

# Frühkomplikationen nach allogener Stammzelltransplantation

---

**Dr. med. Tobias Holderried**

Universitätsklinikum Bonn

# Inhaltsübersicht

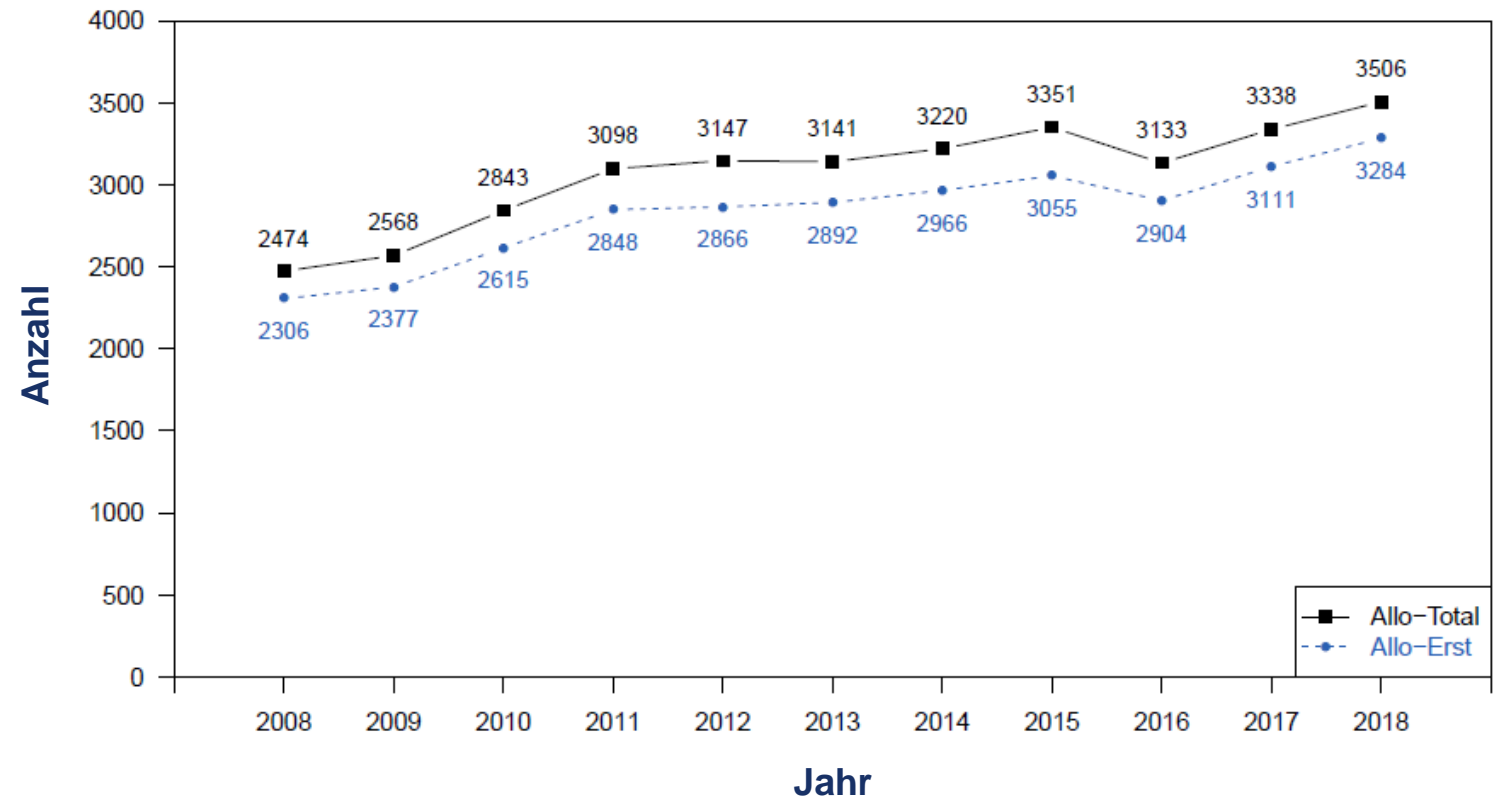
---

- Einleitung
- Infektionen
- Akute und chronische Graft vs. Host Disease (GvHD)
- Gastrointestinale Komplikationen (SOS / VOD)
- Renale Komplikationen
- Transplantations-assoziierte Mikroangiopathie (TAM)
- Pulmonale Komplikationen

# Einleitung

- In Deutschland > 3000 allogene SZT (allo-SZT)/Jahr<sup>1</sup>
- Kontinuierlicher Anstieg der Fallzahlen in letzter Dekade
- Häufige Indikation für allo-SZT:<sup>2</sup> Akute Leukämie, Myelodysplastisches Syndrom, reife B- und T-Zell-Neoplasien
- Fortschritte in der Therapie
- Anstieg des Gesamtüberlebens
- Komplikationen nach allo-SZT gewinnen an Bedeutung

Allogene Stammzelltransplantationen (allo-SZT) in Deutschland<sup>1</sup>

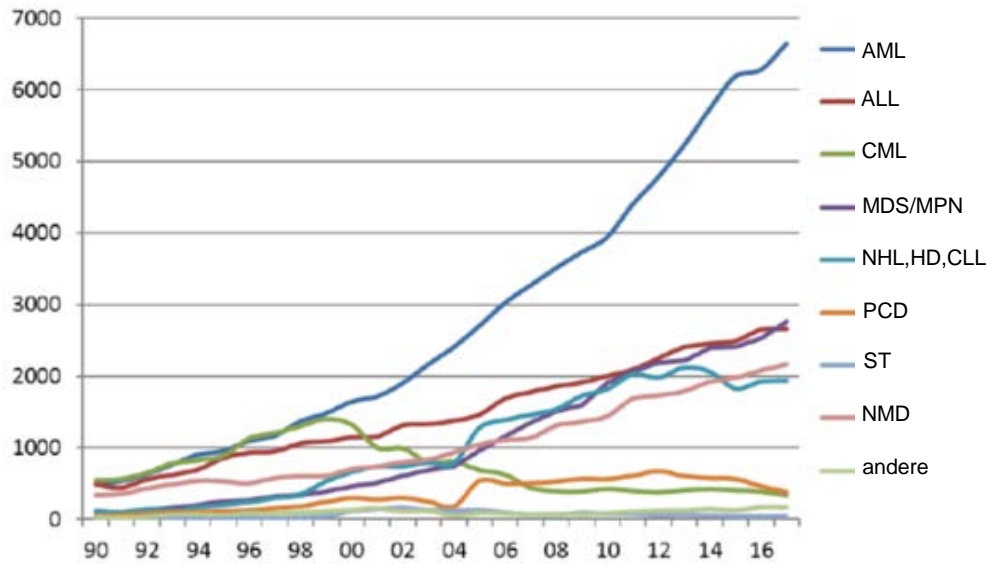


1. Deutsches Register für Stammzelltransplantationen DRST, Jahresbericht 2018  
2. <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/indikationen>

# Allogene Stammzelltransplantationen

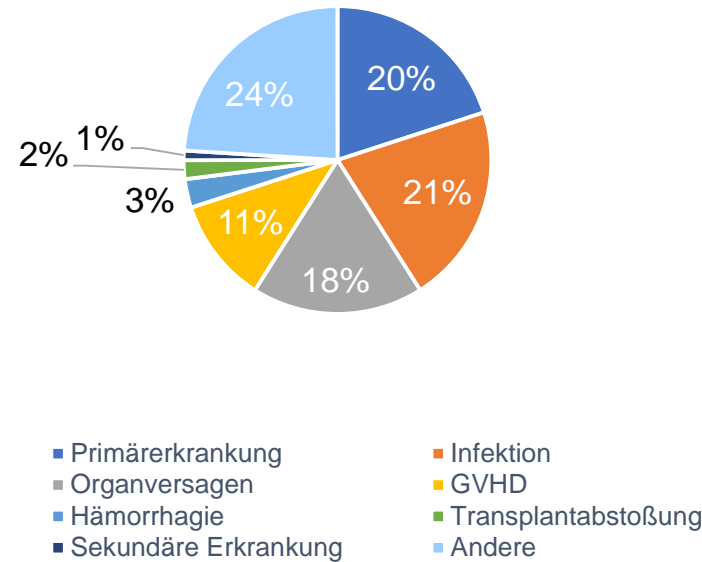
## Indikationen, Todesursachen

Hauptindikationen für allo-SZT<sup>1</sup>

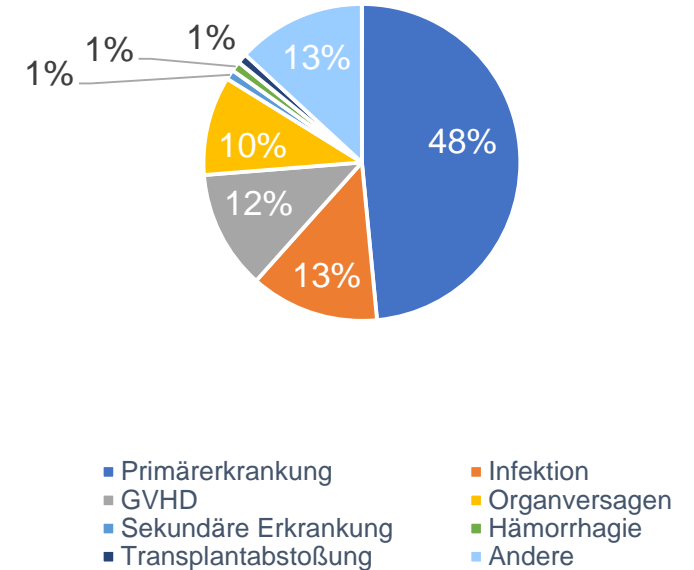


**AML**, Akute myeloische Leukämie; **ALL**, Akute lymphatische Leukämie; **CML**, Chronisch Myeloische Leukämie; **CLL**, Chronische lymphatische Leukämie; **NHL**, Non-Hodgkin-Lymphom; **HD**, Morbus Hodgkin; **MDS/MPN**, Myelodysplastisches Syndrom/Myeloproliferative Neoplasie; **PCD**, Plasmazellerkrankungen; **NMD**, Nicht Maligne Erkrankungen; **ST**, Solide Tumore

