecht U, Fries S, Goldschmidt H. Autologous transplantation for multiple myeloma in Germany – Real world data from a nationwide, multi-institutional survey in 2015–2016. *Jahrestagung der Deutschen, Österreichischen und Schweizerischen Gesellschaften für Hämatologie und Medizinische Onkologie*. 2017.
 55. Hübner B. Therapie des multiplen Myeloms im Wandel. *Arzneimitteltherapie – Unabhängige Informationen zur Pharmakotherapie: Schwerpunkt Onkologie*. 2015; 33(10): 336–40.
 56. Munder M, Scheid C. Die Behandlung des multiplen Myeloms mit Schwerpunkt auf der individuellen Therapie des rezidivierten/refraktären Patienten. *Der Onkologe*. 2018; 24(5).
 57. Hatton C, Collins G, Sweetenham J. *Fast facts: Lymphoma*. Oxford: Health Press; 2014.
 58. McGuire DB, Altomonte V, Peterson DE, Wingard JR, Jones RJ, Grochow LB. Patterns of mucositis and pain in patients receiving preparative chemotherapy and bone marrow transplantation. *Oncology Nursing Forum*. 1993; 20(10): 1493–1502.

-
59. Hoffmann M, Henrich D, Hackenberg U, Mewes D, Hellstern P, Uppenkamp M. Komplikationen nach Hochdosis-therapie und autologer Stammzelltransplantation. Retrospektive Untersuchung an einem nicht selektionierten Patientenkollektiv. *Medizinische Klinik*. 2001; 96(4): 196–201.
 60. Mai EK, Hielscher T, Bertsch U, Schlenzka J, Salwender HJ, Munder M, et al. Prediction of early overall and infection-related mortality during induction therapy in transplant-eligible multiple myeloma - a pooled analysis from three GMMG phase III trials. *Jahrestagung der Deutschen, Österreichischen und Schweizerischen Gesellschaften für Hämatologie und Medizinische Onkologie*. 2017.
 61. Nationales Centrum für Tumorerkrankungen Heidelberg. *Patienten-Handbuch Multiples Myelom*. 2016.
 62. Scheubeck S, Ihorst G, Dold SM, Müller SJ, Waldschmidt JM, Javorniczky R, et al. Functional assessment (FA) in Multiple Myeloma (MM) patients (pts) – highly predictive parameters for pt overall survival (OS) and vulnerability with the aim to facilitate treatment decisions rather than focusing on patients chronological age alone. *Jahrestagung der Deutschen, Österreichischen und Schweizerischen Gesellschaften für Hämatologie und Medizinische Onkologie*. 2017.
 63. Raab M-S, Lebioda A, Schoehl M, Fink L, Flinois A, Schoen P, et al. Current treatment patterns in multiple myeloma patients in Germany. *Jahrestagung der Deutschen, Österreichischen und Schweizerischen Gesellschaften für Hämatologie und Medizinische Onkologie*. 2017.
 64. Engelhardt M, Wäsch R, Deutsche Studiengruppe Multiples Myelom. Therapy of relapsed and/or refractory multiple myeloma (RRMM). *Jahrestagung der Deutschen, Österreichischen und Schweizerischen Gesellschaften für Hämatologie und Medizinische Onkologie*. 2017.
 65. Statistik-Nachhilfe. Exakter Fisher-Test. <https://www.statistik-nachhilfe.de/ratgeber/statistik/induktive-statistik/signifikanztests-hypothesentests/pruefung-auf-unabhaengigkeit/exakter-fisher-test>; letzter Zugriff 03.12.2021.
 66. Zweistichproben-t-Test. <https://de.wikipedia.org/wiki/Zweistichproben-t-Test>; letzter Zugriff 03.12.2021.
 67. Raab MS, Podar K, Breitkreutz I, Richardson PG, Anderson KC. Multiple myeloma. *The Lancet*. 2009; 374(9686): 324–339.
 68. Brockhoff H, Meyer zum Büschenfelde C, Ayoub M, Goldschmidt H, Salwender H-J. High-Dose Therapy (HDT) with Melphalan and Autologous Stem Cell Transplantation (ASCT) for Patients Older Than 70 Years with Multiple Myeloma. *Blood*. 2016; 128(22): 3461.
 69. Gebri E, Kiss A, Tóth F, Hortobágyi T. Female sex as an independent prognostic factor in the development of oral mucositis during autologous peripheral stem cell transplantation. *Scientific Reports*. 2020; 10(1):15898.
 70. Valeh M, Kargar M, Mansouri A, Kamranzadeh H, Gholami K, Heidari K, et al. Factors Affecting the Incidence and Severity of Oral Mucositis Following Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *International Journal of Hematology-oncology and Stem Cell Research*. 2018; 12(2): 142–152.
 71. Sauer S, Pavel P, Schmitt A, Cremer M, Kriegsmann M, Bruckner T, et al. Low-dose peripheral blood stem cell graft after high-dose chemotherapy - an evaluation of hematopoietic reconstitution. *Blood. BMC Cancer*. 2020; 20(1): 353.
 72. Skousen M, Holstein SA, Lunning MA, Lyden ER, Sheree G, Schmit-Pokorny K, et al. The Effect of Age and CD34+ Stem Cell Dose on Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation Outcomes in Multiple Myeloma - Single Institution Experience. *Blood*. 2019; 134(Supplement_1): 2028.

