

C. E. Wrede
E. Holler

Intensivmedizinische Betreuung von Patienten nach Stammzelltransplantation

Intensive care support of patients after stem cell transplantation

► **Abstract** Within the hematologic therapy procedures, stem cell transplantation (SCT) represents the most extensive and invasive intervention. Those patients have certain risks for several bacterial, viral, as well as fungal infections

Eingegangen: 23. November 2006
Akzeptiert: 11. Dezember 2006

Serie:
*Die Notfall- und Intensivtherapie
bei hämatologischen
und onkologischen Erkrankungen*
Herausgegeben von
E. Holler und C. Wrede (Regensburg)

Christian E. Wrede (✉)
Klinik und Poliklinik für Innere Medizin I
Klinikum der Universität Regensburg
93042 Regensburg, Germany

Ernst Holler
Abteilung für Hämatologie
und internistische Onkologie
Klinikum der Universität Regensburg
93042 Regensburg, Germany

during the different stages of transplantation. Especially in allogenic transplantation, discrimination of non-infectious, mostly immunologic complications like graft-versus-host reactions or VOD (veno-occlusive disease) is crucial, and often represents a therapeutic challenge. An adequate intensive care therapy of these patients can only be achieved with the knowledge of the specific complications of SCT. This review starts with an overview of the SCT stages with their corresponding infectious and noninfectious complications, followed by the discussion of organ specific pulmonary, renal, cardiac, gastrointestinal, hepatic and neurological complications of stem cell transplantation.

► **Key words** intensive care – stem cell transplantation – allogene – autolog – graft versus host

► **Zusammenfassung** Innerhalb der hämatologischen Therapieverfahren stellen Stammzelltransplantationen (SZT) den umfassendsten Eingriff dar. In verschiedenen Phasen der Transplantation

haben diese Patienten erhöhte Risiken für unterschiedliche bakterielle und virale Infektionen sowie Pilzinfektionen. Insbesondere bei allogenen transplantierten Patienten ist die Abgrenzung nicht-infektiöser, überwiegend immunologischer Komplikationen, z. B. Graft-versus-Host-Reaktionen oder eine VOD (Veno-occlusive Disease) notwendig, was oft eine diagnostische Herausforderung darstellt. Eine adäquate intensivmedizinische Therapie solcher Patienten kann nur unter Kenntnis der spezifischen Komplikationen nach SZT erfolgen. Diese Zusammenstellung gibt zunächst einen Überblick über die verschiedenen Phasen der SZT mit den entsprechenden infektiösen und nichtinfektiösen Komplikationen, und geht anschließend einzeln auf die organspezifischen pulmonalen, renalen, kardialen, gastrointestinalen, hepatischen und neurologischen Komplikationen nach SZT ein.

► **Schlüsselwörter** Intensivmedizin – Stammzelltransplantation – allogene – autolog – Graft versus Host

Spezielle Risikofaktoren bei Stammzelltransplantation

Die Stammzelltransplantation stellt innerhalb der hämatologisch/onkologischen Therapieverfahren den umfassendsten und belastendsten Eingriff dar: Die zur Ausschaltung der Grunderkrankung und der Hämatopoiese eingesetzte Hochdosismethode, ggf. unter Einbeziehung der Ganzkörperbestrahlung, beruht auf dem Prinzip der Dosissteigerung und kann neben einer regelhaften Schleimhauttoxizität an den epithelialen Barrieren zu zusätzlichen spezifischen Organtoxizitäten vor allem an Lunge, Leber und Niere führen. Diese Toxizitäten werden durch die im Anschluss an die Hochdosistherapie einsetzende bis zu vierzehntägige Knochenmarksuppression verstärkt. Durch das Fehlen von Neutrophilen in dieser Phase werden infektiöse, durch das Fehlen von Thrombozyten Blutungs-Komplikationen begünstigt, die sich jeweils mit den Schleimhautschäden potenzieren können. Während bei der Transplantation patienteneigener, kryokonservierter und nach Auftauen reinfundierter Stammzellen (sogenannte *autologe* Stammzelltransplantation) mit dem Anwachsen der Stammzellen das Komplikationsrisiko deutlich abnimmt, kommt bei der Transplantation fremder, sog. *allogener* Stammzellen von HLA-identischen Geschwistern und HLA-gematchten Fremd Spendern als wichtiger Risikofaktor für Komplikationen eine durch immunologische Reaktionen bedingte und mindestens über 3–4 Monate anhaltende Immundefizienz dazu. Diese Immundefizienz erklärt sich einerseits durch den Neuaufbau der spezifischen Immunabwehr durch T- und B-Zellen, die wesentlich länger als die Erholung der Neutrophilen benötigt. Zusätzlich müssen bei der allogenen Transplantation zur Prophylaxe der immunologischen Hauptkomplikation, der akuten Graft-versus-Host Reaktion, Immunsuppressiva eingesetzt werden, die den Immundefekt verstärken. Je nach HLA-Kompatibilität kommt es bei allogener SZT trotz dieser Prophylaxe dennoch nach dem Anwachsen der Spenderzellen bei 20–40% der Patienten zur klinischen Graft-versus-Host Erkrankung (GvHD) [14], die zu schweren Entzündungen an Haut, Darm und Leber führen kann. Bei schwerer Ausprägung kann die GvHD selbst zu lebensbedrohlichen Komplikationen führen (wie z.B. Darmblutungen oder Leberversagen). Zusätzlich müssen aber zur Behandlung weitere Immunsuppressiva (Corticosteroide, T-Zell-Antikörper) hochdosiert eingesetzt werden, die den Immundefekt drastisch verschlechtern und das Auftreten opportunistischer Infektionen mit Viren und Pilzen vor allem an der Lunge begünstigen. Auch noch Jahre nach allogener SZT stellen Immundefekte und Organbeteiligungen im Rahmen der chronischen GvHD

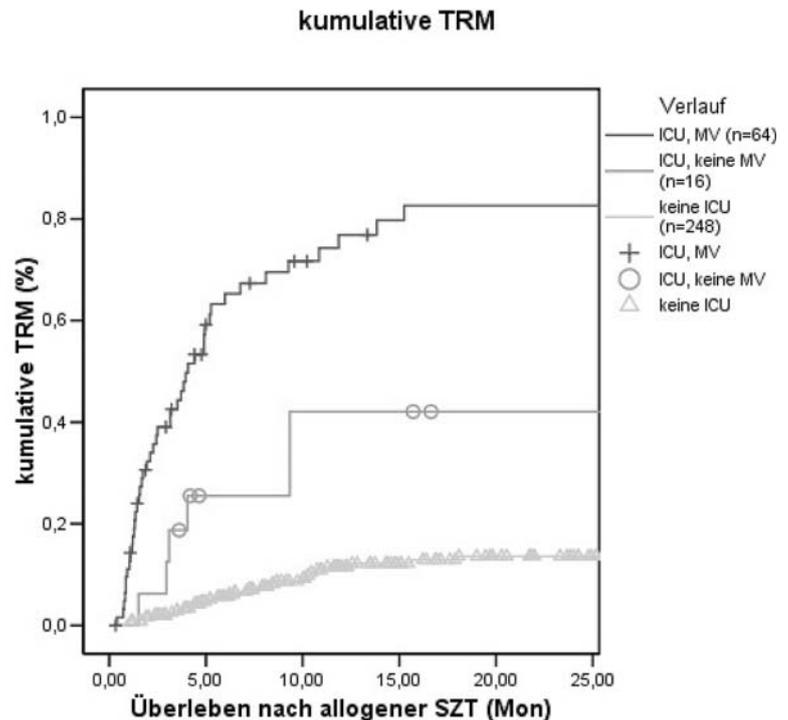
einen Risikofaktor für lebensbedrohliche Infektionen dar.

Während früher als Stammzellquelle überwiegend direkt aus den Beckenkämmen gewonnenes Knochenmark transplantiert wurde, werden heute bei der autologen SZT in nahezu 100%, bei der allogenen Transplantation in über 70% mit Hilfe von G-CSF in das periphere Blut mobilisierte Blutstammzellen eingesetzt [16]. Eine weitere, heute vor allem bei Kindern zum Einsatz kommende Stammzellquelle stellt Nabelschnurblut dar.

