

Autologe Transplantation peripherer Blutstammzellen

Weniger Komplikationen und Todesfälle nach ABSCT durch Supportivtherapie

STEFAN SCHMITT UND HARTMUT GOLDSCHMIDT

Die autologe Transplantation von hämatopoetischen peripheren Blutstammzellen (ABSCT) nach Hochdosistherapie (HDT) ist ein etabliertes Verfahren zur Behandlung von hämatologischen und onkologischen Erkrankungen. Durch die Weiterentwicklung der Supportivtherapie konnten sowohl die Komplikationen der ABSCT als auch die Letalität der Patienten gesenkt werden.



Fortschritte in der Supportivtherapie bei der HDT und ABSCT haben das therapeutische Fenster onkologischer Therapien erweitert.

© Marcus Lindström / iStockphoto.com

Die autologe Transplantation von hämatopoetischen peripheren Blutstammzellen (ABSCT) nach einer Hochdosistherapie (HDT) ist ein etabliertes Verfahren zur Behandlung hämatologischer, onkologischer und, in einem experimentellen Feld, auch immunologisch bedingter Erkrankungen. Beim Multiplen Myelom etwa ist die ABSCT für Patienten unter 65 Jahren heutzutage Standardbehandlung. Insgesamt wurden im Jahr 2009 in Deutschland 2.594 autologe Ersttransplantationen mit Blutstammzellen realisiert. Die Zahl der Erst-ABSCT hat seit 1998 deutlich zugenommen (Grafik 1).

Mit einer therapieassoziierten Mortalitätsrate von unter 5 % ist die ABSCT nach HDT mittlerweile eine relativ sichere Behandlungsmodalität. Dies ist vor allem den Fortschritten in der Supportivtherapie zu verdanken. Neben der eigentlichen intensivierten, antineoplastischen

Behandlung im Rahmen einer ABSCT ist daher bei der Planung, Durchführung und Nachbetreuung dieser Patienten eine adäquate Supportivbehandlung unabdingbar.

Die Supportivbehandlung umfasst im wesentlichen drei wichtige Teilbereiche:

- die Prophylaxe und Therapie von Nausea und Emesis,
- optimierte Transfusionsstrategien
- sowie die Prophylaxe und Therapie von Infektionen.

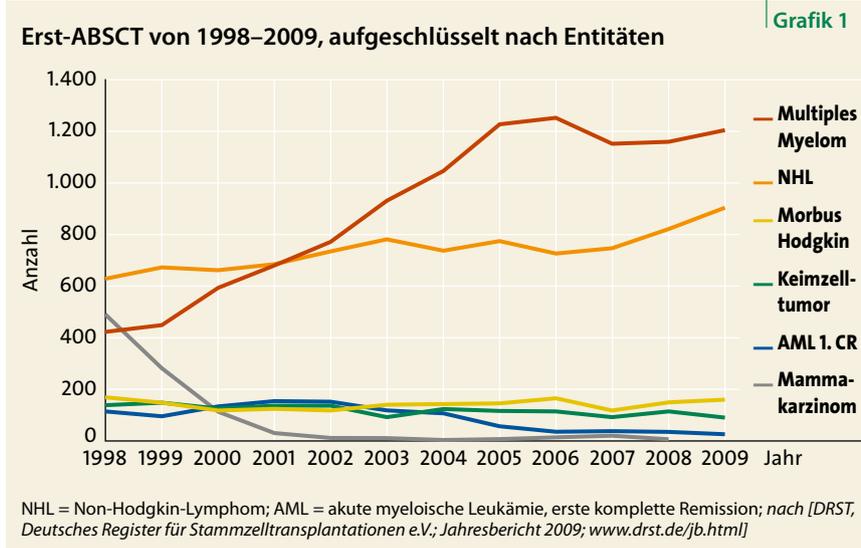
Ziel ist auch, die Lebensqualität des Patienten während der Phase der HDT plus ABSCT zu verbessern und die Dauer des Krankenhausaufenthalts zu verkürzen.

