

Med Klin Intensivmed Notfmed 2021 · 116:  
111–120

<https://doi.org/10.1007/s00063-021-00782-8>

Eingegangen: 26. Oktober 2020

Überarbeitet: 20. November 2020

Angenommen: 8. Januar 2021

Online publiziert: 9. Februar 2021

© Springer Medizin Verlag GmbH, ein Teil von

Springer Nature 2021

#### Redaktion

S. John, Nürnberg

M. Kochanek, Köln



S.-S. Stecher<sup>1</sup> · H. J. Stemmler<sup>2</sup> · J. Tischer<sup>2</sup> · M. von Bergwelt-Baildon<sup>2</sup> ·  
T. Liebrechts<sup>3</sup> · A. Fraccaroli<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Medizinische Klinik und Poliklinik II, Gastroenterologie & Hepatologie, Klinikum der Ludwig-Maximilians-Universität München, München, Deutschland

<sup>2</sup> Medizinische Klinik und Poliklinik III, Hämatologie und Onkologie, Klinikum der Ludwig-Maximilians-Universität München, München, Deutschland

<sup>3</sup> Innere Medizin V: Hämatologie, Onkologie und Rheumatologie, Universität Heidelberg, Heidelberg, Deutschland

## Der Knochenmarkstransplantierte Patient auf der Intensivstation

### Hintergrund

Die allogene hämatopoetische Stammzelltransplantation (HSZT) gehört zweifelsfrei zu den invasivsten und aggressivsten konservativen Maßnahmen im therapeutischen Spektrum der Hämatonkologie. Die Indikationsstellung erfolgt nach Risikofaktoren sowie nach Erkrankungsverlauf unter konventioneller Therapie (z. B. rezidiert, refraktär) und beinhaltet häufig Erkrankungen mit Hochrisikogenetik sowie nichtmaligne Erkrankungen wie z. B. die schwere aplastische Anämie oder Immundefekterkrankungen.

Das Ziel einer allogenen HSZT ist die Bekämpfung der malignen/nichtmalignen Grunderkrankung. Dies geschieht durch 1) eine chemo- und/oder strahlentherapeutische Vorbehandlung und 2) die Induktion einer Graft-versus-Leukämie/-Lymphom(GvL)-Reaktion sowie 3) Rekonstitution eines gesunden Spenderhämatopoese bzw. eines funktionsfähigen Immunsystems mit Ausbildung einer Toleranz.

### » In den letzten 10 Jahren verbesserten sich die Therapieergebnisse deutlich

In den letzten 10 Jahren kam es durch die kontinuierliche Verbesserung der supportiven Maßnahmen wie die Einführung der antimykotischen Prophylaxe, der intensivierten antimykoti-

schen Therapie, des Monitorings von Zytomegalievirus(CMV)- und Epstein-Barr-Virus(EBV)-Infektionen mittels Polymerasekettenreaktion (PCR) sowie durch die Einführung von dosisreduzierten Konditionierungstherapien und die Verwendung von alternativen Blutstammzellspendern zu einer deutlichen Verbesserung der Therapieergebnisse und zum Anstieg der Transplantationszahlen auch im älteren Patientenkollektiv [11].

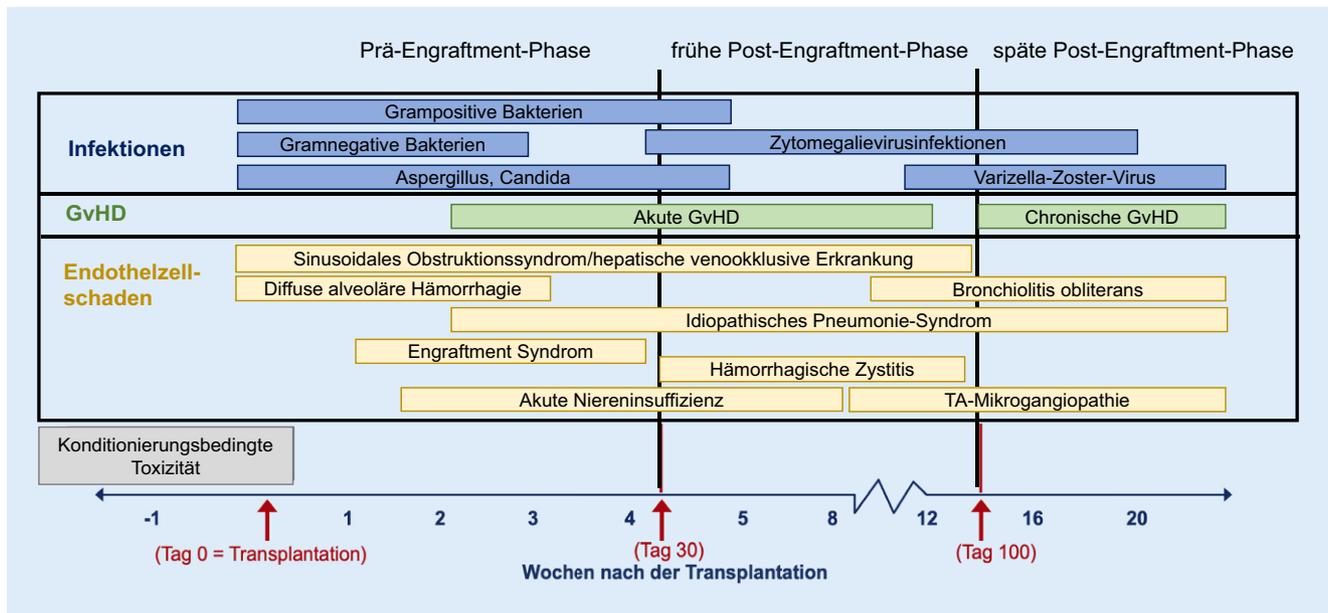
### » Bei der GvHD reagieren die T-Lymphozyten des Spenders gegen Alloantigene des Patienten

Die Komplikationen einer allogenen HSZT sind vielseitig und vor allem durch die toxische Intensität der Konditionierungstherapie (Immunchemotherapie/Radiotherapie) mit Endothelzellschädigung sowie Infektionen und andere inflammatorische, alloreaktive Prozesse bedingt, die durch die Transplantation körperfremder, immunaktiver Zellen angestoßen werden. Letztere werden unter dem Begriff Graft-versus-Host-Erkrankung (GvHD) zusammengefasst. Hier reagieren die T-Lymphozyten des Spenders gegen Alloantigene des Patienten. Klinisch handelt es sich dabei um eine systemische, entzündliche Erkrankung, die prinzipiell alle Organe betreffen und akut, aber auch chronisch

verlaufen kann. Zur Prophylaxe der GvHD und Transplantatabstoßung wird bereits im Rahmen der Konditionierungstherapie bei den meisten Patienten eine intensive immunsuppressive Therapie mit z. B. Antithymozytenglobulin (ATG), Fludarabin und Cyclophosphamid sowie eine Ganzkörperbestrahlung in hoher Dosierung verabreicht. Etwa 2–4 Wochen nach Übertragung der Blutstammzellen rekonstituiert sich die gesunde Spenderhämatopoese, d. h. die neutrophilen Granulozyten übersteigen die Grenze von >500/l, die immunsuppressive Therapie wird aber noch über Monate fortgesetzt.