Besonderheiten der Intensivmedizinischen Therapie bei Stammzelltransplantation

Auf Grund der besonderen Pathophysiologie der Komplikationen nach SZT führten diese schon immer häufiger als andere Therapieverfahren zu Organdysfunktionen, die eine intensivmedizinische Intervention nötig machten. Je nach zentrumsspezifischer Indikation zur Verlegung von der Transplantationsstation auf die Intensivstation schwanken die Angaben der Patienten, die nach SZT irgendwann im Verlauf eine intensivmedizinische Betreuung benötigen, zwischen 20 und 40% aller transplantierten Patienten. Nach großen Übersichten steht dabei bei der Mehrzahl der Patienten die respiratorische Insuffizienz mit der Indikation zur invasiven Diagnostik sowie zur nicht-invasiven und invasiven Beatmung im Vordergrund: In der Literatur wird die respiratorische Insuffizienz als Aufnahmegrund bei 60–70% aller SZT Patienten angegeben [2, 46], in einer eigenen Auswertung liegt der Anteil von Patienten, die nach allogener SZT wegen respiratorischer Insuffizienz auf die Intensivstation verlegt werden, bei 116/132 (87%) (Auswertung aus dem Klinikum Großhadern, LMU München, Zeitraum 1990–1996 und dem Klinikum der Universität Regensburg, Zeitraum 1998–2003) der verlegten Patienten. Gerade Patienten mit respiratorischer Insuffizienz nach SZT stellen aber auf Grund der komplexen Pathophysiologie und der daraus resultierenden Schwere der pulmonalen Schädigung eine extreme Belastung und Herausforderung dar: Ihre Prognose ist gegenüber Patienten, die aus anderen Gründen verlegt wurden, deutlich schlechter, die Therapie auf Grund der Notwendigkeit einer breiten antiinfektiösen, immunsuppressiven und supportiven Therapie extrem komplex und aufwändig. In den ersten systematischen Übersichten zur Intensivtherapie bei SZT-Patienten wurde die Prognose mechanisch beatmeter Patienten nach allogener SZT mit <2% Langzeitüberleben angegeben, so dass immer wieder die berechtigte Frage

Abb. 1 Kumulative 2-Jahres-Mortalität durch Komplikationen (=treatment related mortality, TRM) nach allogener Transplantation in Abhängigkeit von der Notwendigkeit zur intensivmedizinischen Behandlung (ICU) mit und ohne mechanische Ventilation (MV). Auswertung der von 6/1998–11/2006 am Klinikum der Universität Regensburg allogenen stammzelltransplantierten Patienten



nach dem Nutzen intensivmedizinischer Maßnahmen bei SZT Patienten gestellt wurde.

Vor diesem Hintergrund erscheint eine kritische Wertung des aktuellen Stands der intensivmedizinischen Behandlung stammzelltransplantierten Patienten von besonderer Bedeutung: Grundsätzlich ist hervorzuheben, dass autolog transplantierte Patienten auf Grund des Wegfalls der immunologischen Komponente seltener intensivmedizinisch behandelt werden müssen und in der Regel wegen der Aussicht auf Stabilisierung nach Erholung der Blutwerte eine bessere Prognose haben [3]. Aber auch für allogenen transplantierte Patienten zeigt sich im Verlauf der letzten Jahre eine eindeutige Verbesserung der Prognose nach intensivmedizinischer Behandlung inkl. mechanischer Beatmung, die Mehrzahl der aktuellen Arbeiten gibt ein 6 Monats- oder längeres Überleben für diese Patientengruppe an, welches jetzt bei 15–20% liegt [3, 23, 37, 47]. Dies konnte auch anhand der Daten des Klinikums der Universität Regensburg bestätigt werden (s. Abb. 1). Für diese Entwicklung können mehrere Ursachen verantwortlich gemacht werden: 1) Durch den zunehmenden Einsatz von Blutstammzellen konnte die Phase der schweren Neutropenie bei der Mehrzahl der Patienten um einige Tage gegenüber der Transplantation von Stammzellen aus dem Knochenmark verkürzt werden [44]. 2) Heute wird bei Risikopatienten in zunehmendem Maße eine so genannte dosis-redu-

zierte Hochdosismotherapie bzw. Konditionierung eingesetzt, so dass die Komponente der direkten Organtoxizität reduziert werden konnte [31]: So konnte in einigen Arbeiten gezeigt werden, dass sich insgesamt die Inzidenz pulmonaler Komplikationen durch die neuen Konditionierungsverfahren senken lässt. 3) Die Infektionsdiagnostik, -prophylaxe und -therapie konnte erheblich verbessert werden, insbesondere durch die Verfügbarkeit weniger toxischer, aber Aspergillus-wirksamer Antimykotika und die breite Einführung der CMV-Surveillance, die eine präemptive Therapie mit Virustatika erlaubt und damit das Fortschreiten zur CMV-Pneumonie verhindert.

Auf der anderen Seite haben diese Entwicklungen aber auch dazu geführt, dass sich das Spektrum der zur intensivmedizinischen Behandlung führenden Komplikationen verändert hat: Sie treten heute weniger in der Akutphase im ersten Monat nach Transplantation, sondern häufiger im weiteren Verlauf Monate und Jahre nach SZT bei Auftreten der GvHD oder nach erneuter adoptiver Zelltherapie mit Retransplantation auf. Dies bedeutet aber auch, dass der Patient zu diesem Zeitpunkt häufiger nicht mehr im behandelten Zentrum, sondern auch in einer nicht hämatologischen Einrichtung primär versorgt werden muss. Gleichzeitig haben die o.g. Veränderungen in den Transplantationsverfahren dazu geführt, dass heute auch ältere Patienten bis zu ei-

nem Alter von 65 Jahren und mehr allogenen transplantiert werden, so dass eine Zunahme an Komorbiditäten und allgemein internistischen Komplikationen erwartet werden kann.

Infektionen

Inzidenz und phasenspezifische Verteilung

Schwere Infektionen von Patienten nach Stammzelltransplantation sind ein häufiger Grund für die Aufnahme auf eine Intensivstation. So hatten in einer Studie mit 745 stammzelltransplantierten Patienten 34% (29/85) positive Blutkulturen, 18/85 Patienten hatten Pneumonien, und 23% erfüllten die Kriterien einer Sepsis [47]. Infektionen entwickeln sich jedoch häufig auch während des Aufenthaltes auf einer Intensivstation. Gründe hierfür sind oft die Verwendung zentraler Venenkatheter, die langdauernde Anwendung von Breitspektrum-Antibiotika mit Selektion resistenter Erreger sowie maschinelle Beatmung, die in der Kombination mit spezifischen Risikofaktoren stammzelltransplantierten Patienten wie Neutropenien, Mukositis und GvHD zu schweren Infektionen führen können [7]. Die verschiedenen Phasen nach Stammzelltransplantation haben unterschiedli-

che Risiken für bestimmte Erreger (s. Tab. 1). In der Pre-Engraftment-Phase, normalerweise in den ersten 30 Tagen nach Transplantation, stehen aufgrund der Neutropenie bakterielle Infektionen im Vordergrund, weiterhin kommt es zu Infektionen mit respiratorischen Viren und mit Pilzen. Die darauf folgende Post-Engraftment-Phase ist trotz Überwindung der Neutropenie durch eine weiterhin eingeschränkte Immunabwehr, insbesondere T-Zelldefekte, gekennzeichnet. Typische Erkrankungen dieser Phase werden überwiegend durch opportunistische Erreger hervorgerufen, insbesondere durch Viren wie CMV, HSV, VZV und Enteroviren, durch Pilze wie Candida, Aspergillus und Pneumocystis jirovecii, sowie weitere Erreger wie Toxoplasma. Die späte Phase nach Transplantation ist durch einen persistierenden Immundefekt und eine medikamentöse Immunsuppression nach allogener Stammzelltransplantation gekennzeichnet, die beteiligten Infektionserreger unterscheiden sich nicht grundsätzlich von der vorhergehenden Phase. Allerdings kommt durch ein jetzt häufiger auftretendes Antikörpermangelsyndrom sowie durch eine funktionelle Asplenie ein zusätzliches Risiko für gelegentlich auch fulminant verlaufende Infektionen durch kapselbildende Bakterien wie Pneumokokken hinzu. Die Reaktivierung von EBV bei Patienten mit Stammzelltransplantation ist häufig

Tab. 1 Spezifische Infektionsphasen bei stammzelltransplantierten Patienten

| | Pre-Engraftment < 30 Tage | Post-Engraftment 30–100 Tage | Späte Phase > 100 Tage |
|--------------------------|--|---|---|
| Immundefekt | Neutropenie, Mukositis, akute GvHD | Eingeschränkte zelluläre Immunabwehr, akute und chronische GvHD | Eingeschränkte zelluläre und humorale Immunabwehr |
| Risiko | Autolog: hoch Allogen: hoch | Autolog: mittel Allogen: hoch | Autolog: gering Allogen: hoch |
| Vorherrschende Pathogene | Gram +/Gram-Bakterien Candida Aspergillus HSV | PCP Aspergillus CMV RSV/Influenza/Adenovirus HHV-6 | Aspergillus CMV |

und kann in dieser Phase zu unspezifischen viralen Symptomen, aber auch zu Meningitis, Haarzellleukoplakie und bei besonderem Immundefekt zu einer „posttransplant lymphoproliferative disorder“ (PTLD) führen.