Eine optimierte und individuell angepasste Supportivtherapie ist auch aus wirtschaftlicher Sicht sinnvoll. So werden in Nordamerika aufgrund einer verbesserten Supportivbehandlung mittlerweile an vielen großen Transplantationszentren die HDT plus ABSCT ambulant

durchgeführt. Eine modifizierte bzw. dosisreduzierte HDT mit einer optimalen Transplantataufbereitung könnte in den kommenden Jahren das Alter für eine ABSCT-Eignung erhöhen, sodass auch Patienten, die älter als 70 Jahre sind, potenziell für diese Behandlung infrage kommen.

Management von Nausea und Emesis

Für das Auftreten von Anorexie, Nausea und Emesis, die auch als ANE-Syndrom zusammengefasst werden, gibt es verschiedene Ursachen (Tab. 1). An erster Stelle stehen dabei onkologische Behandlungen wie Strahlen- oder Chemotherapie inklusive HDT plus ABSCT. Die Chemotherapie-induzierte Nausea und Emesis (CINE) lässt sich in drei Phasen gliedern: 1. in eine akute Phase bei Auftreten innerhalb der ersten 24 Stunden nach Chemotherapie-Beginn,



2. in eine verzögerte Form bei Auftreten der Symptomatik nach zwei bis fünf Tagen, sowie
3. in eine antizipatorische Form, die pathophysiologisch auf einem gebahnten Reflex beruht, der auf schlechte Erfahrungen mit vorausgegangener CINE zurückgeht.

Die akute CINE beruht vorwiegend auf einer Stimulation von 5-Hydroxytryptamin-3 (5-HT₃)-Rezeptoren nach der Serotonin-Freisetzung aus enterochromaffinen Dünndarmzellen. Dieser Mechanismus kann sich jedoch durchaus auch überlappen mit der Pathophysiologie der verzögerten CINE, wo es zu einer verstärkten Stimulation von Neurokinin-1 (NK1)-Rezeptoren durch die übermäßig im Zentralnervensystem freigesetzte Substanz P kommt.

Nach P.J. Hesketh [N Engl J Med.2008;358(23):2482–94] wird das Emetogenitätsrisiko, abhängig von der verwendeten Chemotherapie, differenziert in:

- minimales (< 10%),
- niedriges (10–30%),
- moderates (30–90%) und
- hohes emetogenes Risiko (> 90%).

Dies gilt auch für die Wahrscheinlichkeit von Übelkeit und Erbrechen im Rahmen einer HDT + ABSCT. Zu berücksichtigen sind in diesem Zusammenhang aber auch patientenspezifische Faktoren wie Geschlecht (das Risiko bei Frauen ist zwei bis drei mal höher als bei Männern), Alter (Risikoabnahme im Alter und besonders

hohe Inzidenz bei Kindern/Jugendlichen), Adipositas (erhöhtes Refluxrisiko und größeres Magenvolumen bei Adipositas begünstigen das ANE-Syndrom), Angst und Nikotinkonsum (erhöhen beide das Emetogenitätsrisiko über eine psychisch bedingte Triggerung bzw. ein erhöhtes Refluxrisiko), der Menstruationszyklus (hormonell bedingte vermehrte Übelkeit während der Menses) oder eine CINE-Anamnese im Sinne eines antizipatorischen Erbrechens.

Myeloablative Chemotherapien sind oft assoziiert mit Appetitlosigkeit, verzögerter Magenentleerung, Übelkeit und Erbrechen mit maximaler Ausprägung meist zehn bis 12 Tage nach der ABSCT. In milder Ausprägung können diese Symptome

noch drei bis sechs Wochen nach der Transplantation andauern [Wu D et al. Transplantation. 1998;66(10):1319–24]. Auch antizipatorische Übelkeit kann auftreten.

Die HDT, etwa mit Melphalan im Rahmen der ABSCT, hat mit Abstand die größte Bedeutung für die Entstehung dieser Symptome. Seltener Gründe für das Auftreten von Nausea und Emesis im Rahmen der HDT + ABSCT sind gastrointestinale bzw. systemische Infektionen (Rotavirus, Herpes simplex, Giardia lamblia, Kryptosporidien, Helicobacter pylori) oder nicht-infektiöse Ursachen wie Medikamentenunverträglichkeiten bzw. -nebenwirkungen, intestinale (Pseudo-)Obstruktion und Gastroparese, Urämie/Dialyse oder entzündliche Veränderungen wie akute Hepatitis, Pankreatitis oder Cholezystitis. Auch die parenterale Ernährung mit Fetten, Aminosäuren und/oder Glukose kann Appetitlosigkeit und Nausea induzieren, die auch nach Absetzen derselben noch einige Wochen persistieren kann [Charuhas PM et al. JPEN J Parenter Enteral Nutr. 1997;21(3):157–61].