### » Es besteht durchgängig ein Komplikationsrisiko durch die therapieassoziierte Organtoxizität

In jeder Phase vor und nach allogener HSZT ist der Patient gefährdet und trägt ein erhebliches Risiko für Komplikationen durch therapieassoziierte Organtoxizität, inflammatorische, alloreaktive Prozesse und Folgen der Endothelzellschäden sowie Infektionen bis hin zur tödlichen Sepsis. Zusammen mit unerwünschten Nebenwirkungen der medikamentösen Therapie können lebensbedrohliche Komplikationen auftreten, die bei 10–50% der Patienten im Verlauf intensivmedizinischer Maßnahmen oder zumindest eine intensive



**Abb. 1** ▲ Zeitlicher Verlauf und Komplikationen der allogenen hämatopoetischen Stammzelltransplantation (HSZT). GvHD Graft-versus-Host-Erkrankung, TA transplantationsassoziiert. (Modifiziert nach [31])

Überwachung auf einer Intermediate-care-Station (IMC) erfordern [30, 31].

Die Prognose von allogenen blutstammzelltransplantierten Patienten ist im Vergleich zu Patienten, die aus anderen Gründen intensivpflichtig werden, schlechter. Mit 40–60 % tragen pulmonale Komplikationen wesentlich zur Verlegung von stammzelltransplantierten Patienten auf eine Intensivstation (ITS) bei [37]. Daten aus den 1990er-Jahren berichteten über eine Überlebensquote von stammzelltransplantierten Patienten, die invasiv beatmet werden mussten, von lediglich 6,1 % [29]. Auch wenn dieser prozentuale Anteil über die Jahre erheblich zugenommen hat, und in jüngst publizierten Metaanalysen bis zu 40 % liegt, ist die Mortalität dieser sehr speziellen Patientengruppe nach wie vor hoch. Dabei hängt die Morbidität und Mortalität von einer Vielzahl von Faktoren vor und nach allogener HSZT ab, die im Folgenden genauer dargestellt werden [30].

### Zeitlicher Ablauf und Komplikationen der allogenen HSZT

Der Verlauf einer HSZT kann in unterschiedliche Phasen eingeteilt werden. Transplantierte Patienten, die inten-

sivpflichtig werden, weisen häufig die gleichen klinischen Probleme vieler langzeithospitalisierter und immunsupprimierter Patienten auf (multiresistente Keime, invasive Mykosen, eingeschränkte Organfunktionen, Polymedikation mit Wechselwirkungen). Die vielfältigen, häufig im klinischen Bild „bunt“ imponierenden Komplikationen nach allogener HSZT können nach dem Zeitpunkt des Auftretens (Transplantationsphase) eingeteilt werden und sind durch das immunologische und inflammatorische Milieu gekennzeichnet, das im Fall einer Aufnahme auf die ITS berücksichtigt werden sollte.

Bei den Transplantationsphasen unterscheidet man:

- **Prätransplantationsphase oder Phase der Konditionierung:** gekennzeichnet durch chemotherapie- und strahlentherapieassoziierte Toxizität;
- **Prä-Engraftment- bzw. aplastische Phase:** gekennzeichnet durch Komplikationen der schweren Neutropenie und medikamentösen Toxizität, akute Organschäden;
- **Frühe Post-Engraftment- bzw. frühe Rekonstitutionsphase:** gekennzeichnet durch akute immunologische Reaktionen und Endotheltoxizität;
- **Späte Post-Engraftment-, bzw. späte Rekonstitutionsphase:** gekennzeichnet

durch chronische immunologische Reaktionen, Folgen einer persistierenden Immundefizienz und chronische Organ-/Endothelschäden.

In **Abb. 1** werden der zeitliche Verlauf einer HSZT und die im Wesentlichen damit verbundenen Komplikationen dargestellt [31].

### Prätransplantationsphase – Komorbidität

Die Risikofaktoren, die die Prätransplantationsphase und deren Komplikationen bestimmen, können eingeteilt werden in:

- **patientenspezifische Risikofaktoren:**
  - Alter, Allgemeinzustand (Komorbiditäten gemäß Eastern Cooperative Oncology Group [ECOG]) und Vortherapien;
- **krankheitsspezifische Risikofaktoren:**
  - Entität, Mutationen und Krankheitsdynamik (Remission, Rezidiv, therapierefraktär);
- **transplantationspezifische Risikofaktoren:**
  - Spenderauswahl („human leukocyte antigen [HLA] matching“, verwandt vs. unverwandt), Intensität der Konditionierungstherapie,

Hier steht eine Anzeige.



Stammzellquelle und GvHD-Präphylaxe [16, 22, 31, 42].

Validierte Scoringsysteme zur Abschätzung der transplantationsassoziierten Mortalität sind der Hematopoietic Cell Transplantation – Comorbidity Index (HCT-CI; <http://www.hctci.org>) nach Sorrow, der auf dem Charlson Comorbidity Index (CCI) basiert, allerdings bezüglich Gewichtung der einzelnen Parameter und Einführung spezieller Organfunktionsparameter und Werte modifiziert wurde. Alternativ kann der modifizierte „risk score“ der European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) verwendet werden, bei dem dem Erkrankungsstadium eine besondere Wichtung zukommt [9, 28].

### Prätransplantationsphase – Konditionierung

In der Prätransplantationsphase überwiegen Komplikationen durch die Toxizität der applizierten Chemo- und/oder Strahlentherapie, also der Konditionierungstherapie. Die Toxizität der Therapie steht im direkten Zusammenhang mit der Intensität der verwendeten Behandlungsregime. Ganz grundsätzlich kann diese durch eine reduzierte Dosis, die „reduced intensity conditioning“ (RIC), begrenzt werden, in dem entweder die Dosen der myeloablativen Chemotherapie bzw. die Gesamtdosen der Ganzkörperbestrahlung („total body irradiation“, TBI) reduziert werden [13, 40]. Gerade bei vorerkrankten Patienten ist im Hinblick auf gefürchtete spezifische hepatische (sinusoidales Obstruktionsyndrom; „veno-occlusive disease“, VOD) und renale Nebenwirkungen (Niereninsuffizienz, hämorrhagische Zystitis), zusätzlich zu den allgemeinen Nebenwirkungen zytotoxischer Substanzen (Panzytopenie, Mukositis, Diarrhö etc.), die Verringerung/Vermeidung solcher Substanzen und Maßnahmen zu einer substanzspezifischen supportive Therapie sinnvoll [34].