■ Lokalisation

Die häufigste Organmanifestation von Infektionen ist der Respirationstrakt, wobei die respiratorische Insuffizienz den häufigsten Aufnahmegrund auf die Intensivstation darstellt und auch die höchste Mortalität aufweist. Umschriebene Infiltrationen in der Bildgebung deuten auf bakterielle Infektionen und Pilzinfektionen hin, während diffuse Verschattungen eher Virusinfektionen oder auch nichtinfektiösen Komplikationen zuzuordnen sind. Mucositiden sind insbesondere in der Neutropenie häufig und werden oft durch HSV, Streptokokken und *Candida*-Spezies verursacht. Sinusitiden werden meist durch bakterielle Infektionen oder *Candida*-Infektionen ausgelöst, und treten in allen Phasen nach Stammzelltransplantation auf. Enterale Infektionen mit Clostridien und verschiedenen Viren sind häufig, verlaufen aber mit Ausnahme der neutropenischen Enterocolitis meist mild. Die neutropenische Enterocolitis oder Typhlitis kann in der Pre-Engraftment-Phase charakteristischerweise 2 Wochen nach Beginn der Chemotherapie auftreten und hat das Coecum als Prädilektionsstelle, wobei auch andere Teile des Dün- und Dickdarms betroffen sein können. Die Genese ist multifaktoriell und durch eine toxische Epithelschädigung in Kombination mit einer reduzierten Immunabwehr bedingt, die zu einer bakteriellen Einwanderung in die Darmwand und konsekutiven Hämorrhagie, Nekrose und Sepsis mit hoher Mortalität führt [12]. Die Diagnose ist bei Fieber, abdominellen Schmerzen und sonographischer Darmwandverdickung wahrscheinlich, die Therapie besteht in der Gabe von Breitspektrum-Antibiotika gegebenenfalls in Kombination mit Metronidazol, parenteraler Ernährung und chirurgischer Therapie bei Komplikationen. Die Abgrenzung gegenüber anderen Darminfektionen, insbesondere infektiösen Colitiden, *Clostridium difficile*-Infektionen, sowie ischämischen Colitiden kann problematisch sein, vermutlich besteht auch ein Overlap zu diesen Erkrankungen.

Häufig kann bei stammzelltransplantierten Patienten mit Fieber kein Infektfokus gefunden werden. Dies macht andere Ursachen für Fieber, insbesondere eine GvHD, Medikamenten- oder Tumorfieber wahrscheinlicher, schließt aber eine infektiöse Genese z.B. durch Bakterien, CMV, PCP und eine disseminierte Candidiasis nicht aus.

■ Bakterielle Infektionen

In der Pre-Engraftment-Phase sind bakterielle Infektionen häufig, wobei gram-negative Erreger wie *Klebsiella*, *Escherichia coli* und *Pseudomonas* aufgrund der kürzeren Neutropenie-Zeit und prophylaktischen Maßnahmen wie die Darmdekontamination und Antibiotikaphylaxe seltener geworden sind. Daher nimmt der Anteil grampositiver Erreger, z.B. *MRSA*, *Streptococcus viridans* und *Enterokokken* zu [6]. Generell ist bei dem Auftreten von Fieber nach entsprechender Diagnostik eine Initialtherapie mit Cephalosporinen der 3. Generation oder Carbanemen sinnvoll, bei instabilen Patienten ist die Hinzunahme von Aminoglykosiden (und ggf. antifungal wirkenden Substanzen) zu empfehlen [33], diese Therapie sollte nach Erhalt eines Antibiotogramms angepasst werden.

■ Virale Infektionen

Aufgrund der reduzierten Immunabwehr von Patienten nach Stammzelltransplantation sind opportunistische Infektionen häufig. Beteiligte virale Infektionserreger sind Cytomegalie-Viren (CMV), Herpes-simplex-Viren (HSV), Varizella-zoster-Viren (VZV), Respiratory-syncytial-Viren (RSV), das humane Herpes simplex Virus 6 (HHV-6) und Adenoviren. Während die HSV-Infektionen eher früh in der Preengraftment-Phase auftreten, finden sich CMV-Infektionen eher in der Postengraftment-Phase und in der späten Phase, insbesondere bei Vorliegen einer GvHD. In dieser Phase treten auch vermehrt VZV-Infektionen auf.

In der Behandlung von Virusinfektionen muss zwischen einer sogenannten preemptiven Therapie, die aufgrund eines Virusnachweises bei asymptomatischen Patienten begonnen wird, und der Therapie einer virusbedingten Erkrankung unterschieden werden. Die CMV-Pneumonitis mit hoher Mortalität war vor der Einführung der preemptiven Therapie (s.u.) die häufigste virale Infektion in den ersten 100 Tagen nach allogener Transplantation, während mittlerweile die Häufigkeit der CMV-Pneumonie eher in den späteren Phasen nach dem 100. Tag ansteigt. Risikofaktoren sind die Gabe CMV-positiver Blutprodukte bei CMV-negativem Empfänger, Neutropenie, GvHD, Bestrahlung, und die Gabe von Anti-Thymozytenglobulin. Die Diagnose einer CMV-Pneumonie gründet sich auf die Klinik mit Dyspnoe, Fieber und respiratorischer Insuffizienz. Im konventionellen Röntgen-Thorax finden sich diffuse interstitielle Veränderungen (s. Abb. 2), höhere diagnostische Aussagekraft hat ein high-resolution CT mit



Abb. 2 38-Jahre alter Patient mit CMV-Pneumonie

Nachweis von interstitiellen nodulären Veränderungen. Zur Sicherung der Diagnose sollte eine bronchoalveoläre Lavage (BAL) mit direkter Immunfluoreszenz oder CMV-PCR durchgeführt werden. Die Therapie besteht in der frühzeitigen Gabe von Ganciclovir in Kombination mit Immunglobulinen, alternativ kann auch Foscarnet eingesetzt werden [47]. Wesentliche Nebenwirkungen von Ganciclovir sind eine Neutropenie, cerebrale Krämpfe und Nephrotoxizität.

Zu den Viren des Respirationstraktes, die schwere pulmonale Infektionen bei stammzelltransplantierten Patienten hervorrufen können, zählen RSV, Adenoviren, Influenza- und Parainfluenza-Virus. Zu den allgemeinen Maßnahmen der Prävention für diese Patienten gehört die Vermeidung von Kontakten zu Personen, die unter Infekten der Atemwege leiden, und die Influenza-Impfung von Angehörigen, medizinischem Personal sowie dem Patienten selbst vor sowie 6 Monate nach der Transplantation [1]. Respiratorische Symptome bis hin zur Pneumonie können durch RSV verursacht werden, wobei die Infektion typischerweise innerhalb der ersten 4 Wochen nach Transplantation auftritt. Die Mortalität bei Pneumonie ist hoch, weswegen eine frühzeitige Diagnostik mittels Nasenflüssigkeit oder bronchoalveolärer Lavage angestrebt werden sollte. Obwohl keine kontrollierten randomisierten Studien zur Therapie existieren, bestehen die Empfehlungen in einer frühzeitigen Gabe von Ribavirin (in Aerosol-Form oder intravenös) und die Gabe hochtitriger Immunglobuline

[1]. Weitere respiratorische Viren wie Influenza und Parainfluenza können ebenfalls schwere Pneumonien verursachen, sind jedoch seltener als die RSV-Infektionen. Die Therapie einer Influenza besteht in der frühzeitigen Gabe von Neuraminidase-Hemmern, z.B. Oseltamivir, bei Auftreten von Symptomen des oberen Respirationstrakts, um das Auftreten von Pneumonien zu vermeiden. Eine spezifische Therapie für Parainfluenza besteht nicht.