Bei der Beurteilung, Überwachung und Kontrolle der CINE ist es wichtig, die Frequenz und Menge des Erbrochenen zu dokumentieren und mit der Nahrungs- und Flüssigkeitsaufnahme in Beziehung zu setzen. Dabei sollte auch die antiemetische Therapie regelmäßig überprüft werden.

Als effektive, **mäßig potente Antiemetika** gelten die motilitätsfördernden Subs-

Differentialdiagnose des ANE-Syndroms

Tab. 1

Therapeutische Ursachen	— Chemotherapie — Strahlentherapie
Organische Ursachen	— Gastrointestinaltrakt: Stenosierung Ileus Enteritis — ZNS: Ödem Metastasen
Metabolische Ursachen	— Urämie — Leberinsuffizienz
Sonstige Ursachen	— sensorische Irritationen — psychische Faktoren

ANE = Anorexie, Nausea, Emesis; aus [Schlimok G (Hrsg.). Uni-Med, Bremen 2004]

tanzen Metoclopramid, Domperidon oder niedrigdosiertes Erythromycin.

Unter den **hochpotenten Antiemetika** sind Serotonin-Rezeptor-Antagonisten (Setrone, 5-HT₃-Rezeptorantagonisten) sehr effektiv bei Übelkeit während der Konditionierungsphase, wobei diese Wirkung meist in der Folgezeit wieder nachlässt, was wahrscheinlich mit einem erhöhten Spiegel im peripheren Blut an Interleukin (IL)-2, IL-6 und Tumornekrosefaktor (TNF)-alpha in dieser späteren Phase zusammenhängt [Malone FR et al. Bone Marrow Transplant. 2007;40(8):765–72]. Die Setrone werden in der Regel oral eingenommen. Manche Präparate kann der Patient auf der Zunge zergehen lassen, was bei Dysphagie und Mukositis große Vorteile mit sich bringt. Aber es existieren auch Zubereitungen zur intravenösen Applikation für die Medikamente aus dieser Substanzklasse.

Weitere hochpotente Antiemetika sind der NK1-Rezeptor-Antagonist Aprepitant (in Deutschland zur Prävention von akuter und verzögerter Übelkeit und Erbrechen bei moderat- und hoch-emetogener Chemotherapie zugelassen) sowie Fosaprepitant (in Deutschland zur Prävention akuter und verzögerter CINE bei hoch-emetogener, auf Cisplatin basierender Chemotherapie sowie zur Prävention von Übelkeit und Erbrechen bei moderat-emetogener Chemotherapie bei Erwachsenen zugelassen). Beide Substanzen sollten entsprechend der MASCC (Multinational Association of Supportive Care and Cancer)/ESMO (European Society of Medical Oncology)-Leitlinien von 2009 an Tag 1 der Chemotherapie immer in Kombination mit einem Setron appliziert werden (vergl. www.mascc.com). Bereits 2006 hatte die ASCO (American Society of Clinical Oncology) Empfehlungen zum einfachen oder kombinierten Einsatz der bekannten Antiemetika bei Verabreichung chemotherapeutischer Substanzen festgelegt [Kris MG et al. J Clin Oncol. 2006;24(18):2932–47].

Generell gilt, dass eine **Nausea im Rahmen der HDT** leichter prophylaktisch als therapeutisch zu beherrschen ist. Zur Nausea-Prävention wurde in den ASCO-Guidelines von 2006 zuletzt, in Abhängigkeit des Emetogenitätsrisikos, eine Medikation mit Serotonin-Rezeptorantagonisten, Aprepitant und Dexamethason,

empfohlen, wobei viele Zentren den Einsatz eines Setrons oder eines NK-1-Rezeptor-Antagonisten stets vor der Applikation der Konditionierungsschemotherapie präferieren.