Med Klin Intensivmed Notfmed 2021 · 116:111–120 <https://doi.org/10.1007/s00063-021-00782-8>  
© Springer Medizin Verlag GmbH, ein Teil von Springer Nature 2021

S.-S. Stecher · H. J. Stemmler · J. Tischer · M. von Bergwelt-Baildon · T. Liebrechts · A. Fraccaroli  
**Der Knochenmarktransplantierte Patient auf der Intensivstation**

#### Zusammenfassung

Die allogene hämatopoetische Stammzelltransplantation (HSZT) stellt für viele Patienten mit maligner, aber auch nichtmaligner hämatologischer Grunderkrankung die einzige Chance auf Heilung dar. Dies gilt insbesondere für Patienten, die genetisch bedingt ein hohes Rezidivrisiko haben oder sich refraktär auf eine konventionelle Therapie zeigen. Durch die allogene HSZT eröffnet sich für diese Patienten eine Langzeitperspektive bei ansonsten infauster Prognose. Diese Therapieform ist jedoch mit einer nicht unerheblichen Morbidität und Mortalität assoziiert. Ein Teil der Patienten wird aufgrund von infektiösen, immunologischen und/oder

toxischen Komplikationen intensivpflichtig. Nach wie vor ist unklar, ob Patienten in solchen klinischen Situationen von einer Intensivtherapie mit mechanischer Beatmung und Nierenersatztherapie profitieren, da die Mortalität der Betroffenen hoch ist. Diese Arbeit beschreibt die wichtigsten Komplikationen und mögliche Behandlungsstrategien von allogenen blutstammzelltransplantierten Patienten auf der Intensivstation.

#### Schlüsselwörter

Blutstammzelltransplantation · Intensivmedizin · Mechanische Beatmung · Komplikationen · Sepsis

### Bone marrow transplantation patients in the intensive care unit

#### Abstract

Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation yields improved long-term survival for patients with high-risk malignant and non-malignant hematologic disease. However, it is associated with high morbidity and mortality. A proportion of patients need intensive care due to infectious, immunological and/or toxic complications. The utility of intensive care unit (ICU) treatments as mechanical ventilation and renal replacement therapy for

these patients is uncertain since mortality is high. We describe the most frequent complications and the treatment options concerning the ICU in recipients of allogeneic hematopoietic stem cells.

#### Keywords

Hematopoietic stem cell transplantation · Critical care · Mechanical ventilation · Complications · Sepsis

### Aplastische und frühe Rekonstitutionsphase

In dieser frühen Phase der Transplantation sind die Patienten in erster Linie gefährdet durch die schwere Granulozytopenie (Neutrophile < 500 /l) und die dadurch bedingten bakteriellen und Pilzinfektionen sowie durch die bestehende Thrombozytopenie mit Gefahr von Blutungen (Lunge, Schleimhäute, Blase, Darm). Die konditionierungsassoziierte Mukositis, die immunsuppressive Therapie, und gegebenenfalls eine in dieser Phase auftretende akute GvHD erhöhen das Infektionsrisiko nochmals [31, 36].

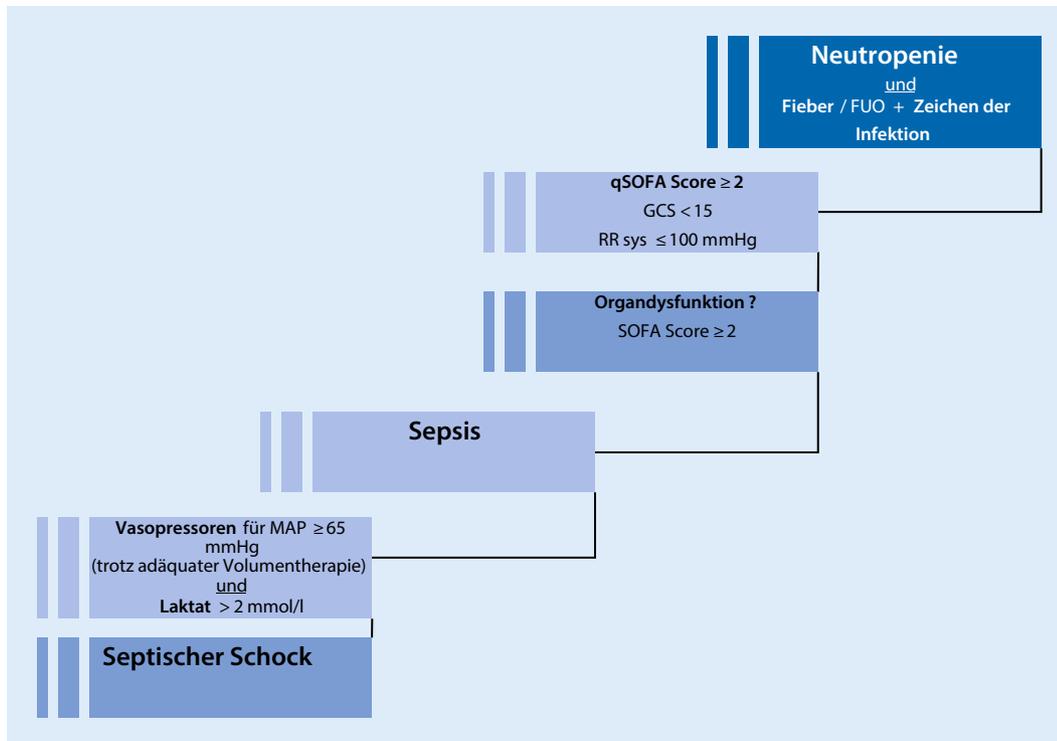
### Späte Rekonstitutionsphase

Im weiteren Verlauf ist die unzureichende zelluläre und humorale Immunrekonsti-

tution verantwortlich für eine Vielzahl viraler Komplikationen (z. B. Herpes Zoster, CMV, EBV; [17]).

» Die infektiologischen Komplikationen konnten in den letzten Jahren deutlich reduziert werden

Eine ggf. aufgetretene chronische GvHD mit fortgesetzter immunsuppressiver Therapie aggraviert das Infektionsrisiko [8, 41]. Durch den Einsatz spezieller Transplantationsprotokolle (u. a. In-vivo- statt In-vitro-T-Zell-Depletion) konnten in den letzten Jahren die infektiologischen Komplikationen deutlich reduziert werden [24, 41].



**Abb. 2** ◀ Definition der Sepsis und des septischen Schocks. *FUO* „fever of unknown origin“, *qSOFA* „quick sepsis-related organ failure assessment“, *GCS* „Glasgow coma scale“, *MAP* mittlerer arterieller Druck, *RR* Blutdruck nach Riva-Rocci. (Modifiziert nach: Leitlinie „Management der Sepsis bei neutropenischen Patienten“ der Arbeitsgemeinschaft Infektionen der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie bzw. der Arbeitsgemeinschaft Infektionen in der Hämatologie und Onkologie [18])

Weiterhin konnten durch ein regelmäßiges infektiologisches Monitoring mittels PCR insgesamt Virusreaktivierungen frühzeitig festgestellt werden, wodurch eine zeitnahe präemptive Therapie ermöglicht wird. Hierzu gehören eine Reduktion der immunsuppressiven Therapie, der Einsatz von antiviralen Substanzen (z. B. Ganciclovir und Cidofovir) sowie zielgerichtete Therapien (z. B. Rituximab) und die adoptive Immuntherapie (z. B. virusspezifische T-Zellen; [24, 41]). Dadurch konnte das Auftreten von manifesten Viruserkrankungen, wie z. B. die CMV-Erkrankung und das EBV-assoziierte Transplantationslymphom (PTLD) deutlich reduziert werden.