Adenoviren können respiratorische Infektionen einschließlich Pneumonien sowie eine Gastroenteritis, Meningoencephalitis, Hepatitis und hämorrhagische Zystitis verursachen, Risiken sind die allogene Transplantation, das Vorliegen einer GvHD und der Adenovirus-Status des Spenders [41]. Die Datenlage erlaubt derzeit keine sichere Beurteilung des Spontanverlaufs der Erkrankung, da die publizierten Mortalitätsraten zwischen 8 und 71% schwanken, wobei ein pulmonaler Befall mit einer schlechteren Prognose einhergeht [28]. Zur medikamentösen Behandlung von Adenovirus-Infektionen existieren bislang nur Publikationen von kleinen Serien. Sowohl Ribavirin als auch Cidofovir wurden therapeutisch und zur preemptiven Therapie bei Adenovirus-Nachweis eingesetzt, eine generelle Therapieempfehlung kann aufgrund der publizierten Daten nicht gegeben werden.

Latente humane Herpesvirus 6 (HHV-6)-Infektionen finden sich bei nahezu allen stammzelltransplantierten Patienten. Eine Reaktivierung findet häufig 30–40 Tage nach Transplantation statt und kann eine Knochenmarkssuppression und Hautausschlag, aber auch eine Pneumonitis oder eine Meningoencephalitis verursachen. Die Diagnose der letzteren Erkrankung wird bei entsprechender Klinik mittels HHV-6-PCR aus dem Liquor gestellt, die Therapie wird mit Ganciclovir, Foscarnet oder Cidofovir durchgeführt [32].

■ Pilzinfektionen

Candida-Spezies besiedeln normalerweise den Verdauungstrakt, und können bei reduzierter Immunabwehr, insbesondere bei GvHD, Neutropenie, Steroidtherapie, unter Breitspektrumantibiotika und bei kritisch kranken Patienten zu einer Candidämie und Sepsis führen. Primäre pulmonale Infektionen sind selten, häufiger kommt es zu einer hepatischen oder splenischen Infektion. Die Häufigkeit einer systemischen Candida-Infektion ist durch die Prophylaxe mit Fluconazol (s. u.) reduziert worden [29]. Während *Candida albicans* normalerweise sensibel für Fluconazol ist, können resistente Stämme wie *Candida glabrata* und *Candida krusei* selektiert werden, die weitere Therapie muss dann mittels Caspofungin

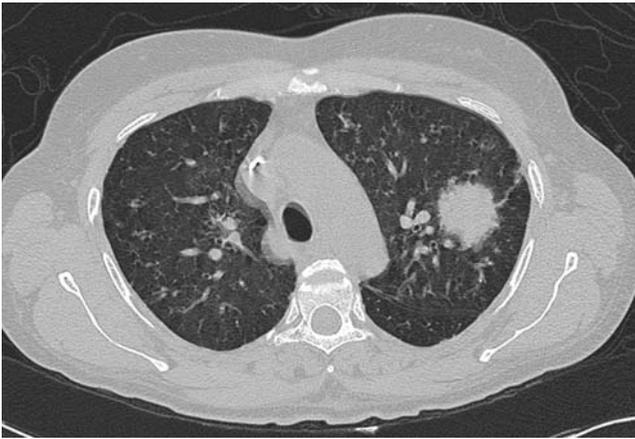


Abb. 3 56-Jahre alte Patientin mit invasiver Aspergillose

oder liposomalem Amphotericin B (Ambisome) erfolgen.

Die invasive Aspergillose ist die häufigste Pilzinfektion und tritt sowohl während der neutropenischen Phase als auch bei allogenen transplantierten Patienten in der späten Phase unter immunsuppressiver Therapie der GvHD auf. Primärer Ort der Infektion ist meist die Lunge, wobei die Bildgebung unspezifisch ist und mit diffusen pulmonalen Infiltraten als auch mit lokalisierten Infiltraten einhergehen kann, die einschmelzen können (s. Abb. 3). Weitere befallene Organe können das Gehirn, Leber, Niere, Darm und Haut sein. Sputumproben und BAL mit *Aspergillus*-Nachweis haben eine hohe Spezifität, aber nur eine geringe Sensitivität, während der Nachweis von *Aspergillus*-Antigen im Serum vermutlich eine höhere Sensitivität besitzt. Die Therapie der Wahl besteht in der Gabe von Voriconazol, bei Nichtansprechen kann Caspofungin oder liposomales Amphotericin B gegeben werden. Hierunter werden Ansprechraten von etwa 50% erreicht [20]. Angesichts des zunehmenden Langzeiteinsatzes aspergilluswirksamer Azole muss heute auch mit einer Zunahme anderer Mykosen (z.B. Infektionen mit *Fusarien* und *Mukor*) gerechnet werden, so dass die spezifische Erregerdiagnose auch bei typischer Bildgebung von großer Bedeutung ist.

Die *Pneumocystis jirovecii* Pneumonie (PCP) ist seit Einführung der PCP-Prophylaxe selten geworden. Radiologisch finden sich bilaterale diffuse Infiltrationen, die diagnostische Sensitivität mittels BAL ist hoch. Die Therapie besteht in der hochdosierten Gabe von Trimethoprim-Sulfmethoxazol.

■ Antinfektiöse Prophylaxe

Aufgrund der Häufigkeit und Schwere von Infektionen in der neutropenischen Phase nach Stammzelltransplantation werden eine routinemäßige PCP-Prophylaxe mit Trimethoprim-Sulfmethoxazol und eine antifungale Prophylaxe mit Fluconazol durchgeführt, die zu einer Reduktion der Mortalität führen [1]. Vor allem bei der allogenen Transplantation wird in der Phase der Neutropenie, aber auch bei schwerer Darm-GvHD eine Darmdekontamination mit lokal oder systemisch wirksamen Antibiotika (z.B. mit Chinolonen) durchgeführt, um einerseits die Gefahr gramnegativer Infektionen zu reduzieren, andererseits die experimentell gesicherte Interaktion von Darmflora und GvHD zu modulieren. Bei HSV-positiven Empfängern wird zudem Aciclovir gegeben. Die Inzidenz von klinisch relevanten CMV-Infektionen konnte durch die Gabe von Gancyclovir [15] oder Valgancyclovir [8] in CMV-positiven Patienten reduziert werden. Eine preemptive Therapie wird hierbei begonnen, wenn aufgrund des Monitorings von pp65-Antigen oder CMV-PCR aufgrund eines Titer- oder Kopienanstieges eine Infektion wahrscheinlich ist [9].

Pulmonale Komplikationen nach Stammzelltransplantation

Pulmonale Komplikationen nach SZT lassen sich einerseits nach ihrer Genese (nicht-infektiös vs. infektiös), andererseits nach dem Zeitraum nach SZT, in dem sie auftreten, klassifizieren (Tab. 2). Innerhalb der infektiösen Komplikationen bieten allerdings nur die bakteriellen Infektionen eine klar abgrenzbare Entität: Interstitielle Pneumonien durch Viren wie CMV, HHV6 oder respiratorische Viren sind häufig schwierig von immunologischen und toxischen Komplikationen zu unterscheiden, zumal diese Viren immunologische Reaktionen wie die GvHD triggern können und umgekehrt die Immunsuppression, aber auch bestimmte proinflammatorische Mediatoren die Virusreaktivierung fördern [21]. Die bei Patienten mit fortgeschrittener GvHD und nach längerem Intensivaufenthalt besonders häufigen Pilzinfektionen propfen sich umgekehrt häufig auf primär nicht infektiöse pulmonale Komplikationen auf: Vor diesem Hintergrund ist eine rasche und möglichst standardisierte Diagnostik bei jedem Patienten mit respiratorischer Insuffizienz nach SZT anzustreben, die einerseits ein Thorax-CT mit High Resolution Modus, andererseits eine BAL mit einer Erregerdiagnostik auch auf atypische Erreger, insbesondere auch Viren (CMV, HHV6, Adenoviren, entsprechend der Jahres-