Tod < 100 Tage nach SZT<sup>2</sup>

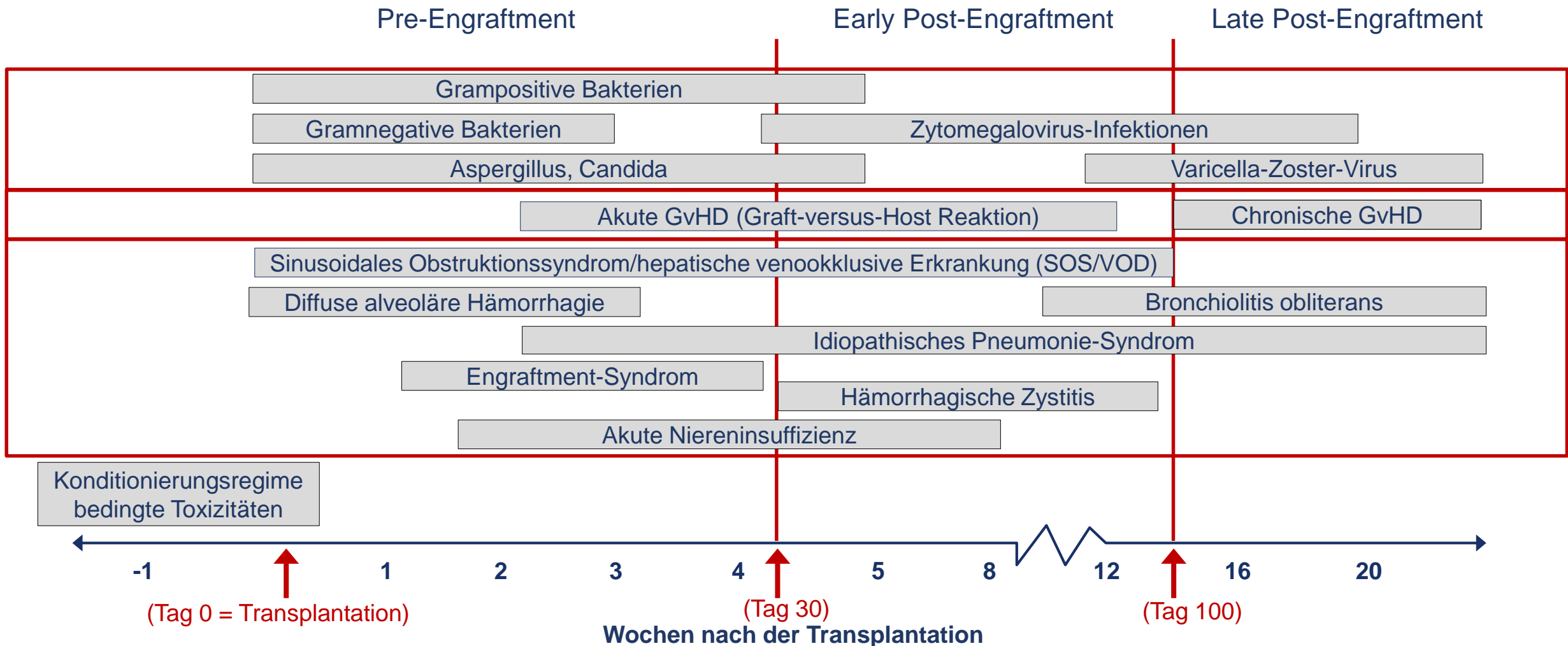


Tod > 100 Tage nach SZT<sup>2\*</sup>



\* 3-Jahres-Mortalität

# Die allo-SZT ist mit multiplen Komplikationen assoziiert



# Einleitung

## Nach allo-SZT - Immunität des Empfängers und Infektionsrisiko

- Anfangs kein immunologischer Schutz gegen Bakterien, Viren und Pilze<sup>1</sup>
- Erhöhtes Infektionsrisiko auch durch die prophylaktische Immunsuppression<sup>1</sup>
- Leukopenie bzw. Neutropenie (Aplasie-Phase in Wochen 1 und 2)<sup>1</sup>
- Surrogat-Marker für immunologische Rekonstitution (~ 12-18 Monate)<sup>2</sup>
  - Anstieg der T-Helfer-Zellen (> 200/μl)
  - Anstieg der IgG-Konzentration (> 4g/l)
  - Empfänger mit Zellen eines unvollständig HLA-kompatiblen Spenders und/oder verlängerter immunsuppressiven Therapie sind länger Infekt gefährdet
- Medikamentöse Infektionsprophylaxe bis zur Rekonstitution des Immunsystems erforderlich<sup>1</sup>
- Höchstes Infektrisiko in Jahren 1-2 nach allo-SZT, schwere Infekte aber auch noch Jahre später möglich, insbesondere bei Vorliegen einer chronischen GvHD<sup>1</sup>
- Infektionen tragen zu 17-20% zur Mortalität transplantierte Patienten bei<sup>3</sup>

### Infektionen

akute/chron. GvHD

Hepatische  
Komplikationen\*

Gastrointestinale  
Komplikationen\*

Renale  
Komplikationen

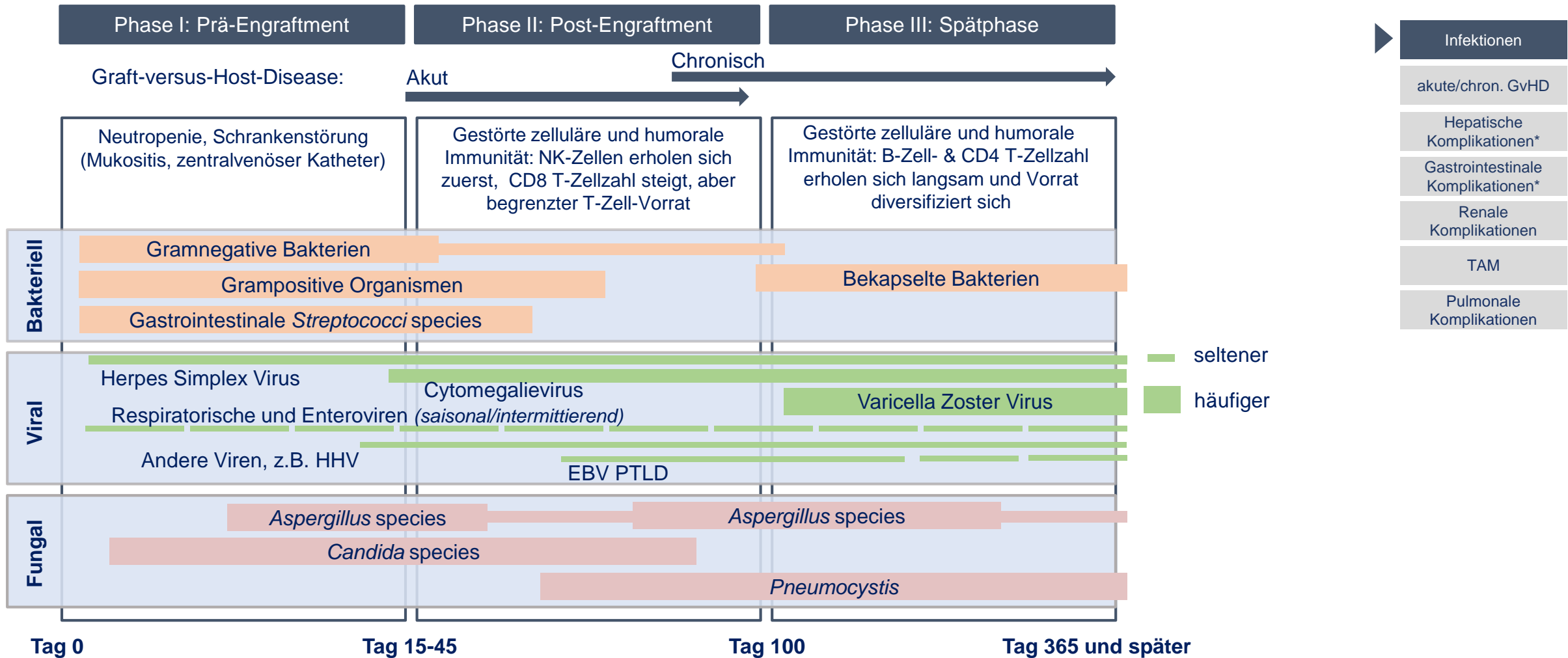
TAM

Pulmonale  
Komplikationen

1. Wolmer E, Neubauer A. *Der Internist* 5, 2014  
2. Majhail NS et al. *Bone Marrow Transplant.* 2012 Mar;47(3):337-41  
3. Tomblyn M et al. *Bone Marrow Transplant.* 2009 Oct;44(8):453-5