## Gründe der Intensivpflichtigkeit

### Respiratorische Insuffizienz

Eine respiratorische Insuffizienz ist mit 66–75 % der häufigste Grund einer Intensivpflichtigkeit bei allogenen blutstammzelltransplantierten Patienten [5, 30]. Häufig ist es allerdings schwierig, die exakte Ursache der respiratorischen Insuffizienz zu definieren, da bei Patienten nach HSZT zumeist ein ätiologisches Mischbild vorliegt. So leiden viele dieser

Patienten an bakteriellen, viralen oder pilzbedingten Pneumonien, die zusammen mit immunologischen Komplikationen (Engraftment-Syndrom, Bronchiolitis obliterans, „transfusion-related acute lung injury“ [TRALI], idiopathisches Pneumoniesyndrom etc.), Blutungen (diffuse alveoläre Hämorrhagie, angioinvasive Mykosen, Thrombozytopenie etc.) oder einem Lungenödem (Niereninsuffizienz, Herzinsuffizienz, toxisch) auftreten können [44]. Ein klassisches „acute respiratory distress syndrome“ (ARDS) liegt, basierend auf neueren Studien, bei 16 % aller Patienten im ersten Jahr nach Transplantation vor, wobei drei Viertel dieser Patienten definitionsgemäß ein schweres ARDS aufweisen [45].

### Sepsis

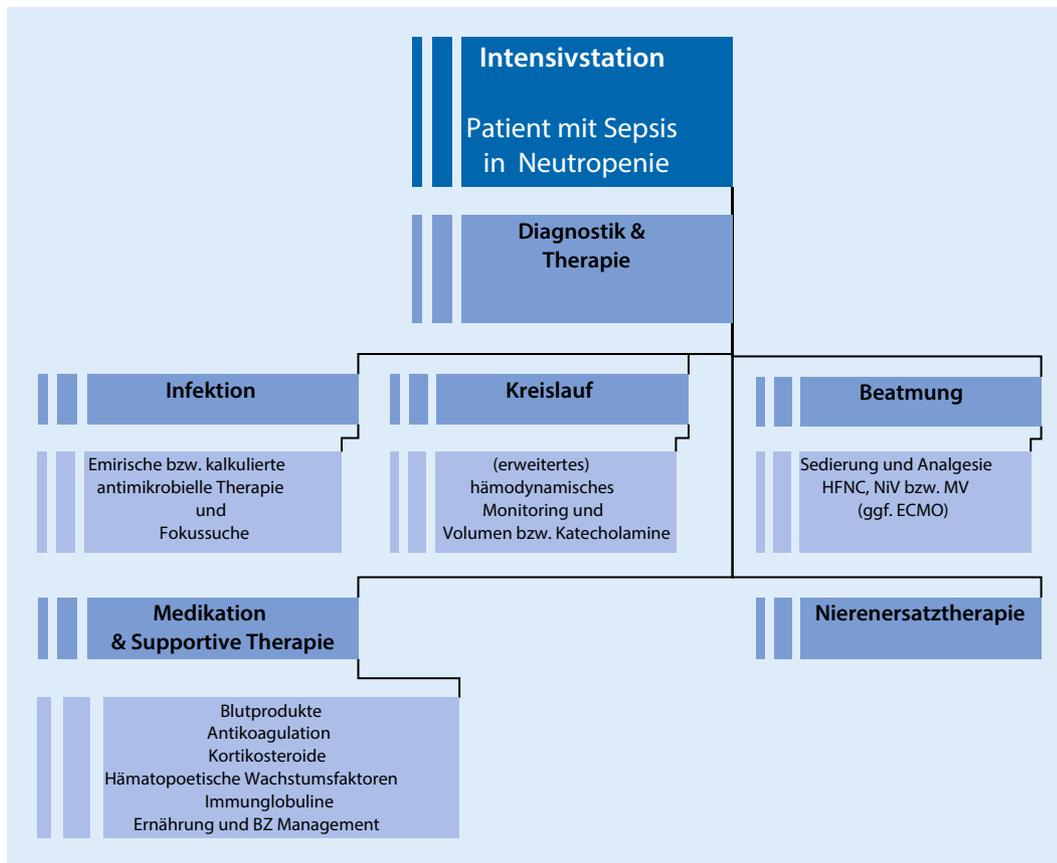
Sepsis und septischer Schock gehören zu den führenden Todesursachen bei Patienten mit chemotherapieinduzierter Neutropenie. Entscheidend sind die Wahrnehmung der charakteristischen Symptome und rasches Handeln. Das optimale Management kann sich bei neutropenischen und nichtneutropenischen Patienten unterscheiden. Mit etwa

30 % ist die Diagnose einer Sepsis der zweithäufigste Grund der Intensivpflichtigkeit allogenen blutstammzelltransplantierten Patienten [14, 23]. Neueren Studien zufolge liegt eine hämodynamische Instabilität bei 12–75 % der Patienten vor, dabei gelingt in 50 % der Fälle ein Keimnachweis [30]. Bis zu 80 % aller Patienten mit hämatologischen Systemerkrankungen entwickeln eine febrile Neutropenie [1].

### » Bei Patienten mit ZVK ist das Fieber in Neutropenie häufig katheterassoziiert

Bei Patienten mit zentralen Venenkathetern (ZVK) ist das Fieber in Neutropenie häufig katheterassoziiert. Die Inzidenz beträgt etwa 10–20/1000 Tage in der Neutropenie [5]. Ein ebenso häufiger Grund einer Bakteriämie oder Sepsis ist die Translokation von Darmbakterien wie beispielsweise von vancomycinresistenten Enterokokken (VRE) bei bis zu 40 % aller kolonisierten Patienten [7].

Die formale Definition einer Sepsis ist Gegenstand intensiver Diskussionen. Die Autoren schlagen die Orientierung an den Kriterien der internationalen Kon-



**Abb. 3** ◀ Therapie der Sepsis und des septischen Schocks. BZ Blutzucker, ECMO extrakorporale Membranoxygenierung, HFNC „high-flow nasal cannula“, NIV nichtinvasive Beatmung, MV mechanische Ventilation. (Modifiziert nach: Leitlinie „Management der Sepsis bei neutropenischen Patienten“ der Arbeitsgemeinschaft Infektionen der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie bzw. der Arbeitsgemeinschaft Infektionen in der Hämatologie und Onkologie [18])

sensuskonferenz aus dem Jahr 2016 vor ([35]; ▣ **Abb. 2**).

## Scoringsysteme

Aufgrund der Komplexität, hohen Morbidität und Mortalität dieses hämatologischen Patientenkollektivs bei intensivmedizinischer Behandlung, ist der Wunsch nach einem Scoringssystem zur Einschätzung der Prognose dieser Patienten verständlich. In einer großen, retrospektiven Analyse untersuchte die Kölner Arbeitsgruppe um Böll et al., inwieweit klassische intensivmedizinische Scoringssysteme für ein hämatologisches Patientenkollektiv geeignet sind. Basierend auf den Definitionen der jüngsten Konsensuskonferenz zur Sepsis (Sepsis-3) wurden in einer multizentrischen retrospektiven Studie die Daten von 450 erwachsenen Patienten mit hämatologischen Systemerkrankungen analysiert [26, 35]. Ziel der Arbeit war es, verschiedene Scores hinsichtlich der Erfassung einer Sepsis, der Krankenhausmortalität sowie der Validität der

Tests bei intensivpflichtigen und Normalstationspatienten zu evaluieren. Als ein Hauptergebnis zeigte sich, dass ein Anstieg im Sepsis-related-organ-failure-assessment(SOFA)-Score  $\geq 2$  hinsichtlich der Diagnose einer Sepsis und der Krankenhaussterblichkeit, insbesondere bei Patienten auf der ITS, exakter und prognostisch genauer abschnitt als die Kriterien für ein systemisches inflammatorisches Responsesyndrom (SIRS) und der „quick“ (q)SOFA-Score [26].