Tab. 2 Pulmonologische Komplikationen nach allogener Stammzelltransplantation – Klassifikation und zeitliche Verteilung

| Risikofaktoren | –Tag 30 Neutropenie Mukositis, perakute GvHD | 1.–4. Monat T-Zell-Defekte Akute GvHD | Ab 5. Monat B-Zell-Defekte Chron. GvHD |
|------------------------------|---|---|--|
| Infektiös: | | | |
| <i>Pneumonie</i> | | | |
| Bakteriell | +++ | ++ | +++ |
| Pilze | ++ | ++ | ++ |
| Viral | + | +++ | ++ |
| Protozoen | (+) | + | + |
| Rez.Sinusitis/ Bronchitis | (+) | + | +++ |
| Nicht-Infektiös: | | | |
| Tox.Ödeme | ++ | (+) | – |
| DAH | + | (+) | – |
| PERDS | +++ | (+) | – |
| IPS | + | +++ | ++ |
| Pulm. VOD | – | (+) | (+) |
| Bronch. obliterans | – | – | +++ |
| BOOP | – | – | + |
| Lungenfibrosen | – | (+) | (+) |
| Lymphoz. Bronchitis | – | – | + |

+++ Häufigste Komplikationen in der jeweiligen Phase; ++ zweithäufigste, + gelegentlich beobachtete, (+) seltene Komplikation. PERDS=Peri-Engraftment Respiratory Distress Syndrom, DAH=Diffuse alveoläre Hämorrhagie, IPS=Idiopathisches Pneumonie-Syndrom, BOOP=Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia

zeit auch RSV, Influenza und Parainfluenza) beinhalten sollte.

In den ersten 30 Tagen nach Transplantation stehen zunächst auf Grund der Neutropenie pulmonale Komplikationen im Rahmen bakterieller Infektionen, insbesondere Sepsis-assoziiertes ARDS, toxische Lungenkomplikationen durch die Chemotherapie und perakute Immunreaktionen wie das Capillary Leakage Syndrom im Vordergrund. Kommt es zwischen dem 10. und 20. Tag nach SZT zum Engraftment der Neutrophilen und damit zum „Anschoppen“ von Entzündungszellen in der Lunge, stellen das Peri-Engraftment Respiratory Distress Syndrom (PERDS) und die diffuse alveoläre Hämorrhagie (DAH) als endotheliale Manifestation spezifische Komplikationen dar: Während die alveoläre Hämorrhagie häufig bronchoskopisch diagnostiziert wird, ist für das PERDS die enge zeitliche Zuordnung zum raschen Leukozytenanstieg entscheidend. Die Prognose des PERDS ist günstiger, da sie bei einem Teil der Patienten rasch auf eine zusätzliche hochdosierte Kortikosteroidtherapie (2–10 mg/kg Prednisolon-Äquivalent) anspricht, auch bei der DAH stellen hochdosierte Kortikosteroide neben der spezifischen Therapie das Mittel der Wahl dar [4].

Nach dem Engraftment zwischen Tag 30 und 180 stellen virale interstitielle Pneumonien und das idiopathische Pneumoniesyndrom typische Komplikationen dar, wobei es mit zunehmend genauerer PCR-basierter Diagnostik von Viren häufig schwierig ist, diagnostisch beide Krankheitsbilder klar zu trennen. Eine weitere Differenzierung könnte hier nur durch die transbronchiale oder besser offene Lungenbiopsie erreicht werden, die sich in dieser Phase nach SZT aber häufig auf Grund noch erniedrigter Thrombozytenwerte und einer generell erhöhten Blutungsneigung verbietet. Werden Viren wie CMV oder Influenza gefunden, so steht zunächst die spezifische antivirale Therapie im Vordergrund. In der Pathogenese des idiopathischen Pneumonie-Syndroms zeigt sich zumindest im Tiermodell eindeutig eine Beteiligung der GvHD, die Zytokinblockade kann hier experimentell und in ersten klinischen Pilotstudien die Prognose verbessern [11]. Insgesamt sind aber die Kriterien für den additiven Beginn einer hochdosierten immunsuppressiven Therapie extrem unscharf definiert, so dass allenfalls ein kurzfristiger Versuch mit hochdosierten Kortikosteroiden auch differentialdiagnostisch eingesetzt werden kann. Gerade bei intensiv immunsupprimierten Patienten mit schwerer GvHD ist zu bedenken, dass die Ursache der respiratorischen Insuffizienz im Verlauf des Intensivaufenthalts wechseln kann: Insbesondere sekundäre pulmonale Pilzinfektionen komplizieren häufig sowohl bei viraler Pneumonie als auch bei IPS den weiteren Verlauf. Bei Langzeitpatienten nach allogener SZT (> Tag 180) ist die Lunge direktes Zielorgan immunologischer Reaktionen: Obstruktive Veränderungen im Sinne eines Bronchiolitis obliterans Syndroms [10, 43] treten hier als Manifestation der chronischen GvHD auf. Kommt es zur respiratorischen Globalinsuffizienz mit häufig extremer Hyperkapnie, so ist die Beatmung und vor allem das Weaning dieser Patienten extrem schwierig. Die mehr als restriktive Infiltration auftretende Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia (BOOP) ist vom BOS durch typische CT-Veränderungen abgrenzbar und spricht im Gegensatz zum schweren BOS besser auf eine intermittierend hoch-dosierte (1–2 mg/kg MP-Äquivalent) Steroidtherapie an.

Entsprechend der zugrundeliegenden Pathophysiologie stehen nach autologer SZT vor allem die in den ersten 30 Tagen auf dem Boden neutropenischer Infektionen und toxischer Schädigung entstehenden Lungenkomplikationen im Vordergrund; vor allem nach Konditionierung mit Ganzkörperbestrahlung und bei intensiv vorbehandelten Patienten kann aber auch nach autologer SZT ein über 3–6 Monate anhaltender T-Zell-Defekt auftreten, der dann auch virale Pneumonien mit grundsätzlich identischem Erregerspektrum wie nach allogener SZT begünstigt.

Renale Komplikationen nach Stammzelltransplantation

Viele stammzelltransplantierte Patienten haben in den ersten Wochen nach Transplantation erhöhte Nierenretentionsparameter, und Patienten nach myeloablativer allogener Transplantation wiesen in einer Studie mit einer Inzidenz von 75% das höchste Risiko für ein akutes Nierenversagen auf [34], welches auch mit einer erhöhten Mortalität einhergeht [36]. Ursache für ein akutes Nierenversagen ist häufig die Kombination aus Sepsis und nephrotoxischen Substanzen wie Amphotericin B, Aminoglykoside, Aciclovir, Cyclosporin A, Tacrolimus, Methotrexat oder Cyclophosphamid. In den verschiedenen Phasen der Transplantation kommen weitere spezifische Risikofaktoren hinzu. Das Tumorlyse-Syndrom in den ersten Tagen nach Beginn der Therapie ist selten, da stammzelltransplantierte Patienten meist keine hohe Tumorlast haben. Der Zellerfall führt zu Hyperurikämie, Hyperkaliämie und oligurischem Nierenversagen, eine Prophylaxe durch ausreichende Wässerung, Gabe von Allopurinol und Harnalkalisierung verhindert meist das Auftreten des Syndroms. Die Infusion von Stammzellen kann durch eine Hämolyse, welche möglicherweise durch die Kryokonservierung der Stammzellen mit DMSO bedingt ist, zu einem Nierenversagen mit akuter Tubulusnekrose führen [24]. Eine ausreichende Wässerung und Harnalkalisierung verringert das Risiko.

Eine hämorrhagische Zystitis kann ebenfalls über eine Obstruktion der ableitenden Harnwege zu einem akuten Nierenversagen führen. Die hämorrhagische Zystitis kann entweder früh in der Pre-Engraftment-Periode durch Cyclophosphamid oder Bestrahlung induziert, oder in der Post-Engraftment-Phase durch Virusinfektionen wie CMV, BK-Virus oder Adenovirus vermittelt sein, wobei die allogenen transplantierten Patienten ein höheres Risiko aufweisen [18]. Die Prophylaxe besteht in einer ausreichenden Wässerung, und der Verwendung von Mesna bei Cyclophosphamid-Gabe. Bei Auftreten einer stärkeren hämorrhagischen Cystitis stehen therapeutisch die Verbesserung der Gerinnung, z.B. durch Thrombozytengabe, die Verhinderung der Blasentamponade und Ureterverlegung durch Wässerung und Anlage eines Blasenspülkatheters im Vordergrund, ggfs. ergänzt durch eine spezifische antivirale Therapie. Bei schwerer Blutung werden interventionelle Verfahren eingesetzt, unterstützend hat sich eine Östrogen-therapie bewährt [19].