-
73. Vokurka S, Skardova J, Hruskova R, Kabatova-Maxova K, Svobod T, Bystricka E, et al. The effect of polyvinylpyrrolidone-sodium hyaluronate gel (Gelclair) on oral microbial colonization and pain control compared with other rinsing solutions in patients with oral mucositis after allogeneic stem cells transplantation. *Medical Science Monitor: International Medical Journal of Experimental and Clinical Research*. 2011; 17(10): CR572–576.
 74. Johansson JE, Bratel J, Hardling M, Heikki L, Mellqvist UH, Hasséus B. Cryotherapy as prophylaxis against oral mucositis after high-dose melphalan and autologous stem cell transplantation for myeloma: a randomised, open-label, phase 3, non-inferiority trial. *Bone Marrow Transplantation*. 2019; 54(9): 1482–1488.
 75. Walladbegi J, Henriksson R, Tavelin B, Svanberg A, Larfors G, Jädersten M, et al. Efficacy of a novel device for cryoprevention of oral mucositis: a randomized, blinded, multicenter, parallel group, phase 3 trial. *Bone Marrow Transplantation*. 2021.
 76. Merz M, Goldschmidt H. Die Erstlinientherapie des Multiplen Myeloms - aktueller Stand und neue Entwicklungen. *Trillium Krebsmedizin*. 2021; 30(2): 109–115.
 77. Moreau P, Attal M, Hulin C, Arnulf B, Belhadj K, Benboubker L, et al. Bortezomib, thalidomide, and dexamethasone with or without daratumumab before and after autologous stem-cell transplantation for newly diagnosed multiple myeloma (CASSIOPEIA): a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet*. 2019; 394(10192): 29–38.
 78. Voorhees PM, Kaufman JL, Laubach J, Sborov DW, Reeves B, Rodriguez C, et al. Daratumumab, lenalidomide, bortezomib, and dexamethasone for transplant-eligible newly diagnosed multiple myeloma: the GRIFFIN trial. *Blood*. 2020; 136(8): 936–945.
 79. Mateos M-V, Cavo M, Blade J, Dimopoulos MA, Suzuki K, Jakubowiak A, et al. Overall survival with daratumumab, bortezomib, melphalan, and prednisone in newly diagnosed multiple myeloma (ALCYONE): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet*. 2020; 395(10218): 132–141.
 80. Facon T, Kumar S, Plesner T, Orłowski RZ, Moreau P, Bahlis N, et al. Daratumumab plus Lenalidomide and Dexamethasone for Untreated Myeloma. *The New England Journal of Medicine*. 2019; 380(22): 2104–2115.
 81. Cavo M, Palumbo A, Zweegman S, Dimopoulos MA, Hajek R, Pantani L, et al. Upfront autologous stem cell transplantation (ASCT) versus novel agent-based therapy for multiple myeloma (MM): A randomized phase 3 study of the European Myeloma Network (EMN02/HO95 MM trial). *Journal of Clinical Oncology*. 2016; 34(15_suppl): 8000.
 82. Perrot A, Lauwers-Cances V, Cazaubiel T, Facon T, Caillet D, Clement-Filliatre L, et al. Early Versus Late Autologous Stem Cell Transplant in Newly Diagnosed Multiple Myeloma: Long-Term Follow-up Analysis of the IFM 2009 Trial. *Blood*. 2020; 136(Supplement 1): 39.
 83. Gay F, Musto P, Rota Scalabrini D, Galli M, Belotti A, Zamagni E, et al. Survival Analysis of Newly Diagnosed Transplant-Eligible Multiple Myeloma Patients in the Randomized Forte Trial. *Blood*. 2020; 136(Supplement 1): 35–37.

Danksagung

Frau Prof. Dr. med. Christina Rieger danke ich für die Überlassung und Begleitung des Themas.

Frau Dr. med. Heidi Horns danke ich für ihre Betreuung.

Danke auch an Sarah Türk für ihre Hilfe, emotional und fachlich.

Frau Dr. rer. biol. hum. Dipl.-Geogr. Miriam Rottmann, MPH des Instituts für medizinische Informationsverarbeitung, Biometrie und Epidemiologie für ihre Hilfe bei der statistischen Auswertung der Daten.

Mein besonderer Dank geht an Herrn Prof. Dr. med. Nils Homann, für seine Zeit, seine Ideen und seine Motivation, es doch noch einmal zu versuchen.

Meiner Familie danke ich für die Ermutigung während des Studiums als auch darüber hinaus.

Dank möchte ich meinen Freunden sagen, insbesondere Steffi und Max, für ihre kontinuierliche Unterstützung und Motivation während der Arbeit.

Und zu guter Letzt: Danke Svenja. Jetzt ist es geschafft!



LUDWIG-
MAXIMILIANS-
UNIVERSITÄT
MÜNCHEN

Promotionsbüro
Medizinische Fakultät



Eidesstattliche Versicherung

Name, Vorname

Ich erkläre hiermit an Eides statt,
dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Titel

selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

Sophie Bogner

Ort, Datum

Unterschrift Doktorandin bzw. Doktorand



LUDWIG-
MAXIMILIANS-
UNIVERSITÄT
MÜNCHEN

Promotionsbüro
Medizinische Fakultät



Erklärung zur Übereinstimmung der gebundenen Ausgabe der Dissertation mit der elektronischen Fassung

Name, Vorname

Straße, Hausnummer

PLZ, Ort

Hiermit erkläre ich, dass die elektronische Version der eingereichten Dissertation mit dem Titel

in Inhalt und Formatierung mit den gedruckten und gebundenen Exemplaren übereinstimmt.

Sophie Bogner

Ort, Datum

Unterschrift Doktorandin bzw. Doktorand