## Diagnostische und therapeutische Strategie

Als häufigste Ursache der Intensivpflichtigkeit steht die akute respiratorische Insuffizienz zweifelsfrei im Fokus einer raschen diagnostischen Abklärung. Azoulay et al. benennen in einem standardisierten Vorgehen, der sog. DIRECT-Strategie, 6 Faktoren, die es bei der Ursachenfindung zu berücksichtigen gilt:

- Intervall zwischen HSZT und aktuellem Problem,
- Art der Immunsuppression,

- radiologischer Befund,
- klinische Erfahrung,
- klinischer Befund und
- morphologischer Befund in der Computertomographie [4].

Ätiologisch kann die akute respiratorische Insuffizienz grob in infektiöse (~65%) und nichtinfektiöse (~35%) Ursachen eingeteilt werden [4, 10, 30]. Eine Schwierigkeit bei diesem hochkomplexen Patientenkollektiv besteht aber sicherlich darin, dass die Ursachen des Organversagens häufig multifaktoriell bedingt sind und nicht ohne weiteres auf eine einzelne Ursache zurückgeführt werden können.

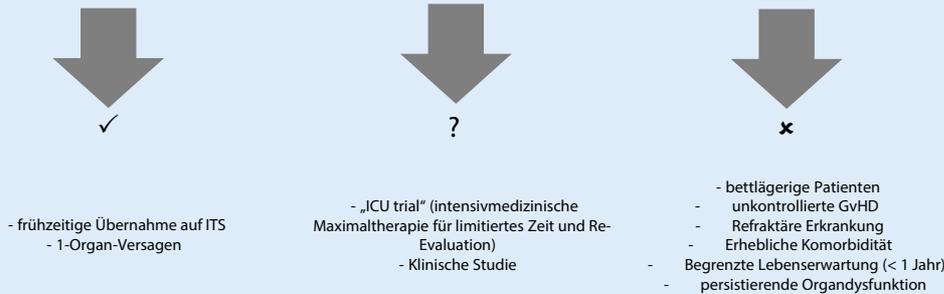
» Die Immunsuppression kann nicht ohne weiteres reduziert werden

Allogen blutstammzelltransplantierte Patienten werden intensiv immunsuppressiv behandelt. Daher ist eine breite empirische antimikrobielle Therapie bei Fieber und/oder steigenden Ent-

## Profitiert der Patient von der Intensivstation?

### Evaluation:

- Anamnese und hämatologischer Verlauf
- Patientenwunsch, Patientenverfügung, Vorsorgevollmacht
- vermutliche Diagnose des aktuellen klinischen Problems
- Anzahl der Organfunktionsstörungen und prognostische Faktoren



**Abb. 4** ◀ Entscheidungsfindungsprozess zur Aufnahme auf die Intensivstation (ITS). GvHD Graft-versus-Host-Erkrankung, ICU „intensive care unit“. (Modifiziert nach [30])

zündungszeichen zwingend notwendig. Lange Phasen der Neutropenie, eine akute GvHD und deren Therapie, u. a. die Eskalation der Immunsuppression mit Verwendung von Kortikosteroiden, machen zudem invasive Pilzinfektionen wahrscheinlich [2, 33]. Die Immunsuppression selbst muss wiederum an Faktoren wie Art der Transplantation, Art des Transplantats, Grunderkrankung, GvHD etc. angepasst werden und kann je nach klinischer Situation auch wenn aus infektiologischer Sicht wünschenswert nicht ohne weiteres reduziert oder gar abgesetzt werden. Hier ist eine enge Zusammenarbeit zwischen Hämatologie und Intensivmedizin notwendig. Nichtinfektiöse Ursachen werden nach dem Ausschluss infektiologischer Ursachen diagnostiziert. Häufige Gründe der respiratorischen Insuffizienz sind dabei ein renales, kardiales oder toxisches Lungenödem, Therapietoxizität, Blutungen, immunologische Prozesse, wie Engraftment-Syndrom, GvHD, und Langzeit-HSZT-Komplikationen wie u. a. Bronchiolitis obliterans oder transplantationsassoziierte mikroangiopathische Veränderungen. Hier kann der zeitliche Verlauf, wie er in [Abb. 1](#) dargestellt ist, diagnostisch weiterhelfen.

Die Therapie bei Sepsis in Neutropenie ist komplex und kann hier nicht dezidiert dargestellt werden ([18]; [Abb. 3](#)). Wichtig ist aber: Es gibt keine Evidenz, dass septische neutropenische Patienten anders als septische nichtneutropenische Patienten behandelt werden sollen [27]. Eine empirische antimikrobielle Behandlung mit einem Breitspektrumantibiotikum muss bei septischen Patienten in der Neutropenie unverzüglich begonnen werden. Bei hypotensiven Patienten ist der unverzügliche Beginn innerhalb der ersten Stunde klar mit einem Überlebensvorteil assoziiert. Jede Stunde Verzögerung bedeutet eine Verringerung der Überlebenschance um 7,6% [19].