# Infektionen

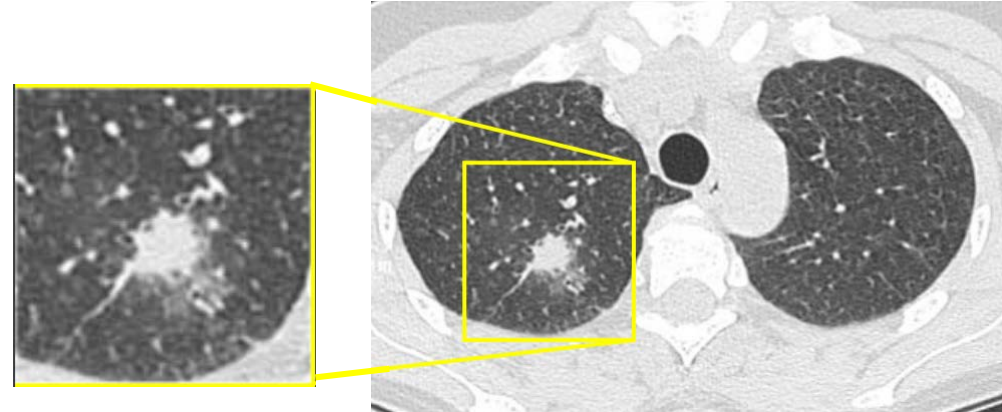
## Zeitliche Erkrankungs Schwerpunkte der wichtigsten Erreger nach allo-SZT



# Infektionen nach allo-SZT

## Akute und präventive Maßnahmen

- Infekt-Prophylaxe und frühzeitige antibiotische, antimykotische oder antivirale Therapie bei Frühsymptomen des Infekts und/oder Fieber erforderlich
- Serologische Titer-Kontrollen als Infektionsnachweis nicht sinnvoll (gestörte Antikörperbildung)
- Direktnachweis der Erreger mittels PCR oder Kultur
  - Blut, Liquor, Urin, bronchoalveolärer Lavage, u.a.
- Risiko der Reaktivierung endogener Herpesviren (Zytomegalie- und Zosterviren)
- Präemptive Behandlung bei EBV/CMV Nachweis



Pilzpneumonie - dichtes pulmonales Infiltrat mit Halo

### Nach einer allo-SZT

- ✓ Bei Anzeichen einer Infektion sollten alle Patienten unmittelbar mit einem Breitbandantibiotikum behandelt werden
- ✓ Eine weitere Diagnostik sollte nahtlos angeschlossen werden

### Infektionen

akute/chron. GvHD

Hepatische  
Komplikationen\*

Gastrointestinale  
Komplikationen\*

Renale  
Komplikationen

TAM

Pulmonale  
Komplikationen



# Infektionen nach allo-SZT

## Zusammenfassende Empfehlungen

- ✓ Infektionen sind ein Hauptfaktor für Morbidität und Mortalität nach allo-SZT
- ✓ Je näher der Zeitpunkt zur Transplantation, desto wichtiger sind vorbeugende Maßnahmen (wichtig - Schulung von Patienten und Angehörigen)
- ✓ Präventive Maßnahmen haben einen hohen Stellenwert (Patientenaufklärung)
  - Minimierte Erregerexposition, erhöhte Hygieneanforderungen im zwischenmenschlichen Kontakt, in häuslicher Umgebung, z. B. auch bei der Nahrungszubereitung
- ✓ Zeitnahe Therapieeinleitung bei Anzeichen eines Infekts - sofortiger Arztkontakt, keine Selbstmedikation des Patienten!
- ✓ Impfung mit Totimpfstoffen\* auch bei eingeschränkter Immunrekonstitution
  - 6 Monate nach allo-SZT: Pneumokokken, saisonale Influenza-Viren
  - 12 Monate nach allo-SZT: Übrige Erreger, sowie Hepatitis A und B

### Infektionen

akute/chron. GvHD

Hepatische  
Komplikationen\*

Gastrointestinale  
Komplikationen\*

Renale  
Komplikationen

TAM

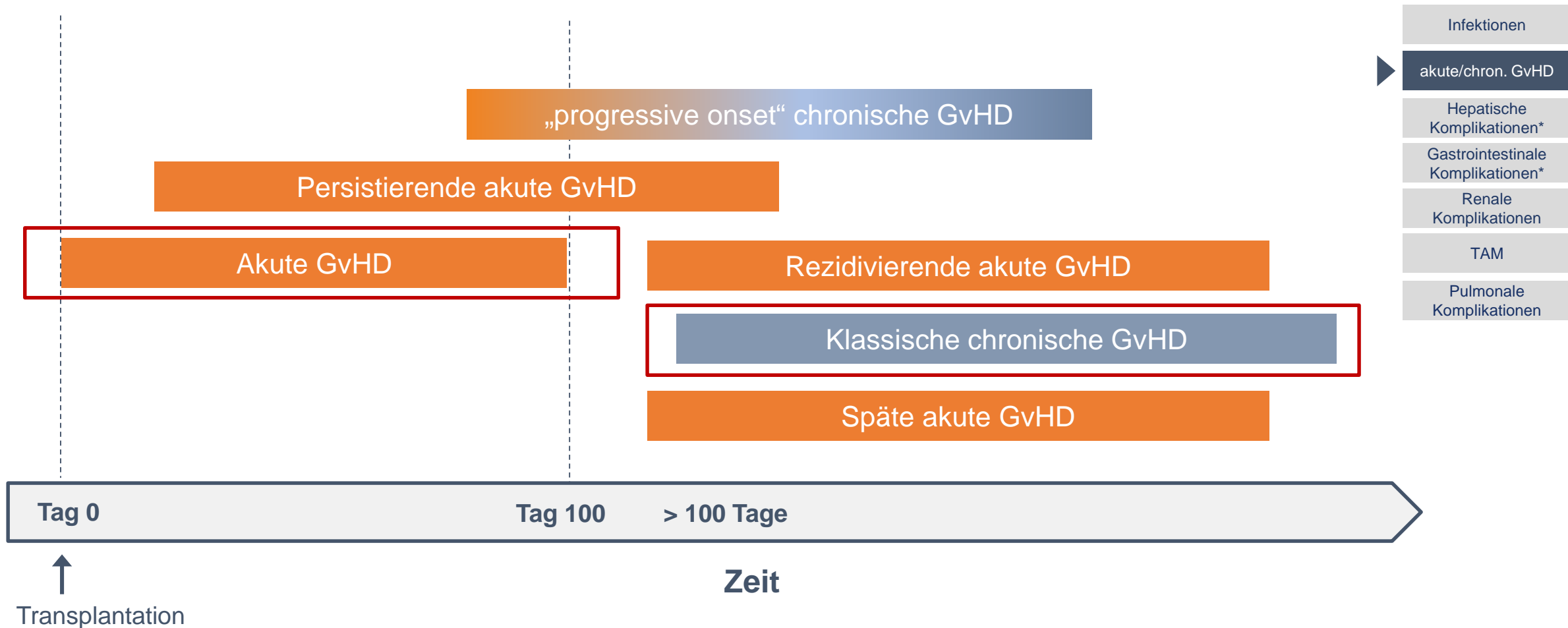
Pulmonale  
Komplikationen

\* konjugierte Impfstoffe

allo-SZT, allogene Stammzelltransplantation

# Graft vs Host Disease (GvHD)

## Definition verschiedener GvHD Typen



# Akute Graft vs Host Disease (aGvHD)

## Pathogenese und klinische Symptomatik

### Pathogenese der aGvHD

- T-Zellen des Spenders erkennen Gewebe / Organe des Empfängers als fremd
- T-Zell-Depletion aus dem Transplantat reduziert GvHD, aber dadurch erhöhte Rezidivraten aufgrund eines reduzierten Graft vs Leukämie-Effekts

### Klinische Symptome\*

#### Haut-GvHD

- Juckender, fleckiger Hautausschlag (Erythem, Exanthem)
- Lichtexponierte Hautareale
  - Gesicht
  - Dekolleté
  - Nacken
  - Unterarme

#### Darm-GvHD

- Wässrige Diarrhoen
- Abdominelle Krämpfe
- Akute Gefährdung durch:
  - Flüssigkeitsverlust
  - Sepsis infolge einer Translokation intestinaler Bakterien
- Folgen: Anorexie, Dyspepsie, Gewichtsverlust

#### Leber-GvHD

- Ikterus (Bilirubin-Anstieg)
- Appetitlosigkeit, Oberbauchbeschwerden
- Bei zusätzlicher GvHD-Manifestation von Haut oder Darm keine diagnostische Leber-Biopsie erforderlich

✓ Patienten mit aGvHD-Symptomen müssen unverzüglich im Transplantationszentrum vorgestellt werden