Die häufigste Ursache des akuten Nierenversagens in der Pre-Engraftment-Phase ist die veno-occlusive disease (VOD) der Leber [48]. Diese Erkrankung ist durch eine sinusoidale Dysfunktion mit konsekutivem Verschluss der kleinen Lebervenen mit Leber-

venenstauung und Leberfunktionseinschränkung gekennzeichnet [25]. Die von der Leber freigesetzten Mediatoren wie Prostaglandine und Leukotriene führen, analog zu einem hepatorenenalen Syndrom, zu einer renalen Vasokonstriktion. Zur Therapie der VOD wurde r-TPA und Defibrotide (Procyclid®) eingesetzt [25], eine spezifische Therapie des Nierenversagens bei VOD ist nicht beschrieben [35].

Kardiale Komplikationen nach Stammzelltransplantation

Kardiale Komplikationen sind mit 19% aller Intensiv-Verlegungen stammzelltransplantierten Patienten häufig [47], meist führt eine dekompensierte Herzinsuffizienz zur Intensiv-Aufnahme. Die Ursache hierfür ist oft die intensive Wässerung in der Pre-Engraftment-Phase, verbunden mit einer häufig auftretenden Nierenfunktionseinschränkung (s.o.). Aufgrund des zunehmenden Alters der transplantierten Patienten ist auch eine vorbestehende Herzinsuffizienz häufiger, was das Risiko für eine Dekompensation erhöht. Eine Kardiotoxizität von Chemotherapeutika, z.B. von Anthracyclinen, Cyclophosphamid, Paclitaxel, Etoposid und Cisplatin, könnte ebenfalls zu einer Herzinsuffizienz beitragen. Dass die Transplantation zu einer klinisch signifikanten Schädigung des Herzens führt, ist jedoch eher unwahrscheinlich, da in einer Studie mit 96 allogenen und 52 autologen stammzelltransplantierten Patienten kein Unterschied in der linksventrikulären Ejektionsfraktion vor und durchschnittlich 60 Tage nach Transplantation gefunden wurde [27].

Kardiale Arrhythmien treten im Rahmen der Komplikationen wie Elektrolytungleichungen oder Sepsis auf, die häufigste Rhythmusstörung ist die absolute Arrhythmie bei Vorhofflimmern. Jedoch sind auch fatale Bradyarrhythmien durch das Stammzell-Kryokonservierungsmittel DMSO beschrieben worden [5]. Die Therapie der Arrhythmien entspricht dem medizinischen Standard. Endokarditiden sind eher selten und wurden in 1,3% der stammzelltransplantierten Patienten festgestellt, wobei 75% erst post mortem diagnostiziert wurden. Bemerkenswert ist die hohe Rate an pilzbedingten Endokarditiden mit Candida und Aspergillus in dieser Studie [26]. Gerade auf Grund der höheren Altersgrenze für die Stammzelltransplantation muss heute bei akuten Ereignissen die kardiale Ischämie in die Differentialdiagnose mit einbezogen werden, wobei die therapeutischen Möglichkeiten bei gleichzeitiger Thrombopenie meist eingeschränkt sind.

Gastrointestinale Komplikationen nach Stammzelltransplantation

Während in der neutropenischen Pre-engraftment Phase die neutropenische Enterocolitis (siehe Kapitel Infektionen nach Stammzelltransplantation) im Vordergrund steht, stellen vor allem bei allogener Transplantation nach dem Engraftment Enteritiden eine häufige Komplikation dar: Hier ist die exakte Erregerdiagnose wichtig, neben *Clostridium difficile* können eine Vielzahl viraler Erreger (CMV, HHV6, VZV, Adenovirus, aber auch typische Enteroviren wie Rotaviren und Noroviren) zu schweren und lang anhaltenden Enteritiden führen. Die wichtigste Differentialdiagnose der infektiösen Gastroenteritis stellt die intestinale GvHD dar [19, 45]: Wegen der gegensätzlichen therapeutischen Konsequenzen bei infektiöser und GvHD-bedingter Enteritis ist, wenn immer möglich, eine histologische Diagnosesicherung mit Erregerisolierung aus der Biopsie anzustreben. Die schwersten Folgekomplikationen der intestinalen GvHD stellen die intestinale Pseudoobstruktion und schwere gastrointestinale Blutungen dar. Da die Entzündung bei GvHD in der Regel langstreckig und diffus ist, stehen zunächst systemische Maßnahmen wie supportive Therapie, die adäquate Thrombozytensubstitution und die spezifische Therapie der GvHD im Vordergrund. Endoskopische Blutstillungsverfahren sind meist nur bei lokalisierten Prozessen erfolgreich, im Einzelfall kann hier auch eine chirurgische Intervention nach Sicherung der lokalisierten Blutungsquelle indiziert sein. Da die intestinale GvHD häufig mit einem schweren Faktor XIII Mangel einhergeht, sind erfolgreiche Behandlungen durch Faktor XIII Substitution beschrieben, ebenso wie in Einzelfällen der Einsatz von aktiviertem Faktor VII [17, 38]. Andererseits ist gerade die fortgeschrittene intestinale GvHD als prognostisch extrem ungünstig zu werten, so dass der Einsatz entsprechender Maßnahmen vor allem unter Berücksichtigung der bereits erfolgten immunsuppressiven Vortherapien und nach gemeinsamer Abwägung der Gesamtprognose erfolgen sollte.

Hepatische Komplikationen nach Stammzelltransplantation

In der Preengraftment-Phase treten hepatische Komplikationen am häufigsten im Rahmen der Sepsis und des assoziierten Organversagens auf, leichte Formen dieser septischen Hepatopathie werden im Nadir der Leukozyten bei entsprechender Entzündungskonstellation häufig beobachtet [30]. Viele der prophylaktisch eingesetzten Medikamente bei Stammzelltrans-

plantation sind lebertoxisch, dies gilt insbesondere für die Calcineurininhibitoren Ciclosporin und Tacrolimus sowie nahezu alle Antimykotika. Die wichtigste spezifische Leberkomplikation ist in den ersten 30 Tagen nach SZT die Venocclusive Disease (VOD), die heute auch als Sinusoidales Obstruktions-Syndrom (SOS) bezeichnet wird [13]. Durch eine Kombination aus konditionierungsbedingter (z.B. Busulfan-Gabe) und inflammatorischer Endothelschädigung kommt es zur Gerinnungsaktivierung in den Lebersinusoiden bis hin zum kompletten Verschluss mit konsekutiven Leberzellnekrosen. Diuretika-refraktäre Gewichtszunahme, schmerzhafte Hepatomegalie und neu aufgetretener Aszites mit im Verlauf zunehmendem Bilirubinanstieg sind die wegweisenden klinischen Zeichen [22], die Duplexsonographie ergibt in der Frühphase häufig keine spezifischen Befunde. Diagnostisch beweisend sind letztlich nur ein deutlich erhöhter Lebervenenverschlussdruck sowie die Leberbiopsie. Bei Auftreten in der thrombopenischen Phase sowie typischerweise bei VOD auftretendem sekundären Thrombozytenverbrauch ist die Biopsiegewinnung risikoreich und sollte wenn möglich transjugulär erfolgen. Als Laborparameter kann hier die Bestimmung des PAI-1 hilfreich sein, da die VOD immer mit einer mehr als fünffachen Erhöhung dieses Parameters einhergeht [39]. Die schwere VOD hat mit einer hohen Wahrscheinlichkeit eines Leber- und konsekutiven Multiorganversagens eine extrem schlechte Prognose. Neben der supportiven Therapie des Leberversagens (inkl. Nierenersatzverfahren) wurde früher die Thrombolyse mit hohem Blutungsrisiko eingesetzt, heute ist, wie bereits im Kapitel renale Komplikationen beschrieben, die konsequente Applikation des antikoagulatorischen und als PAI-1-Antagonist wirkenden Defibrotide (Prociclide®) die aussichtsreichste Therapie [40], die mit geringeren Blutungskomplikationen einhergeht.