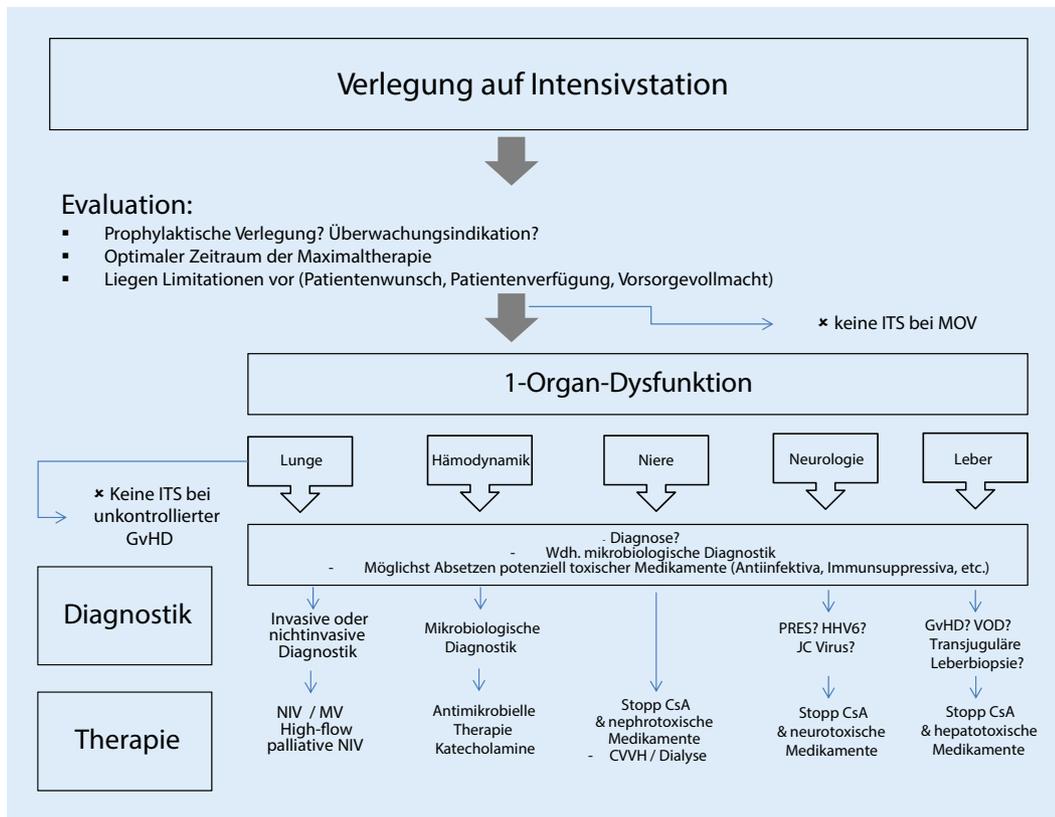
### Outcome

In den letzten Jahren wurden Fortschritte hinsichtlich der Überlebenszeit hämatologischer Patienten auf der ITS gemacht [30]. So berichtet Azoulay et al. über 1011, davon 14% allogene blutstammzelltransplantierte, kritisch kranke Patienten, die intensivpflichtig waren. Die Krankenhaussterblichkeit der Gesamtkohorte, die Sterblichkeit an Tag 90 und nach einem Jahr betrug 39%, 48% und 57% [5]. Hierbei ist besonders zu berücksichtigen,

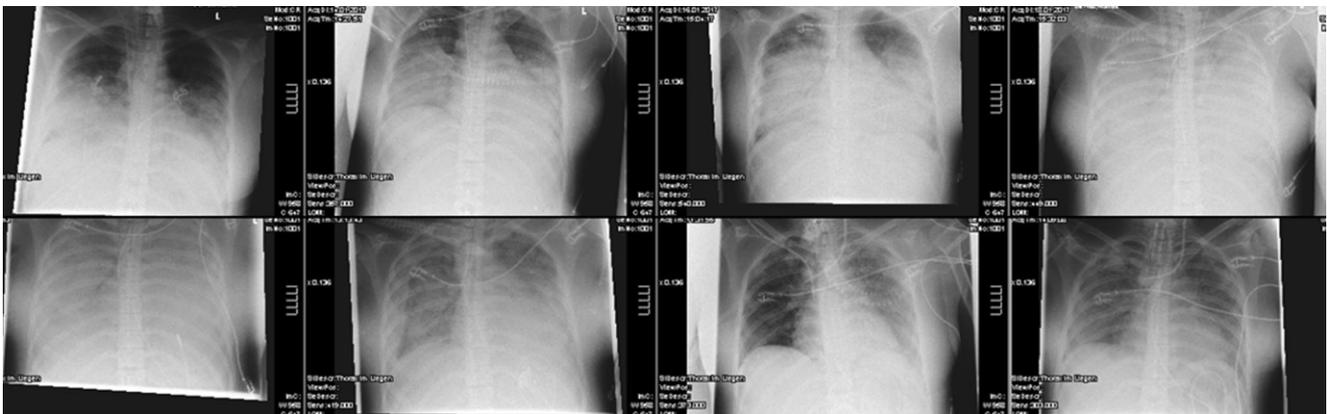
dass die meisten Patienten ein 2-Organ-Versagen entwickelten und 75% der Patienten mechanisch beatmet waren sowie Katecholamine und eine Nierenersatztherapie benötigten. Auch wenn der allogene blutstammzelltransplantierte Patient eine intensivmedizinische Herausforderung bleibt, rechtfertigen die Fortschritte in der Hämatologie, der Intensivmedizin, der Infektiologie, der verbesserten supportiven Maßnahmen und zuletzt auch die jüngeren klinischen Ergebnisse unter bestimmten Bedingungen eine Intensivtherapie. Hierauf wird im folgenden Abschnitt noch näher eingegangen.

### Entscheidungsfindungsprozess

Die Entscheidung zur Verlegung auf die ITS bei Allo-HSZT-Patienten (Entscheidungsfindungsprozess, „decision-making process“) kann schwer sein, Leit- oder Richtlinien gibt es nicht. Werden solche Patienten auf die ITS verlegt, benötigen sie ein hohes Maß an Ressourcen und verlangen großen Einsatz des ITS-Teams und der betreuenden Hämatologen. Eine universell gültige Triageempfehlung ist praktisch nicht möglich, sodass jeder einzelne Fall individuell



**Abb. 5** ◀ Diagnostische- und therapeutische Strategie auf der Intensivstation. *ITS* Intensivstation, *MOV* Multiorganversagen, *GvHD* Graft-versus-Host-Erkrankung, *HHV6* humanes Herpesvirus Typ 6, *JC* John Cunningham, *PRES* posteriore reversibles Enzephalopathiesyndrom, *VOD* „veno-occlusive disease“, *NIV* nichtinvasive Ventilation/Beatmung, *MV* mechanische Ventilation/Beatmung, *CsA* Cyclosporin A, *CVVH* kontinuierliche venovenöse Hämofiltration. (Modifiziert nach [30])



**Abb. 6** ▲ „Acute respiratory distress syndrome“ bei akuter myeloischer Leukämie, Zustand nach allogener Stammzelltransplantation, Verlauf unter venovenöser extrakorporaler Membranoxygenierung

entschieden werden muss. Hierbei muss neben dem unmittelbaren Patientenwillen, dessen Patientenverfügung oder dem Willen des Vorsorgeberechtigten auch eine enge Absprache von Hämatologie und Intensivmedizin erfolgen [39].

Eine grobe Einschätzung kann anhand der beiden folgenden Kriterien getroffen werden [30]:

- ITS-Verlegung und Maximal-/ nichtlimitierte Intensivtherapie erscheint allgemein akzeptiert, sicher

und sinnvoll bei Patienten, die bei klinischer Verschlechterung früh im Verlauf des zugrunde liegenden klinischen Problems und bei isoliertem 1-Organ-Versagen, unabhängig von Erkrankungs- bzw. Transplantationscharakteristika, aufgenommen werden [20, 25].

- In klinischen Situationen, die trotz Maximaltherapie bekanntermaßen mit einer nahezu 100%igen Mortalität assoziiert sind, sollte auf eine

Intensivtherapie verzichtet werden. Hierzu zählen bereits längerfristige bettlägerige Patienten, Patienten mit unkontrollierter schwerer GvHD, schweren Komorbiditäten und unkontrollierter bzw. refraktärer Grunderkrankung sowie Patienten im Multiorganversagen (MOV), die erst verzögert bzw. spät im Verlauf einer intensivmedizinischen Behandlung zugeführt werden [6].

Zwischen diesen beiden Gruppen existiert zweifelsfrei eine Grauzone, ein klarer „Cut-off“-Wert hinsichtlich der prognostizierten Lebenserwartung kann sicher nicht definiert werden. Ein Ansatz besteht darin, bei solchen Patienten einen zeitlich befristeten Versuch der intensivmedizinischen Therapie zu unternehmen und in zeitlich befristeten Intervallen die Effektivität der Maßnahmen zu evaluieren („ICU trial“; [3, 32]).