Infektionen

akute/chron. GvHD

Hepatische  
Komplikationen\*

Gastrointestinale  
Komplikationen\*

Renale  
Komplikationen

TAM

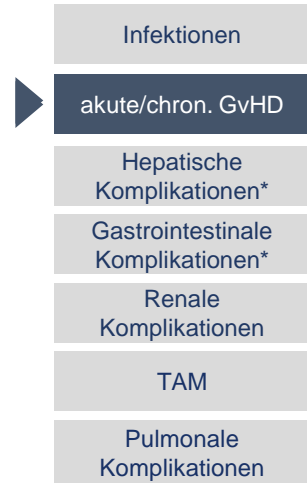
Pulmonale  
Komplikationen

# Akute Graft vs Host Disease (aGvHD)

## Klassifikation (I)

	Haut	Darm	Leber
Schweregrad	Klinisches Bild	Diarrhoe ml/Tag	Bilirubin mg/dl
0	<ul style="list-style-type: none"> <li>Kein Erythem/Exanthem</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Diarrhoe &lt;500 ml/Tag</li> <li>Kinder: &lt;10ml/kg/d oder &lt; 4x/d</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Bilirubin &lt;2 mg/dl</li> </ul>
1	<ul style="list-style-type: none"> <li>Makulopapulöses Exanthem, &lt;25% der Körperoberfläche<sup>1</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Diarrhoe 500-1000 ml/Tag<sup>2</sup></li> <li>oder 3 – 6 Stühle/Tag oder Übelkeit<sup>3</sup></li> <li>Kinder: 10-19,9ml/kg/Tag od. 4- 6x/Tag</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Bilirubin 2 – 3 mg/dl</li> </ul>
2	<ul style="list-style-type: none"> <li>Makulopapulöses Exanthem, 25-50% der Körperoberfläche</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Diarrhoe 1000-1500 ml/Tag oder &gt; 6 Stühle/Tag<sup>3</sup></li> <li>Kinder: 20-30ml/kg/Tag oder 7-10x/Tag</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Bilirubin 3 -6 mg/dl</li> </ul>
3	<ul style="list-style-type: none"> <li>Generalisiertes Exanthem</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Diarrhoe &gt;1500 ml/Tag</li> <li>Kinder: &gt;30ml/kg/d oder &gt; 10x /Tag</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Bilirubin 6 - 15 mg/dl</li> </ul>
4	<ul style="list-style-type: none"> <li>Generalisiertes Exanthem mit Blasenbildung und Desquamation &gt; 5% KO</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>„akuter Bauch“ mit oder ohne paralytischen Ileus</li> <li>blutige Diarrhoe</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Bilirubin &gt;15 mg/dl</li> </ul>

<sup>1</sup>Berechnung der Körperoberfläche (KO) nach 9er-Regelung Kopf 9 %, je Arm 9 %, Vorder- oder Rückseite des Stammes je 18 %, je Bein 18 %; <sup>2</sup>Stuhlmenge pro Stuhlgang mindestens 100-200ml; <sup>3</sup>anhaltende Übelkeit mit histologischen Zeichen einer GvHD in Magen- oder Duodenalbiopsien.



# Akute Graft vs Host Disease (aGvHD)

## Klassifikation (II)

Grad	Haut	Leber	Darm	Karnofsky (%)
<b>0</b>	0	0	0	100
<b>I (leicht)</b>	1-2	0	0	80
	0	0-1	0-1	
<b>II* (moderat)</b>	0	0-1	1	70
	1-3	1	0-1	
	3	0	0	
<b>III (schwer)</b>	2-3	2-3	2-3	60
<b>IV (lebensbedrohlich)</b>	2-4	2-4	2-4	40-50

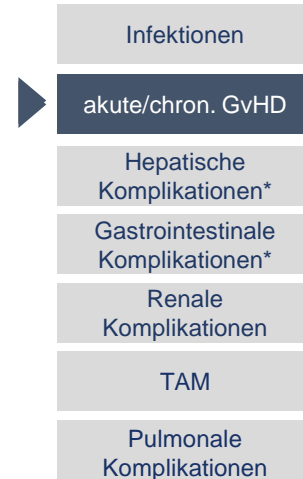
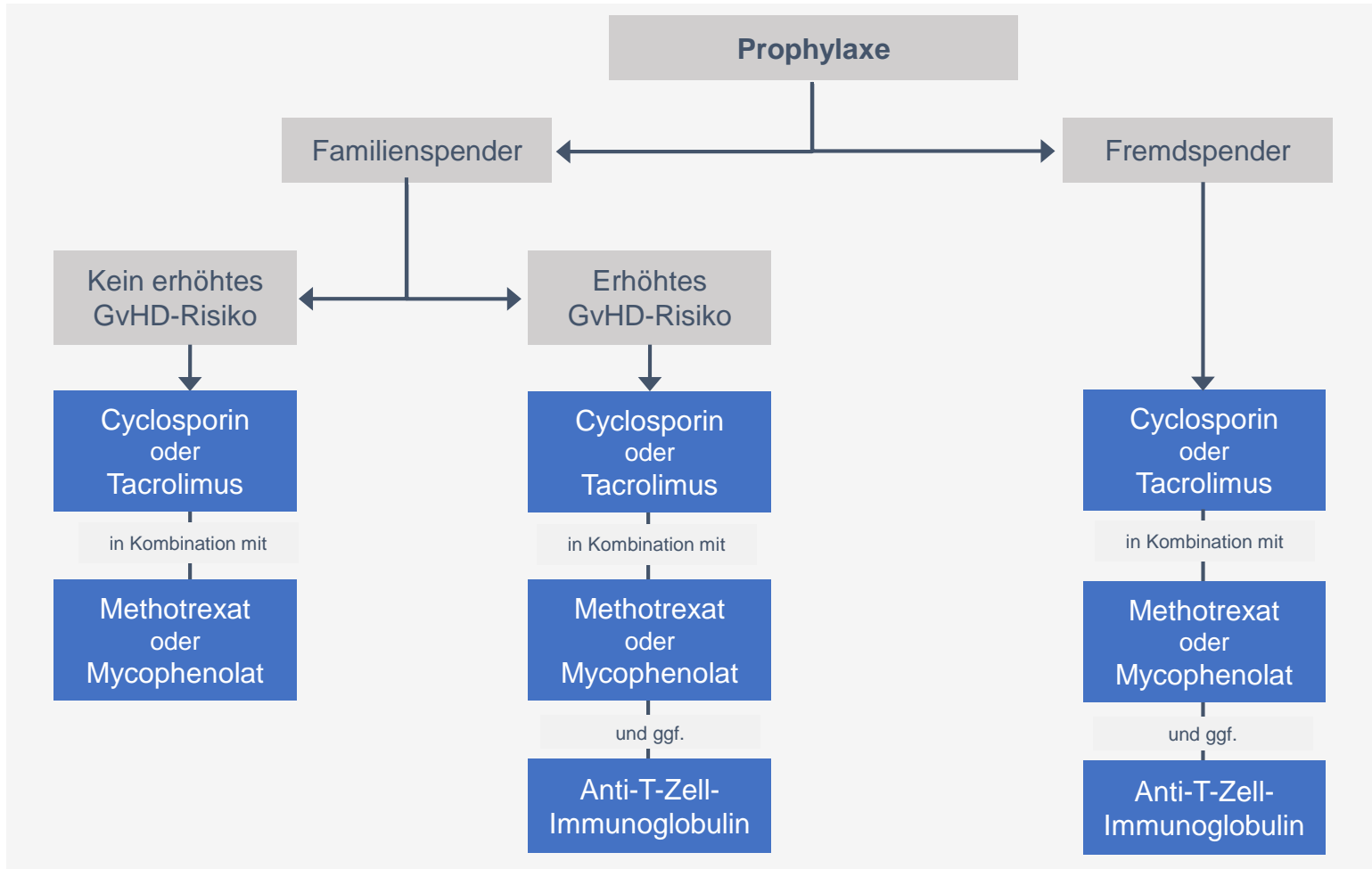
\* meist Multiorganbefall; auch GvHD des oberen Gastrointestinaltraktes

Infektionen
akute/chron. GvHD
Hepatische Komplikationen*
Gastrointestinale Komplikationen*
Renale Komplikationen
TAM
Pulmonale Komplikationen

✓ Nach Möglichkeit sollte die Diagnose einer akuten GvHD histologisch bestätigt werden

# Akute Graft vs Host Disease (aGvHD)

## Orientierender Algorithmus zur GvHD-Prophylaxe

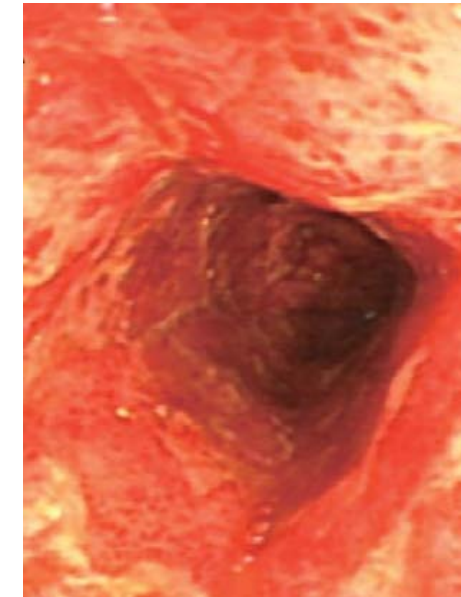
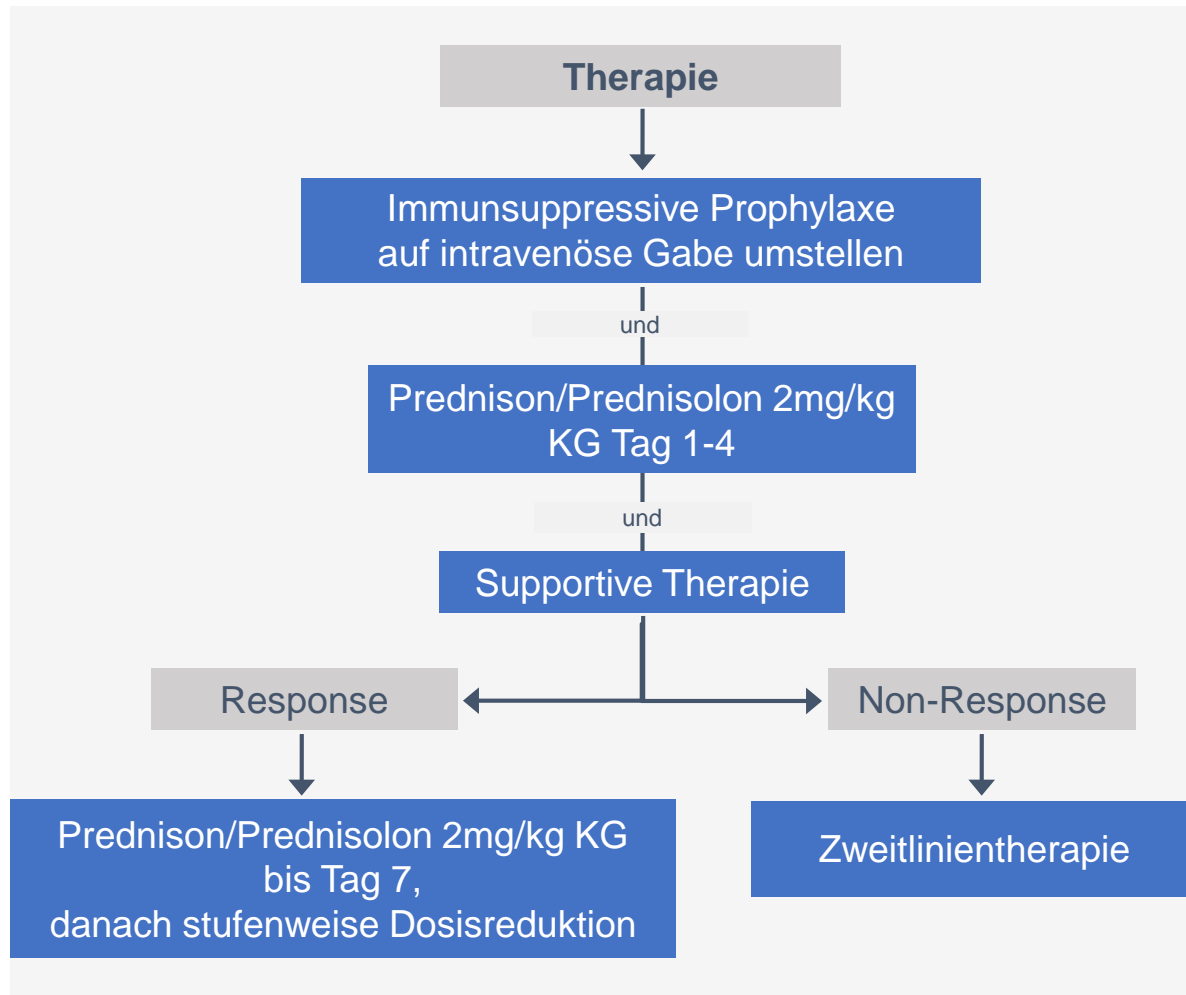