Neben einer späten VOD treten nach dem Engraftment als spezifische Leberkomplikationen die akute und chronische GvHD der Leber, die allerdings selten das isoliert führende GvHD-Symptom ist, sowie Hepatitiden vor allem durch virale Erreger wie CMV, HHV-6, Adenoviren und andere Viren auf. Auch hier ist bei massiv erhöhten Leberwerten häufig nur die Leberbiopsie wegweisend und Voraussetzung für eine adäquate Therapie. Da SZT-Patienten selbst bei weitgehend normalisiertem Blutbild ein deutlich erhöhtes Risiko punktionsbedingter Blutungen haben, ist der transvenöse Zugang für die Biopsie zu empfehlen.

Neurologische Komplikationen nach Stammzelltransplantation

Neurologische Komplikationen treten nach SZT in 20–30% der Patienten auf und sind bei etwa 6% aller Verlegungen von SZT-Patienten das führende Symptom [42]: Toxische Enzephalopathien werden insbesondere unter Calcineurininhibitoren wie Ciclosporin und Tacrolimus beobachtet, sie können sich akut als schweres klinisches Bild mit generalisierten Krampfanfällen, aber auch schweren Wesens- und Vigilanzveränderungen und Paresen manifestieren. Die Kernspintomographie kann hier durch den Nachweis spezifischer Marklagerveränderungen neben dem Nachweis hoher oder hochnormaler Serumspiegel wegweisend sein, die Symptome sind nach Reduzierung der Dosis oder Umstellung der Immunsuppression meist reversibel. Als neue medikamentös induzierte Enzephalopathie sind neurologische Nebenwirkungen des Azols Voriconazol anzuführen, das auf Grund seiner hohen ZNS-Gängigkeit häufig zu visuellen Halluzinationen, gelegentlich aber auch zu schweren Wesensveränderungen führen kann.

Cerebrovaskuläre Komplikationen treten bei SZT-Patienten auf Grund einer erhöhten Thromboseneigung häufiger als in der Normalbevölkerung auf. Als eine wichtige Differentialdiagnose muss bei schwer immunsupprimierten Patienten und/oder multiplen vaskulären Herden auch an eine Manifestation einer angioinvasiven Aspergillose gedacht werden. Intracerebrale Blutungen sind insbesondere bei refraktärer Thrombopenie möglich, bei Patienten mit einer Anamnese gehäufte Liquorpunktionen treten öfter chronische Subduralhämatome auf, die sich dann unter Thrombopenie sekundär verschlechtern. Die cerebrale Beteiligung bei der transplantations-assoziierten Mikroangiopathie ist eher selten, da diese

meist bereits früher auf Grund systemischer Symptome oder Befunde diagnostiziert wird.

Mit Wesens- und Vigilanzveränderungen gehen die vor allem nach allogener Transplantation auf Grund des protrahierten Immundefekts beobachteten Encephalitiden einher: Hier ist die rasche radiologische Diagnostik inklusive der Kernspintomographie entscheidend. Temporallappenveränderungen treten vor allem im Rahmen von Herpesvirusinfektionen (HSV, HHV6) auf, auch die cerebrale Toxoplasmose zeigt häufig typische Veränderungen. Neben CMV, VZV können auch Adenoviren zur Encephalitis führen, die spezifische Liquordiagnostik ist hier wegweisend. Eine schwerwiegende, da häufig irreversibile Komplikation stellt die multifokale Leukoencephalopathie dar. Zeigen sich im Liquor Hinweise auf eine Beteiligung von JC oder BK Viren, so kann im Einzelfall eine Therapie mit Cidofovir versucht werden. Während Erreger wie Nocardien oder Listerien in der Regel gut behandelt werden können, stellt die cerebrale Beteiligung bei Pilzinfektionen wie Aspergillus oder Mucor in der Regel eine schwerwiegende Komplikation dar, die nur bei Patienten mit gleichzeitiger Stabilisierung der GvHD und Möglichkeit der weitgehenden Reduktion der Immunsuppression erfolgreich behandelt werden kann.

Fazit

Eine adäquate Diagnostik und Therapie von Komplikationen nach SZT ist für die intensivmedizinische Behandlung dieser Patienten essentiell, und kann zu einer Verbesserung der Prognose führen. Hierbei ist die kontinuierliche bettseitige interdisziplinäre Zusammenarbeit von Hämatologen und Intensivmedizinern von Vorteil.

Literatur

- Guidelines for preventing opportunistic infections among hematopoietic stem cell transplant recipients (2000) *MMWR Recomm Rep* 49:1–7
- Afessa B, Peters SG (2006) Major complications following hematopoietic stem cell transplantation. *Semin Respir Crit Care Med* 27:297–309
- Afessa B, Tefferi A, Dunn WF, Litzow MR, Peters SG (2003) Intensive care unit support and acute physiology and chronic health evaluation III performance in hematopoietic stem cell transplant recipients. *Crit Care Med* 31:1715–1721
- Afessa B, Tefferi A, Litzow MR, Peters SG (2002) Outcome of diffuse alveolar hemorrhage in hematopoietic stem cell transplant recipients. *Am J Respir Crit Care Med* 166:1364–1368
- Alessandrino P, Bernasconi P, Caldera D, Colombo A, Bonfichi M, Malcovati L, Klersy C, Martinelli G, Maiocchi M, Pagnucco G, Varettoni M, Perotti C, Bernasconi C (1999) Adverse events occurring during bone marrow or peripheral blood progenitor cell infusion: analysis of 126 cases. *Bone Marrow Transplant* 23:533–537
- Almyroudis NG, Fuller A, Jakubowski A, Sepkowitz K, Jaffe D, Small TN, Kiehn TE, Pamer E, Papanicolaou GA (2005) Pre- and post-engraftment bloodstream infection rates and associated mortality in allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipients. *Transpl Infect Dis* 7:11–17
- Almyroudis NG, Fuller A, Jakubowski A, Sepkowitz K, Jaffe D, Small TN, Kiehn TE, Pamer E, Papanicolaou GA (2005) Pre- and post-engraftment bloodstream infection rates and associated mortality in allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipients. *Transpl Infect Dis* 7:11–17