Die **Abb. 4 und 5** fassen dies zusammen [30].

## Spezielle Situationen

### Gefäßpunktionen

Aufgrund einer meist gravierenden Thrombozytopenie mit Werten  $< 10 \text{ G/l}$  und dem damit verbundenen deutlich erhöhten Blutungs- und Komplikationsrisiko bei Fehlpunktionen sollte die Anlage von zentralvenösen Zugängen (ZVK und Shaldon-Katheter) und von arteriellen Kathetern (v. a. in der Leiste) unter Transfusion von Thrombozytenkonzentraten und sonographiegestützt erfolgen. Dies wird auch von den Fachgesellschaften entsprechend empfohlen [15].

### Tracheotomie

Im Fall einer Langzeitbeatmung kann eine Tracheotomie nach gängigen Empfehlungen erfolgen. Daten zur Thrombozytopenie und zu antikoagulierten und plättcheninhibierten Patienten zeigen, dass nach sorgfältiger Evaluation (z. B. Sonographie des Halses) eine perkutane Dilatationstracheotomie nach Ciaglia sicher durchführbar ist [12, 21].

### Lungenunterstützung (ECMO)

Zweifelsfrei versucht man bei einem häufig sehr jungen Patientenkollektiv, alle Möglichkeiten der modernen Intensivmedizin auszuschöpfen. Die Erfahrungen einer Lungenunterstützung mittels venovenöser (vv) extrakorporaler Membranoxygenierung (ECMO) sind bei knochenmarktransplantierten Patienten insgesamt gering. Wohlfarth et al. analysierte in einer multizentrischen

retrospektiven Analyse 37 Patienten, die im Median 146 Tage nach allogener Transplantation („range“ 27–321 Tage) mit ECMO behandelt wurden. Die Ursache des ARDS war bei 81% eine Pneumonie. Insgesamt überlebten 7 Patienten (19%) bis zur Entlassung aus dem Krankenhaus, jedoch zeigte sich, dass die Überlebenschance derer, die vor Tag 240 eine ECMO-Therapie erhielten ( $n = 24$ ) sehr schlecht war, hier überlebte lediglich 1 Patient (4%), im Vergleich zu denjenigen Patienten, die später im Verlauf behandelt wurden. Hier überlebten 6 von 13 Patienten (46%;  $p < 0,01$ ). Auch muss darauf hingewiesen werden, dass bei dem hämatologischen Patientenkollektiv Blutungskomplikationen häufig waren (38%), die in 6 Fällen (16%) einen letalen Ausgang hatten [38, 43].

### » Die vvECMO bleibt bei SZT-Patienten eine individuelle Einzelfallentscheidung

Somit bleibt die Lungenunterstützung mittels vvECMO bei SZT-Patienten eine individuelle Einzelfallentscheidung, die nach sorgfältiger Evaluation und dem Fehlen von hämatologischen Limitationen zugunsten des Patienten getroffen werden kann. Ein Beispiel eines erfolgreichen Einsatzes einer vvECMO bei einer 24-jährigen Patientin mit ARDS, Tag +7 nach allogener SZT bei akuter myeloischer Leukämie zeigt die **Abb. 6**.

### Fazit für die Praxis

- Die Überlebenswahrscheinlichkeit intensivpflichtiger, blutstammzell-transplantierten Patienten hat sich über die Zeit erhöht.
- Bis auf diejenigen Patienten, die mit einer therapierefraktären Graft-versus-Host-Erkrankung unter intensiver Immunsuppression beatmungspflichtig werden, gibt es für alle anderen Patienten Fortschritte und Erfolge in der Intensivtherapie, die sich in einer Verringerung der Mortalitätsraten widerspiegeln.

- Die Zusammenarbeit von Hämatologie und Intensivmedizin ist in der Intensivtherapie zwingend erforderlich.

### Korrespondenzadresse

#### Prof. Dr. H. J. Stemmler

Medizinische Klinik und Poliklinik III, Hämatologie und Onkologie, Klinikum der Ludwig-Maximilians-Universität München Marchioninistr. 15, 81377 München, Deutschland  
joachim.stemmler@med.uni-muenchen.de

### Einhaltung ethischer Richtlinien

**Interessenkonflikt.** S.-S. Stecher, H. J. Stemmler, J. Tischer, M. von Bergwelt-Baildon, T. Liebrechts und A. Fraccaro geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Für diesen Beitrag wurden von den Autoren keine Studien an Menschen oder Tieren durchgeführt. Für die aufgeführten Studien gelten die jeweils dort angegebenen ethischen Richtlinien.

### Literatur

1. Aarts MJ, Peters FP, Mandigers CM et al (2013) Primary granulocyte colony-stimulating factor prophylaxis during the first two cycles only or throughout all chemotherapy cycles in patients with breast cancer at risk for febrile neutropenia. *J Clin Oncol* 31:4290–4296
2. Arendrup MC, Bille J, Danaoui E et al (2012) ECIL-3 classical diagnostic procedures for the diagnosis of invasive fungal diseases in patients with leukaemia. *Bone Marrow Transplant* 47:1030–1045
3. Azoulay E, Afessa B (2006) The intensive care support of patients with malignancy: do everything that can be done. *Intensive Care Med* 32:3–5
4. Azoulay E, Schlemmer B (2006) Diagnostic strategy in cancer patients with acute respiratory failure. *Intensive Care Med* 32:808–822
5. Azoulay E, Mokart D, Pene F et al (2013) Outcomes of critically ill patients with hematologic malignancies: prospective multicenter data from France and Belgium—a groupe de recherche respiratoire en réanimation onco-hématologique study. *J Clin Oncol* 31:2810–2818
6. Bayraktar UD, Shpall EJ, Liu P et al (2013) Hematopoietic cell transplantation-specific comorbidity index predicts inpatient mortality and survival in patients who received allogeneic transplantation admitted to the intensive care unit. *J Clin Oncol* 31:4207–4214
7. Bossaer JB, Hall PD, Garrett-Mayer E (2010) Incidence of vancomycin-resistant enterococci (VRE) infection in high-risk febrile neutropenic patients colonized with VRE. *Support Care Cancer* 19:231–237
8. Boyiadzis M, Arora M, Klein JP et al (2015) Impact of chronic graft-versus-host disease on late relapse and survival on 7,489 patients after myeloablative