### Faktoren für Dauer / Intensität der Prophylaxe

- ✓ Remissionsstand der Grunderkrankung
- ✓ Alter des Empfängers
- ✓ Grad der HLA-Kompatibilität (Sp. vs. E.)

# Akute Graft vs Host Disease (aGvHD)

## Orientierender Algorithmus zur Therapie der aGvHD



- Infektionen
- akute/chron. GvHD
- Hepatische Komplikationen\*
- Gastrointestinale Komplikationen\*
- Renale Komplikationen
- TAM
- Pulmonale Komplikationen

Die Therapie der akuten GvHD richtet sich nach dem Schweregrad

- ✓ Eine milde GvHD ist nicht zwingend behandlungsbedürftig
- ✓ Bei einem Schweregrad  $\geq 2$  sollte eine systemische immunsuppressive Therapie verabreicht werden

# Chronische Graft vs Host Disease (cGvHD)

## Beurteilung des Gesamtschweregrades / Risikofaktoren für eine cGvHD

Gesamt-Schweregrad	mild	moderat	schwer
Zahl der betroffenen Organe	1-2	>2	>2
Schweregrad der Organmanifestation	mild (außer Lunge)	mild-moderat Lunge: nur mild	schwer (Lunge: moderat-schwer)

Infektionen
akute/chron. GvHD
Hepatische Komplikationen*
Gastrointestinale Komplikationen*
Renale Komplikationen
TAM
Pulmonale Komplikationen

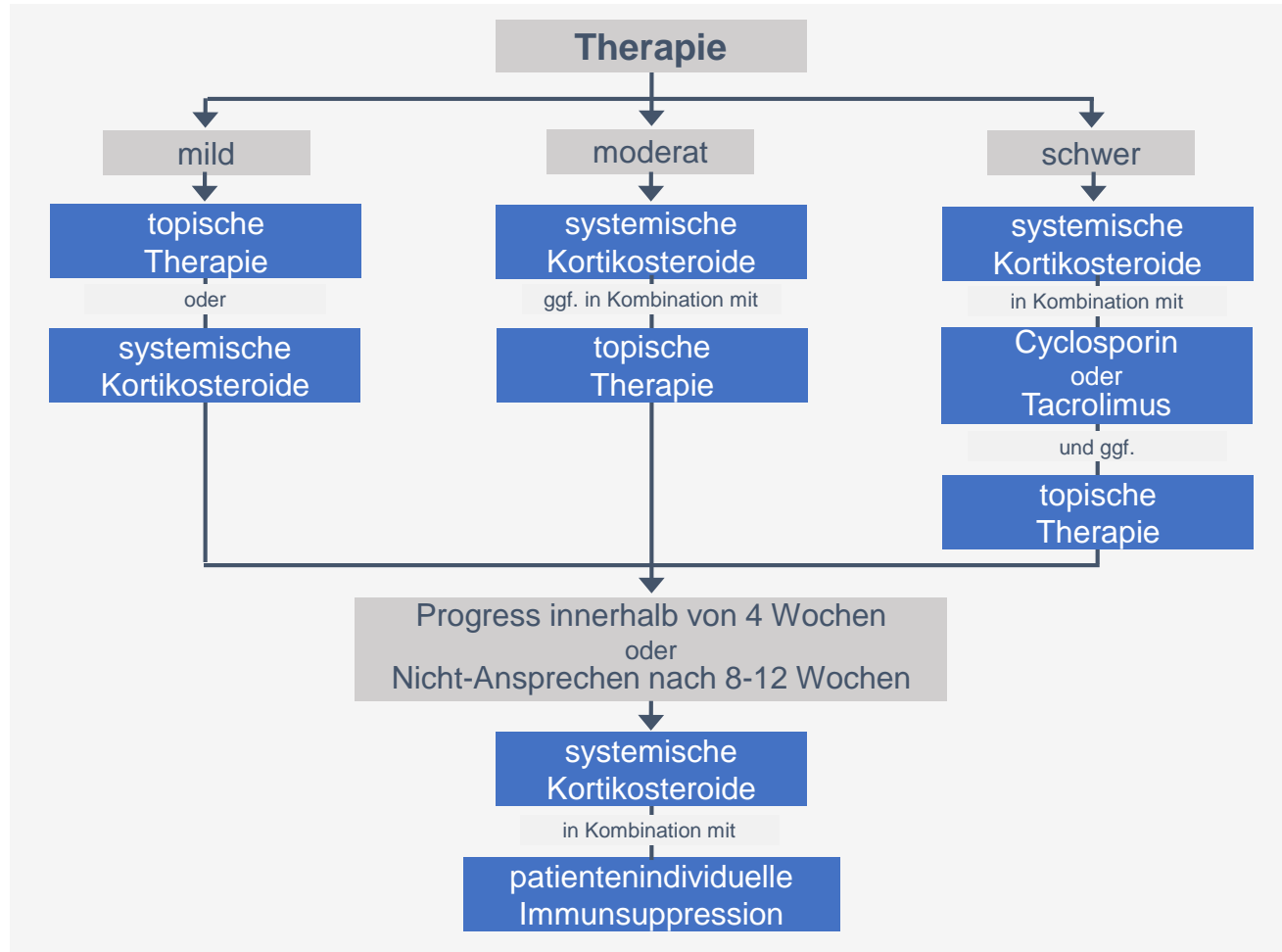
### Risikofaktoren für das Auftreten einer cGvHD

- ✓ vorherige akute GvHD
- ✓ Grad der HLA-Disparität zwischen Spender und Empfänger
- ✓ Blutstammzellen als Stammzellquelle verglichen mit Knochenmark
- ✓ höheres Alter des Empfängers und des Spenders
- ✓ vorangegangene Infektion (Pneumonie, Gastroenteritis, CMV-Reaktivierung)



# Chronische Graft vs Host Disease (cGvHD)

## Orientierender Algorithmus zur Therapie der cGvHD



### Milde cGvHD

Die Therapie richtet sich nach:

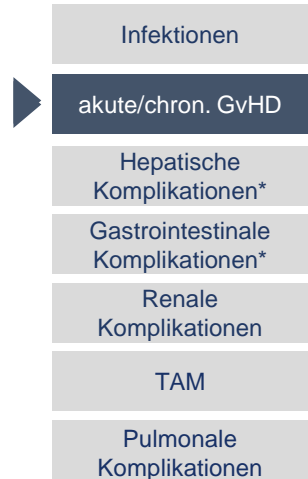
- ✓ Leidensdruck des Patienten
- ✓ Rezidivrisiko der Grunderkrankung
- ✓ bisherigen Erfahrungen mit dem klinischen Verlauf des Patienten

### Moderate und schwere cGvHD

- ✓ Kortikosteroide bilden die Basis der Erstlinientherapie (1L)
- ✓ Bei primär steroid-refraktären Patienten -> 2L-Medikationen\*

Therapiewahl basiert auf:

- ✓ Spektrum der Nebenwirkungen
- ✓ Schwere der cGvHD
- ✓ Rezidivrisiko des Patienten
- ✓ Komorbiditäten des Patienten