8. Ayala E, Greene J, Sandin R, Perkins J, Field T, Tate C, Fields KK, Goldstein S (2006) Valganciclovir is safe and effective as pre-emptive therapy for CMV infection in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 37:851–856
9. Bonon SH, Menoni SM, Rossi CL, De Souza CA, Vigorito AC, Costa DB, Costa SC (2005) Surveillance of cytomegalovirus infection in haematopoietic stem cell transplantation patients. *J Infect* 50:130–137
10. Chien JW, Martin PJ, Gooley TA, Flowers ME, Heckbert SR, Nichols WG, Clark JG (2003) Airflow obstruction after myeloablative allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Am J Respir Crit Care Med* 168:208–214
11. Cooke KR, Hill GR, Gerbitz A, Kobzik L, Martin TR, Crawford JM, Brewer JP, Ferrara JL (2000) Tumor necrosis factor- α neutralization reduces lung injury after experimental allogeneic bone marrow transplantation. *Transplantation* 70:272–279
12. Davila ML (2006) Neutropenic enterocolitis. *Curr Treat Options Gastroenterol* 9:249–255
13. DeLeve LD, Shulman HM, McDonald GB (2002) Toxic injury to hepatic sinusoids: sinusoidal obstruction syndrome (veno-occlusive disease). *Semin Liver Dis* 22:27–42
14. Goker H, Haznedaroglu IC, Chao NJ (2001) Acute graft-vs-host disease: pathobiology and management. *Exp Hematol* 29:259–277
15. Goodrich JM, Mori M, Gleaves CA, Du MC, Cays M, Ebeling DE, Buhles WC, DeArmond B, Meyers JD (1991) Early treatment with ganciclovir to prevent cytomegalovirus disease after allogeneic bone marrow transplantation. *N Engl J Med* 325:1601–1607
16. Gratwohl A, Baldomero H, Frauendorfer K, Urbano-Ispizua A (2006) EBMT activity survey 2004 and changes in disease indication over the past 15 years. *Bone Marrow Transplant* 37:1069–1085
17. Grothaus-Pinke B, Gunzelmann S, Fauser AA, Kiehl MG (2001) Factor XIII replacement in stem cell transplant (SCT) recipients with severe graft-versus-host disease of the bowel: report of an initial experience. *Transplantation* 72:1456–1458
18. Hale GA, Rochester RJ, Heslop HE, Krance RA, Gingrich JR, Benaim E, Horwitz EM, Cunningham JM, Tong X, Srivastava DK, Leung WH, Woodard P, Bowman LC, Handgretinger R (2003) Hemorrhagic cystitis after allogeneic bone marrow transplantation in children: clinical characteristics and outcome. *Biol Blood Marrow Transplant* 9:698–705
19. Heath JA, Mishra S, Mitchell S, Waters KD, Tiedemann K (2006) Estrogen as treatment of hemorrhagic cystitis in children and adolescents undergoing bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 37:523–526
20. Herbrecht R, Denning DW, Patterson TF, Bennett JE, Greene RE, Oestmann JW, Kern WV, Marr KA, Ribaud P, Lortholary O, Sylvestre R, Rubin RH, Wingard JR, Stark P, Durand C, Caillet D, Thiel E, Chandrasekar PH, Hodges MR, Schlamm HT, Troke PF, de PB (2002) Voriconazole versus amphotericin B for primary therapy of invasive aspergillosis. *N Engl J Med* 347:408–415
21. Holler E (2002) Cytokines, viruses, and graft-versus-host disease. *Curr Opin Hematol* 9:479–484
22. Jones RJ, Lee KS, Beschoner WE, Vogel VG, Grochow LB, Braine HG, Vogelsang GB, Sensenbrenner LL, Santos GW, Saral R (1987) Venooclusive disease of the liver following bone marrow transplantation. *Transplantation* 44:778–783
23. Kache S, Weiss IK, Moore TB (2006) Changing outcomes for children requiring intensive care following hematopoietic stem cell transplantation. *Pediatr Transplant* 10:299–303
24. Kessinger A, Schmit-Pokorny K, Smith D, Armitage J (1990) Cryopreservation and infusion of autologous peripheral blood stem cells. *Bone Marrow Transplant* 5(Suppl 1):25–27
25. Kumar S, DeLeve LD, Kamath PS, Tefferi A (2003) Hepatic veno-occlusive disease (sinusoidal obstruction syndrome) after hematopoietic stem cell transplantation. *Mayo Clin Proc* 78:589–598
26. Kuruvilla J, Forrest DL, Lavoie JC, Nantel SH, Shepherd JD, Song KW, Sutherland HJ, Toze CL, Hogge DE, Nevill TJ (2004) Characteristics and outcome of patients developing endocarditis following hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 34:969–973
27. Lehmann S, Isberg B, Ljungman P, Paul C (2000) Cardiac systolic function before and after hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 26:187–192
28. Ljungman P (2004) Treatment of adenovirus infections in the immunocompromised host. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 23:583–588
29. Marr KA, Seidel K, Slavin MA, Bowden RA, Schoch HG, Flowers ME, Corey L, Boeckh M (2000) Prolonged fluconazole prophylaxis is associated with persistent protection against candidiasis-related death in allogeneic marrow transplant recipients: long-term follow-up of a randomized, placebo-controlled trial. *Blood* 96:2055–2061
30. McDonald GB (2006) Advances in prevention and treatment of hepatic disorders following hematopoietic cell transplantation. *Best Pract Res Clin Haematol* 19:341–352
31. McSweeney PA, Niederwieser D, Shizuru JA, Sandmaier BM, Molina AJ, Maloney DG, Chauncey TR, Gooley TA, Hegenbart U, Nash RA, Radich J, Wagner JL, Minor S, Appelbaum FR, Bensinger WI, Bryant E, Flowers ME, Georges GE, Grunet FC, Kiem HP, Torok-Storb B, Yu C, Blume KG, Storb RF (2001) Hematopoietic cell transplantation in older patients with hematologic malignancies: replacing high-dose cytotoxic therapy with graft-versus-tumor effects. *Blood* 97:3390–3400
32. Nichols WG (2003) Management of infectious complications in the hematopoietic stem cell transplant recipient. *J Intensive Care Med* 18:295–312
33. Nichols WG (2003) Management of infectious complications in the hematopoietic stem cell transplant recipient. *J Intensive Care Med* 18:295–312
34. Parikh CR, Coca SG (2006) Acute renal failure in hematopoietic cell transplantation. *Kidney Int* 69:430–435
35. Parikh CR, Coca SG (2006) Acute renal failure in hematopoietic cell transplantation. *Kidney Int* 69:430–435
36. Parikh CR, McSweeney P, Schrier RW (2005) Acute renal failure independently predicts mortality after myeloablative allogeneic hematopoietic cell transplant. *Kidney Int* 67:1999–2005
37. Pene F, Aubron C, Azoulay E, Blot F, Thiery G, Raynard B, Schlemmer B, Nitenberg G, Buzyn A, Arnaud P, Socie G, Mira JP (2006) Outcome of critically ill allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation recipients: a reappraisal of indications for organ failure supports. *J Clin Oncol* 24:643–649

38. Pihusch M, Bacigalupo A, Szer J, von Depka PM, Gaspar-Blaudschun B, Hyveled L, Brenner B (2005) Recombinant activated factor VII in treatment of bleeding complications following hematopoietic stem cell transplantation. *J Thromb Haemost* 3: 1935–1944
39. Pihusch M, Wegner H, Goehring P, Salat C, Pihusch V, Hiller E, Andreesen R, Kolb HJ, Holler E, Pihusch R (2005) Diagnosis of hepatic veno-occlusive disease by plasminogen activator inhibitor-1 plasma antigen levels: a prospective analysis in 350 allogeneic hematopoietic stem cell recipients. *Transplantation* 80:1376–1382
40. Richardson PG, Murakami C, Jin Z, Warren D, Momtaz P, Hoppensteadt D, Elias AD, Antin JH, Soiffer R, Spitzer T, Avigan D, Bearman SI, Martin PL, Kurtzberg J, Vredenburgh J, Chen AR, Arai S, Vogelsang G, McDonald GB, Guinan EC (2002) Multi-institutional use of defibrotide in 88 patients after stem cell transplantation with severe veno-occlusive disease and multi-system organ failure: response without significant toxicity in a high-risk population and factors predictive of outcome. *Blood* 100:4337–4343
41. Runde V, Ross S, Trenchel R, Lagemann E, Basu O, Renzing-Kohler K, Schaefer UW, Roggendorf M, Holler E (2001) Adenoviral infection after allogeneic stem cell transplantation (SCT): report on 130 patients from a single SCT unit involved in a prospective multi center surveillance study. *Bone Marrow Transplant* 28:51–57
42. Saiz A, Graus F (2004) Neurological complications of hematopoietic cell transplantation. *Semin Neurol* 24: 427–434
43. Santo Tomas LH, Loberiza FR Jr, Klein JP, Layde PM, Lipchik RJ, Rizzo JD, Bredeson CN, Horowitz MM (2005) Risk factors for bronchiolitis obliterans in allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation for leukemia. *Chest* 128:153–161
44. Schmitz N, Bacigalupo A, Hasenclever D, Nagler A, Gluckman E, Clark P, Bourquelot P, Greinix H, Frickhofen N, Ringden O, Zander A, Apperley JF, Gorin C, Borkett K, Schwab G, Goebel M, Russell NH, Gratwohl A (1998) Allogeneic bone marrow transplantation vs filgrastim-mobilised peripheral blood progenitor cell transplantation in patients with early leukaemia: first results of a randomised multicentre trial of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Bone Marrow Transplant* 21:995–1003
45. Schulenburg A, Turetschek K, Wrba F, Vogelsang H, Greinix HT, Keil F, Mitterbauer M, Kalhs P (2004) Early and late gastrointestinal complications after myeloablative and non-myeloablative allogeneic stem cell transplantation. *Ann Hematol* 83: 101–106
46. Soubani AO (2006) Critical care considerations of hematopoietic stem cell transplantation. *Crit Care Med* 34: S251–S267
47. Soubani AO, Kseibi E, Bander JJ, Klein JL, Khanchandani G, Ahmed HP, Guzman JA (2004) Outcome and prognostic factors of hematopoietic stem cell transplantation recipients admitted to a medical ICU. *Chest* 126:1604–1611
48. Zager RA (1994) Acute renal failure in the setting of bone marrow transplantation. *Kidney Int* 46:1443–1458