- allogeneic hematopoietic cell transplantation for leukemia. *Clin Cancer Res* 21:2020–2028
9. Charlson ME, Pompei P, Ales KL et al (1987) A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis* 40:373–383
  10. Depuydt P, Kerre T, Noens L et al (2011) Outcome in critically ill patients with allogeneic BM or peripheral haematopoietic SCT: a single-centre experience. *Bone Marrow Transplant* 46:1186–1191
  11. Fraccaroli A, Prevalsek D, Fritsch S et al (2018) Sequential HLA-haploidentical transplantation utilizing post-transplantation cyclophosphamide for GvHD prophylaxis in high-risk and relapsed/refractory AML/MDS. *Am J Hematol* 93:1524–1531
  12. Gordin A, Netzer A, Joachims HZ et al (2005) Percutaneous tracheotomy in bone marrow transplant patients with severe thrombocytopenia. *Otolaryngol Head Neck Surg* 133:377–380
  13. Heinicke T, Labopin M, Schmid C et al (2018) Reduced relapse incidence with FLAMSA-RIC compared with busulfan/fludarabine for acute myelogenous leukemia patients in first or second complete remission: a study from the acute leukemia working party of the European society for blood and marrow transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 24:2224–2232
  14. Jackson SR, Tweeddale MG, Barnett MJ et al (1998) Admission of bone marrow transplant recipients to the intensive care unit: outcome, survival and prognostic factors. *Bone Marrow Transplant* 21:697–704
  15. Jenssen C, Brkljacic B, Hocke M et al (2016) EFSUMB guidelines on interventional ultrasound (INVUS), part VI—ultrasound-guided vascular interventions. *Ultraschall Med* 37:473–476
  16. Khoury HJ, Wang T, Hemmer MT et al (2017) Improved survival after acute graft-versus-host disease diagnosis in the modern era. *Haematologica* 102:958–966
  17. Kiehl MG, Kraut L, Schwerdtfeger R et al (2004) Outcome of allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation in adult patients with acute lymphoblastic leukemia: no difference in related compared with unrelated transplant in first complete remission. *J Clin Oncol* 22:2816–2825
  18. Kochanek M, Schalk E, von Bergwelt-Baildon M et al (2019) Management of sepsis in neutropenic cancer patients: 2018 guidelines from the infectious diseases working party (AGIHO) and intensive care working party (iCHOP) of the German society of hematology and medical oncology (DGHO). *Ann Hematol* 98:1051–1069
  19. Legrand M, Max A, Peigne V et al (2012) Survival in neutropenic patients with severe sepsis or septic shock. *Crit Care Med* 40:43–49
  20. Lengline E, Chevret S, Moreau AS et al (2015) Changes in intensive care for allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipients. *Bone Marrow Transplant* 50:840–845
  21. Lusebrink E, Stark K, Bertlich M et al (2019) Safety of percutaneous dilatational tracheotomy in patients on dual antiplatelet therapy and anticoagulation. *Crit Care Explor* 1:e50
  22. Majhail NS, Mau LW, Chitphakdithai P et al (2020) Transplant center characteristics and survival after allogeneic hematopoietic cell transplantation in adults. *Bone Marrow Transplant* 55:906–917
  23. Mayer S, Pastores SM, Riedel E et al (2017) Short- and long-term outcomes of adult allogeneic hematopoietic stem cell transplant patients admitted to the intensive care unit in the pretransplant period. *Leuk Lymphoma* 58:382–390
  24. Moosmann A, Bigalke I, Tischer J et al (2010) Effective and long-term control of EBV PTLD after transfer of peptide-selected T cells. *Blood* 115:2960–2970
  25. Pene F, Aubron C, Azoulay E et al (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
  26. Probst L, Schalk E, Liebrechts T et al (2019) Prognostic accuracy of SOFA, qSOFA and SIRS criteria in hematological cancer patients: a retrospective multicenter study. *J Intensive Care* 7:41
  27. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W et al (2017) Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock: 2016. *Intensive Care Med* 43:304–377
  28. Rowe JM, Ciobanu N, Ascensao J et al (1994) Recommended guidelines for the management of autologous and allogeneic bone marrow transplantation. A report from the eastern cooperative oncology group (ECOG). *Ann Intern Med* 120:143–158
  29. Rubenfeld GD, Crawford SW (1996) Withdrawing life support from mechanically ventilated recipients of bone marrow transplants: a case for evidence-based guidelines. *Ann Intern Med* 125:625–633
  30. Saillard C, Blaise D, Mokart D (2016) Critically ill allogeneic hematopoietic stem cell transplantation patients in the intensive care unit: reappraisal of actual prognosis. *Bone Marrow Transplant* 51:1050–1061
  31. Saria MG, Gosselin-Acomb TK (2007) Hematopoietic stem cell transplantation: implications for critical care nurses. *Clin J Oncol Nurs* 11:53–63
  32. Schellongowski P, Kiehl M, Kochanek M et al (2016) Intensive care for cancer patients: an interdisciplinary challenge for cancer specialists and intensive care physicians. *Memo* 9:39–44
  33. Schnell D, Legoff J, Mariotte E et al (2012) Molecular detection of respiratory viruses in immunocompromised ICU patients: incidence and meaning. *Respir Med* 106:1184–1191
  34. Simon N, Coiteux V, Bruno B et al (2017) Dose adaptation of the drugs used for hematopoietic stem-cell transplantation in patients with comorbidity: obesity, chronic renal disease or hepatopathy: guidelines from the francophone society of bone marrow transplantation and cellular therapy (SFGM-TC). *Bull Cancer* 104:S99–S105
  35. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW et al (2016) The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (sepsis-3). *JAMA* 315:801–810
  36. Soubani AO, Miller KB, Hassoun PM (1996) Pulmonary complications of bone marrow transplantation. *Chest* 109:1066–1077
  37. Soubani AO, Kseibi E, Bander JJ et al (2004) Outcome and prognostic factors of hematopoietic stem cell transplantation recipients admitted to a medical ICU. *Chest* 126:1604–1611
  38. Stecher SS, Beyer G, Goni E et al (2018) Extracorporeal membrane oxygenation in predominantly Leuco- and thrombocytopenic haematologic/oncologic patients with acute respiratory distress syndrome—a single-centre experience. *Oncol Res Treat* 41:539–543
  39. Thiery G, Azoulay E, Darmon M et al (2005) Outcome of cancer patients considered for intensive care unit admission: a hospital-wide prospective study. *J Clin Oncol* 23:4406–4413
  40. Tischer J, Stemmler HJ, Engel N et al (2013) Feasibility of clofarabine cyto-reduction follo-
  - wed by haploidentical hematopoietic stem cell transplantation in patients with relapsed or refractory advanced acute leukemia. *Ann Hematol* 92:1379–1388
  41. Tischer J, Engel N, Fritsch S et al (2015) Virus infection in HLA-haploidentical hematopoietic stem cell transplantation: incidence in the context of immune recovery in two different transplantation settings. *Ann Hematol* 94:1677–1688
  42. Townsend WM, Holroyd A, Pearce R et al (2013) Improved intensive care unit survival for critically ill allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipients following reduced intensity conditioning. *Br J Haematol* 161:578–586
  43. Wohlfarth P, Beutel G, Lebiez P et al (2017) Characteristics and outcome of patients after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation treated with extracorporeal membrane oxygenation for acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med* 45:e500–e507
  44. Wohlfarth P, Turki AT, Steinmann J et al (2018) Microbiologic diagnostic workup of acute respiratory failure with pulmonary infiltrates after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: findings in the era of molecular- and biomarker-based assays. *Biol Blood Marrow Transplant* 24:1707–1714
  45. Yadav H, Nolan ME, Bohman JK et al (2016) Epidemiology of acute respiratory distress syndrome following hematopoietic stem cell transplantation. *Crit Care Med* 44:1082–1090