\* meist Off-Label Gebrauch  
KG, Körpergewicht

# Hepatische Komplikationen, nicht GvHD-bedingt

## Übersicht

### Sinusoidales Obstruktives Syndrom (SOS) / Veno-Occlusive Disease (VOD)<sup>1,2</sup>

- Partieller bis kompletter Verschluss der kleinen Lebervenen, tritt bei 8-14% der Patienten<sup>†</sup> nach allo-SZT auf<sup>3</sup>
- Gefürchtete frühe Komplikation nach allo-SZT (Auftreten meist innerhalb von 30 Tagen nach Transplantation)
- Schweres SOS (VOD) ist mit multiplem Organversagen assoziiert und verläuft in > 80% der Fälle letal

### Sonstige Ursachen für eine Leberschädigung<sup>1,2</sup>

- Medikamenten-induzierte Leberschädigung häufig in Woche 1 nach allo-SZT, schwere Schäden jedoch selten
- Leberwertanstieg (Transaminasen, Bilirubin), z.B. durch virale Hepatitis
- Bei unklarem Anstieg der Leberwerte in der akuten Phase nach allo-SZT ist ein Ausschluss hepatotroper Virusinfektionen erforderlich (Hepatitis B und C, EBV, CMV, fakultativ u. a. Varicella zoster, HHV6)
- Wichtig: Ausschluss potentiell bedrohlicher Ursachen (z. B. Infektion, SOS/VOD, hyperakute GvHD, virale Genese, Sepsis)

### Eisenüberladung<sup>1</sup>

- hauptsächlich durch Erythrozytentransfusion; kann zu progredienter Dysfunktion von Herz und Leber führen

Infektionen

akute/chron. GvHD

Hepatische  
Komplikationen\*

Gastrointestinale  
Komplikationen\*

Renale  
Komplikationen

TAM

Pulmonale  
Komplikationen



1. Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Knochenmark- und Blutstammzelltransplantation (DAG-KBT) Leitlinien, Kapitel 8 (2016)  
2. Dalle JH, Giralt SA. *Biol Blood Marrow Transplant* 2016;22:400–9;

# Hepatische Komplikationen, nicht GvHD-bedingt

## SOS / VOD - Diagnose-Kriterien (Erwachsene)<sup>1</sup>

### Klassische SOS/VOD ( $\leq 21$ Tage)

Bilirubin  $\geq 2$  mg/dl ( $\geq 34$   $\mu$ mol/l)

+ 2 der folgenden Kriterien müssen vorliegen:

- Schmerzhaftes Hepatomegalie
- Gewichtszunahme  $> 5\%$
- Aszites

### „Late Onset“ SOS/VOD ( $>21$ Tage)

Klassische SOS/VOD nach Tag 21

—ODER—

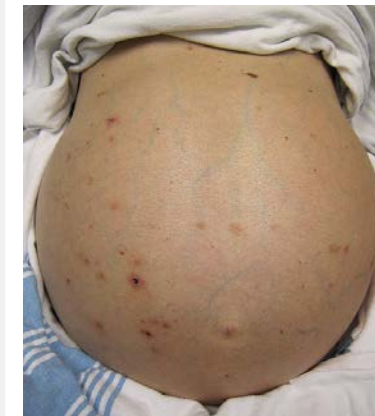
Histologisch gesicherte SOS/VOD

—ODER—

Es müssen mindestens zwei der folgenden Kriterien vorliegen:

- Bilirubin  $\geq 2$  mg/dl (oder  $34$   $\mu$ mol/l)
- Schmerzhaftes Hepatomegalie
- Gewichtszunahme  $> 5\%$
- Aszites

—UND— hämodynamischer und/oder sonographischer Nachweis von SOS/VOD



© James Heilman, MD [CC BY-SA 3.0 (<https://creativecommons.org/licenses/by-sa/3.0/>)]

Infektionen

akute/chron. GvHD

Hepatische Komplikationen\*

Gastrointestinale Komplikationen\*

Renale Komplikationen

TAM

Pulmonale Komplikationen

Tag 0

Tag 21 nach allo-SZT

- ✓ SOS / VOD ist eine Ausschlussdiagnose
- ✓ Es gibt keine spezifischen diagnostischen Tests, um ein SOS / eine VOD präzise von anderen Erkrankungen mit ähnlichem Erscheinungsbild zu unterscheiden<sup>1</sup>

allo-SZT: allogene Stammzelltransplantation;  
SOS: Sinusoidales Obstruktionssyndrom; VOD: venookklusive Erkrankung  
\* nicht GvHD bedingt

# Hepatische Komplikationen, nicht GvHD-bedingt

## Schweregrad-Kriterien zum SOS / VOD (EMBT)

Kriterium	Schweregrad			
	Mild <sup>a</sup> (1)	Moderat <sup>a</sup> (2)	Schwer (3)	Sehr schwer <sup>b</sup> (4)
<b>Zeit seit Beginn der klinischen Symptome für SOS/VOD<sup>c</sup></b>	>7 Tage	5–7 Tage	≤4 Tage	zu jeder Zeit
<b>Bilirubin (mg/dl) (µmol/l)</b>	≥2 und <3 ≥34 und <51	≥3 und <5 ≥51 und <85	≥5 und <8 ≥85 und <136	≥8 ≥136
<b>Bilirubin-Kinetik</b>			Verdopplung innerhalb von 48 h	
<b>Transaminasen</b>	≤2 x normal	>2 und ≤5 x normal	>5 und ≤8 x normal	>8 x normal
<b>Gewichtszunahme</b>	<5%	≥5% und <10%	≥5% und <10%	≥10%
<b>Nierenfunktion</b> (Faktor vom Ausgangswert zum Zeitpunkt der Transplantation)	<1.2	≥1.2 und <1.5	≥1.5 und <2	≥2 oder Anzeichen einer MOD/ eines MOF

Infektionen
akute/chron. GvHD
<b>Hepatische Komplikationen*</b>
Gastrointestinale Komplikationen*
Renale Komplikationen
TAM
Pulmonale Komplikationen

Renal failure defined as creatinaemia ≥2 times the baseline at transplant, or creatinine clearance ≤50% level at transplant, or dialysis; pulmonary failure as oxygen saturation ≤90% on room air and/or the need for positive pressure/ventilator dependence not attributable to any other cause; central nervous system failure as confusion, lethargy and/or delirium not attributable to any other cause; \*Patients with MOD/MOF will be systematically classified as very severe. This is defined as a clinical syndrome characterised by the development of progressive and potentially reversible physiological dysfunction in two or more organs.

MOD, Multi-Organ-Dysfunktion; MOF, Multi-Organversagen  
\* nicht GvHD bedingt

# Gastrointestinale Komplikationen \*

## Überblick

Mukositis/Enteritis	<ul style="list-style-type: none"> <li>Schleimhautschäden im Mund/Darm bedingt durch intensives myeloablatives Konditionierungsregime und immunsuppressive Therapeutika (z. B. Methotrexat)</li> <li>Orale Mukositis kann starke Schmerzen mit Unfähigkeit zur Nahrungsaufnahme verursachen</li> <li>Häufige Diarrhoen durch Enteritis, bis hin zu paralytischem Subileus/Ileus, selten Perforation</li> <li>Erhöhtes Infektions- und Sepsis-Risiko bei gestörter Barierefunktion des Darms</li> </ul>
Nausea / Erbrechen	<ul style="list-style-type: none"> <li>Chemotherapie-induzierte Übelkeit /Erbrechen (CINV) ist eine sehr häufige akute Toxizität der Transplantationskonditionierung und der im Rahmen der Konditionierung applizierten Medikamente</li> </ul>
Gastrointestinale Blutungen	<ul style="list-style-type: none"> <li>Die Kombination von Schleimhautschädigungen des Mundes und Darms bei zeitgleich bestehender Thrombozytopenie führt häufig zu Schleimhautblutungen und selten zu Hb-wirksamen Darmblutungen</li> <li>Begleitenden Gerinnungsstörungen (z.B. unter ATG-Therapie) begünstigen Blutungskomplikationen</li> </ul>
Akutes Abdomen	<ul style="list-style-type: none"> <li>Infolge der schweren Darmschädigung, v. a. bei myeloablativen Konditionierungen kann es zur Durchwanderungsperitonitis mit Zeichen des akuten Abdomens kommen.</li> <li>Sehr selten tritt eine Perforationen im Rahmen der akuten GI-Darmtoxizität auf, die eine akute chirurgische Intervention mit hoher Mortalität notwendig machen kann</li> </ul>
Infektionen	<ul style="list-style-type: none"> <li>Gestörte Darmbarriere infolge der Mukositis führt zur bakteriellen Translokation und Bakteriämie, die in der Neutropenie-Phase und durch die zeitgleich begonnene Immunsuppression zu Fieber mit SIRS und Sepsis führen kann</li> </ul>

- Infektionen
- akute/chron. GvHD
- Hepatische Komplikationen\*
- Gastrointestinale Komplikationen\***
- Renale Komplikationen
- TAM
- Pulmonale Komplikationen



# Hepatische & gastrointestinale Komplikationen \*

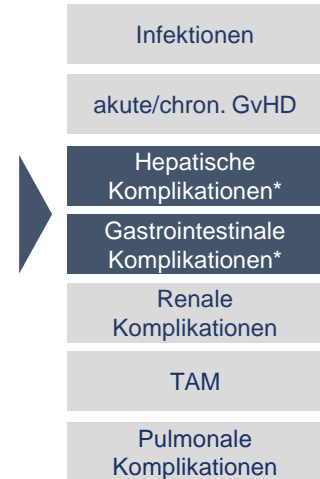
## Überblick supportiver & prophylaktischer Maßnahmen

### Wichtige Eckpfeiler der Therapie sind supportive Maßnahmen wie

- ✓ Erhaltung des intravasalen Volumens und der renalen Perfusion
- ✓ Blutzell-Ersatz
- ✓ Albumin oder colloidale Lösung bei Patienten mit schwerer Hypoalbuminämie
- ✓ Hämodialyse oder Hämofiltration bei ausgeprägter Flüssigkeits-Überladung oder zunehmendem MOF
- ✓ Defibrotid bei schwerer VOD/SOS

### Wichtige prophylaktische Maßnahmen sind

- ✓ Monitoring (tägliche Visite mit Anamnese, Bestimmung relevanter Inflammations- und Leberwerte)
- ✓ Prä-Transplantations Work-Up (Erfassung relevanter gastrointestinaler und hepatischer Komorbiditäten)
- ✓ Orale Magen-Darm-Dekontamination und orale Ernährung (Reduktion systemischer Infektionen)
- ✓ Urodesoxycholsäure - UDCA (Prophylaxe mit UDCA reduziert transplantations-bedingte Mortalität)
- ✓ Leukovorin bei Methotrexat-Gabe (Leukovoringabe am Tag nach der MTX-Gabe als systemisches Antidot)
- ✓ Maßnahmen zur Mukositisprophylaxe (z. B. Anwendung von Mundspüllösungen)



\* nicht GvHD bedingt  
MOF, Multi-Organversagen

# Renale Komplikationen (akut) \*

## Pathophysiologische Abgrenzung

### Pathophysiologische Abgrenzung der transplantationsassoziierten Niereninsuffizienz

<b>Prä-renal</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Exsikkose bei: - unzureichender Flüssigkeitszufuhr; - Erbrechen/Diarrhoe; - akuter GVHD; - Polyurie bei Hyperkalzämie</li> <li>• Transplantations-assoziierte Mikroangiopathie (TAM)</li> <li>• Hepatorenales Syndrom bei SOS / VOD</li> <li>• Capillary Leak Syndrome</li> </ul>
<b>Renal</b>	<p><u>Glomerulär:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Sekundäre (sek.) membranöse Glomerulopathie bei soliden Tumoren und hämatologischen Erkrankungen</li> <li>• Sek. Minimal-Change-Glomerulopathie bei T-Zell-assoziierten lymphoproliferativen Erkrankungen, Thymomen, und soliden Tumoren</li> <li>• Sek. fokal segmentale Glomerulosklerose (FSGS) bei Plasmazellerkrankungen; unter Pamidronat-Therapie</li> <li>• AL-Amyloidose bei multipltem Myelom (primäre Amyloidose)</li> <li>• sekundäre membranoproliferative Glomerulopathie bei CLL</li> <li>• Leichtkettennephropathie</li> </ul> <p><u>Tubulo-interstitiell</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• akute Tubulusnekrose: bei Sepsis oder medikamentös-toxisch (z.B. Pentostatin)</li> <li>• interstitielle Fibrose: medikamentös (Cyclosporin A)</li> <li>• renale Tumorinfiltration bei Lymphomen und Leukämien</li> <li>• Leichtkettennephropathie</li> <li>• tubuläre Obstruktion bei Myelomniere („Castnephropathie“), Tumorlysesyndrom (Uratnephropathie, Kalzium-Phosphat-Ablagerungen)</li> <li>• akute interstitielle Nephritis (BK-Virus Nephropathie, Adenoviren - Typ 35)</li> <li>• Tubulopathien</li> </ul>
<b>Post-renal</b>	<p><u>Obstruktion der ableitenden Harnwege</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Blutkoagel (hämorrhagische Cystitis)</li> <li>• intraabdominelle Tumore (z.B. Lymphom)</li> </ul>

✓ 5-65% der Patienten entwickeln nach allo-SZT eine Niereninsuffizienz<sup>1</sup>

✓ Häufig idiopathische Form mit multifaktorieller Genese

✓ Regelmäßige Blutdruckkontrollen empfohlen

**Therapieprinzipien**

✓ adäquates Flüssigkeitsmanagement

✓ Vermeidung von nephrotoxischen Substanzen (soweit möglich)

✓ Nierenersatzverfahren

- Infektionen
- akute/chron. GvHD
- Hepatische Komplikationen\*
- Gastrointestinale Komplikationen\*
- Renale Komplikationen**
- TAM
- Pulmonale Komplikationen

\* nicht GvHD bedingt

# Transplantations-assoziierte Mikroangiopathie (TAM)

## Pathogenese und Differentialdiagnosen

### Transplantationsassoziierte Mikroangiopathie (TAM)<sup>1,2</sup>

- Komplikation nach allo-SZT, betroffen sind ~ 30% der Patienten
- Milde, häufig selbstlimitierende Verläufe, aber auch schwere unkontrollierte Varianten mit Multiorganversagen
- Deutlich erhöhte Mortalität bei Patienten mit einer schweren TAM, ungünstige Prognosefaktoren sind frühes Auftreten (vor Tag +120), Behandlung mit Calcineurin-Inhibitoren, Nieren- oder ZNS-Beteiligung

### TAM Pathogenese<sup>2</sup>

- Multifaktoriell, Endothelzellschäden durch Konditionierung und Medikamente, freigesetzte Zytokine, mikrobielle Abbau-Produkte und Komplementaktivierung

### Differentialdiagnosen<sup>2</sup>

- Thrombotisch-thrombozytopenische Purpura (TTP)
- Hämolytisch-urämisches Syndrom (HUS)
- Disseminierte intravasale Koagulopathie (DIC)
- Vaskulitis, Nierenerkrankungen mit Proteinurie

Infektionen

akute/chron. GvHD

Hepatische  
Komplikationen\*

Gastrointestinale  
Komplikationen\*

Renale  
Komplikationen

TAM

Pulmonale  
Komplikationen



1. Rosenthal J. *J Blood Med.* 2016 Sep 2;7:181-6

2. Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Knochenmark- und Blutstammzelltransplantation (DAG-KBT) Leitlinien, Kapitel 8 (2016)



# Transplantations-assoziierte Mikroangiopathie (TAM)

## Varianten und diagnostische Kriterien

### TAM - Varianten

**Calcineurin-Inhibitor-assoziierte TAM** - definiert als MAHA mit / ohne Nephro- oder Neurotoxizität, meist früh nach allo-SZT

- Nach Absetzen von Calcineurin-Inhibitoren ist die Erkrankung reversibel mit guter Prognose

### TAM ohne Toxizität eines Calcineurin-Inhibitors

- TAM mit Bild eines HUS, primärer Nierenschädigung, häufig mit Oligurie oder Anurie, Hypertonie, MAHA und Thrombopenie
- Fulminante, multifaktorielle TAM, häufig sehr früh nach allo-SZT, mit Nierenversagen, Hypertonie, ZNS-Symptomen, MAHA u. Thrombopenie, sowie assoziiert mit GvHD, viralen oder mykotischen Infektionen. Hier ungünstige Prognose aufgrund schlechten Therapieansprechens

Infektionen

akute/chron. GvHD

Hepatische  
Komplikationen\*

Gastrointestinale  
Komplikationen\*

Renale  
Komplikationen

TAM

Pulmonale  
Komplikationen

### Diagnostische Kriterien einer TAM<sup>1</sup>

Blood and Marrow Transplant Clinical Trials Network consensus <sup>2</sup>	International Working Group of the EBMT <sup>3</sup>
1. Erythrozytenfragmentierung und 2 Fragmentozyten pro Gesichtsfeld im Blutabstrich	1. Fragmentozytenanstieg im peripheren Blut > 4%
2. Erhöhter Serum-LDH-Wert	2. Thrombopenie < 50 x 10 <sup>9</sup> /L oder Abfall der Thrombozyten > 50%
3. Zweifacher Kreatinin-Anstieg und/oder neurologische Symptome	3. Plötzlicher und bedeutender LDH-Anstieg
4. Direkter und indirekter Coombs-Test – negativ	4. Hb-Abfall oder steigende Bluttransfusionsfrequenz
	5. Niedriger Haptoglobinwert im Serum

# Transplantations-assoziierte Mikroangiopathie (TAM)

## Prinzipien der Überwachung und Therapie

### TAM - Überwachung (Surveillance)

Regelmäßige Kontrollen:

- ✓ auf neurologische Symptome
- ✓ der Calcineurin-Inhibitor-BIutspiegel
- ✓ von LDH und Kreatinin
- ✓ Fragmentozyten im Blutausstrich
- ✓ Haptoglobin und Coombs-Test

### TAM-Therapie

- ✓ Sofortiges Absetzen von Calcineurin-Inhibitoren und Sirolimus und Umstellung der immunsuppressiven Medikation (z.B. auf Steroide, Mycophenolat)<sup>1,2</sup>
- ✓ Plasma-Austausch (ca. 35% Ansprechen)
- ✓ Medikamente mit möglicher Wirksamkeit:  
Rituximab, Defibrotid, Eculizumab (Komplement-C5-Antikörper), monoklonale Antikörper gegen IL-2 Rezeptor oder Tumor-Nekrose Faktor (TNF)

Infektionen

akute/chron. GvHD

Hepatische  
Komplikationen\*

Gastrointestinale  
Komplikationen\*

Renale  
Komplikationen

TAM

Pulmonale  
Komplikationen



1. Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Knochenmark- und Blutstammzelltransplantation (DAG-KBT) Leitlinien, Kapitel 8 (2016)  
2. Elemetry M et al. *Transfus Apher Sci.* 2019 Jun;58(3):347-350

# Pulmonale Komplikationen<sup>1</sup>

## Pulmonale Infiltrate sind die häufigste Komplikation nach allo-SZT

- Pulmonale Komplikation sind für ca. 50% aller Todesfälle verantwortlich\*
- Bei standardmäßigem Gebrauch von Breitspektrum-Antibiotika besteht ein Trend zu nicht-infektiösen Ursachen<sup>2</sup>
- Die Ursachen nicht-infektiöser Komplikation sind weitestgehend unbekannt, eine frühe GvHD wird diskutiert<sup>2</sup>

## Wegen unterschiedlicher Therapie-Optionen werden verschiedene Syndrome einzeln erläutert

1. Capillary Leak-Syndrom (CLS)
2. Engraftment Syndrom (ES)
3. Idiopathisches Pneumonie-Syndrom (IPS)
4. Diffuse alveoläre Hämorrhagie (DAH)

Infektionen

akute/chron. GvHD

Hepatische  
Komplikationen\*

Gastrointestinale  
Komplikationen\*

Renale  
Komplikationen

TAM

**Pulmonale  
Komplikationen**



1. Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Knochenmark- und Blutstammzelltransplantation (DAG-KBT) Leitlinien, Kapitel 8  
2. Cooke KR et al. *Bone Marrow Transplant.* 2004;34:753–765

\* Inzidenz 25-55%

# Pulmonale Komplikationen

## 1. Capillary Leak Syndrom (CLS)

### Capillary Leak Syndrom<sup>1,2</sup>

- Schwere Komplikation nach allo-SZT
- Auftreten meist in den ersten 15 Tagen nach allo-SZT
- Es fehlen etablierte Diagnosekriterien, deshalb keine validen Aussagen zur Inzidenz
- Pathogenetisch diskutiert wird eine Alteration der kapillären Endothelzellen durch Medikamente oder bei Sepsis
- Risikofaktoren: Zytokine (v.a. G-CSF), CT vor allo-SZT, HLA-Mismatch, Gabe von Anti-Lymphozyten Globulinen

### Klinisch imponieren bei CLS

- Nierenversagen (Urinbilanzierung, Bestimmung des Natrium im Urin, Sonographie der Nieren)
- Gewichtszunahme (> 3% in 24 Stunden)
- generalisierte Ödeme, die nicht oder ungenügend auf eine Diuretika-Therapie ansprechen

### Differentialdiagnose

- Ausschluss kardialer Ursachen der Ödeme (Ultraschall-Kardiographie) oder eines primären akuten Nierenversagens

### Therapie

- Es existiert keine spezifische Therapie des CLS. Empfohlen wird das Absetzen der Zytokine u. eine restriktive Bilanzierung
- Hochdosierte Kortikosteroide können generell nicht empfohlen werden

Infektionen

akute/chron. GvHD

Hepatische  
Komplikationen\*

Gastrointestinale  
Komplikationen\*

Renale  
Komplikationen

TAM

▶ Pulmonale  
Komplikationen

# Pulmonale Komplikationen

## 2. Engraftment Syndrom<sup>1</sup>

### Engraftment Syndrom (ES)

Nach einer SZT beschreibt ein ES eine Konstellation aus

- makulopapulösem Exanthem
- Fieber nicht-infektiöser Ursache sowie
- pulmonalen Infiltraten und/oder Hypoxämie

### Auftreten

- typischerweise kurz vor/mit Engraftment der Neutrophilen, Inzidenz 5-50%<sup>2</sup>

### Pathogenese

- massive Zytokinausschüttung durch regenerierende Neutrophile

### Diagnosekriterien<sup>3</sup>

1. Beginn innerhalb von 7 Tage vor Neutrophilen-Engraftment
2. Präsentation von mindestens 2 der folgenden Symptome:
  - Fieber unklarer Genese > 38° C nach Ausschluss von infektiösen oder anderen Ursachen
  - erythematöses Exanthem nicht medikamentös/toxischer oder viraler Ursache
  - Gewichtszunahme ≥ 5% und Abfall des Albumin-Spiegels < 90% vom Vorwert vor Transplantation
  - pulmonale Symptome mit Dyspnoe, Hypoxie und pulmonale Infiltrate im Röntgen-Thorax

### Therapie<sup>2</sup>

- Sofortiger Stopp von G-CSF bei ES-Verdacht, bei Fieber nach 48 Std. unter Antibiose und neg. Kultur. Start von Methyl-Prednisolon 1 mg/kg q12h für 3 Tage und progressives Tapering (nach Stopp von Prednisolon kann ES wieder auftreten, dann erneut Steroide)
- Bei frühzeitiger Behandlung bis zu 90% Heilung, Verzögerung kann Multi-Organversagen begünstigen

Infektionen

akute/chron. GvHD

Hepatische  
Komplikationen\*

Gastrointestinale  
Komplikationen\*

Renale  
Komplikationen

TAM

Pulmonale  
Komplikationen

1. Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Knochenmark- und Blutstammzelltransplantation (DAG-KBT) Leitlinien, Kapitel 8 (2016)

2. EMBT Handbook (2019), verfügbar unter: <https://doi.org/10.1007/978-3-030-02278-5>; 3. Schmid I et al. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2008; 14:438-444

# Pulmonale Komplikationen

## 3. Idiopathisches Pneumonie-Syndrom (IPS)<sup>1</sup>

### Idiopathisches Pneumonie-Syndrom (IPS)

Definitionskriterien gemäß American Thoracic Society<sup>2</sup>

#### Nachweis ausgedehnter alveolärer Beteiligungen

- Multilobuläre Infiltrate in Röntgen-Thorax oder CT-Thorax
- Symptome einer Pneumonie (Husten, Dyspnoe, Tachypnoe)
- Pathologischer pulmonaler Funktionstest
  - Neue oder progrediente restriktive Veränderungen
  - Zunehmende alveoläre-arterielle Sauerstoff- Differenz

IPS entwickelt sich typischerweise in den ersten 120 (14-90) Tagen nach allo-SZT<sup>3</sup>

- ✓ Inzidenz 3-15%
- ✓ Mortalität 60-80%

### Diagnostik

#### Ausschluss von Infektionen des unteren Respirationstraktes durch bronchoalveoläre Lavage

- Abwesenheit einer aktiven Infektion des unteren Respirationstraktes, basierend auf BAL negativ für bakterielle/nicht-bakt. Pathogene
- Routine Kulturen (Bakterien, Pilze, Viren)
- Direkte Fluoreszenz-Antikörper gegen: CMV, RSV, HSV, VZV, Influenza- Virus, Parainfluenza-Virus, Adenovirus u. a.

#### Andere, zu berücksichtigende Organismen und Tests:

- PCR-Untersuchung auf: Humane Metapneumovirus, Rhinovirus, Coronavirus, HHV6, Chlamydien, Mycoplasmen, Aspergillus spec.
- Serum Galaktomannan-Test (ELISA) gegen Aspergillus spec.
- Ausschluss einer HI, akuten Nierenversagens, iatrogenen Flüssigkeitsüberladung als mögliche Ursache der pulmonalen Dysfunktion

### Therapie

- Supportive Therapie: Ausreichende Oxygenierung, ggf. maschinelle Beatmung sowie Prophylaxe von (pulm.) Infektionen
- Zusätzlich wird die Gabe von Kortikosteroiden empfohlen (2 mg/kg Körpergewicht)

Infektionen

akute/chron. GvHD

Hepatische  
Komplikationen\*

Gastrointestinale  
Komplikationen\*

Renale  
Komplikationen

TAM

Pulmonale  
Komplikationen



1. Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Knochenmark- und Blutstammzelltransplantation (DAG-KBT) Leitlinien, Kapitel 8 (2016)  
2. Panoskaltis-Mortari A et al. *Am J Respir Crit Care*. 2011 183:1262–1279; 3. Cooke KR et al. *Bone Marrow Transplant*. 2004;34:753–765

# Pulmonale Komplikationen

## 4. Diffuse alveoläre Hämorrhagie (DAH)

### Diffuse alveoläre Hämorrhagie (DAH)<sup>1-3</sup>

- Schwere, nicht-infektiöse Komplikation nach allo-SZT
- Inzidenz: 1-5% nach autolog. SZT, 3-7% nach allo-SZT
- Mediane Zeit bis Auftreten 19 (5-34) Tage nach SZT
- Die Pathogenese der DAH ist nicht bekannt, vermutet wird eine Immunantwort auf die Verletzung alveolärer Epithelien, z.B. durch Chemotherapeutika / Infektionen

### Risikofaktoren

- höheres Alter
- allogenes Transplantat
- myeloablative Konditionierung
- schwere akute GvHD

### Definition der DAH umfasst

- akute Hypoxie/Atemnot
- neue alveoläre Infiltrate im Röntgen-Thorax
- zunehmend blutigere Aliquots in der BAL
- Ausschluss einer infektiösen Ursachen (neg. BAL-Proben auf Bakterien, Pilzen, Viren)

### Behandlung

- restriktive Flüssigkeitsbilanzierung
- Elektrolytausgleich
- frühe invasive Beatmung u. adäquate Oxygenierung
- prophylaktische Antibiose
- Thrombozytenkonzentrate und Gerinnungsfaktoren
- Gabe von Methylprednisolon (250mg – 2000mg/d)

Infektionen

akute/chron. GvHD

Hepatische  
Komplikationen\*

Gastrointestinale  
Komplikationen\*

Renale  
Komplikationen

TAM

Pulmonale  
Komplikationen



1. Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Knochenmark- und Blutstammzelltransplantation (DAG-KBT) Leitlinien, Kapitel 8  
2. Lewis ID et al. *Bone Marrow Transplant.* 2000;26:539-543; 3. Majhail NS et al. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2006;12:1038-1046

# Vielen Dank

---

Diese Fortbildung bzw. CME erhielt für den aktuellen Zertifizierungszeitraum von 12 Monaten eine finanzielle Förderung von:  
Jazz Pharmaceuticals mit 11.800 €