Zusammenfassend ergibt sich nach dem Update der Leitlinien 2010 von MASCC/ESMO folgendes Vorgehen bei einer HDT (www.onkosupport.de): Zur Prävention von akuter Übelkeit und Erbrechen sollte an den Tagen der HDT ein 5-HT₃-Rezeptorantagonist verabreicht werden und zwei bis drei Tage nach Ende der HDT eine Steroidprophylaxe erfolgen. Zur Prävention von verzögerter Übelkeit und Erbrechen sollten die Patienten ein Steroid erhalten, die zusätzliche Gabe von Aprepitant kann erwogen werden.

Nicht-medikamentöse Möglichkeiten zur Linderung von CINE sind die Aufnahme kühler Getränke, die Verteilung der Nahrung auf mehrere kleine Mahlzeiten, eine geringe Fettzufuhr und die Umstellung auf parenterale Ernährung inklusive ausreichender Flüssigkeitszufuhr. Bei antizipierter Übelkeit mit Erbrechen kann auch eine psychologische Intervention indiziert sein.

Bei persistierender Symptomatik trotz Ausschöpfung aller genannten Maßnahmen ist eine endoskopische Abklärung zu erwägen, um morphologische bzw. infektiöse oder entzündliche Ursachen auszuschließen.

Mukositisprophylaxe und -therapie

P. Stiff beschrieb schon 2001 [Bone Marrow Transplant. 2001;27 Suppl 2:S3–11], dass die Mundschleimhautreizung bzw. Mukositis, bedingt durch die HDT oder durch eine konditionierende Radiotherapie, aus der Patientenperspektive die am meisten belastende Toxizität ist, da sie bei ausgeprägter Form die Lebensqualität des Betroffenen erheblich einschränkt.

Eine Mukositis tritt bei etwa 80 % der Patienten im Rahmen einer HDT in mehr oder weniger starker Form auf, typischerweise ab dem fünften Tag nach Beginn der Konditionierung. Bei besonders ausgeprägter Symptomatik kann eine parenterale Opioid-Applikation notwendig werden [Wardley AM et al. Br J Haematol. 2000;110(2):292–9; Fanning SR et al. Br J Haematol. 2006;135(3):374–81; Blijlevens N et al. J Clin Oncol. 2008;26(9):1519–25]. Die maximale Ausprägung der Mukositis

findet man in der Regel sechs bis elf Tage nach der HDT. In den zwei darauffolgenden Wochen beginnt der Heilungsprozess.

Die Mukositis beruht auf einer direkten Schädigung von Basalzellen der Tunica mucosa, die Apoptose, Nekrose und Atrophie bis hin zu schwersten Ulzerationen zur Folge haben kann. Durch diese Veränderungen können Lokalinfektionen auftreten, die sekundär durch die Chemotherapie-induzierte Leukopenie potenziell zu septischen Bildern führen, was für die im Allgemeinen immunsupprimierten Patienten besonders gefährlich ist. Der Keratinozyten-Wachstumsfaktor sowie IL-11 können die Schwere der Mukositis reduzieren, da sie die Proliferation der Basalzellen anregen und das Ausmaß der Apoptose reduzieren.

Die Bedeutung der parenteralen Ernährung bei Mukositis im Rahmen der HDT wird kontrovers diskutiert [Charuhas PM et al. JPEN J Parenter Enteral Nutr. 1997;21(3):157–61], so dass derzeit individuell entschieden werden sollte, ob diese eingeleitet wird oder nicht. Die Befürworter einer parenteralen Ernährung postulieren ein verlängertes Gesamt- und krankheits-freies Überleben sowie eine verkürzte Zeit bis zum Auftreten eines Erkrankungsrezidivs durch diese, selbst bei Patienten ohne Mangelernährung.

Die Gegner dagegen argumentieren, dass eine parenterale Ernährung potenziell über das hierdurch erzeugte Sättigungsgefühl zu einer unnötigen Verzögerung der oralen Nahrungsaufnahme führe, welche ja prinzipiell erwünscht ist, um eine baldige Regeneration der physiologischen gastrointestinalen Flora herbeizuführen.

Wichtig bei der Behandlung von Mukositisbeschwerden sind eine angepasste Ernährung mit möglichst geringem mechanischem Reiz, eine adäquate Schmerztherapie nach dem World-Health-Organisation (WHO)-Schema, eine sorgfältige Mundhygiene sowie eine lokale oder systemische Infektprophylaxe. All diese Maßnahmen sollten bereits vorbeugend in Abhängigkeit vom erwarteten Schweregrad der Mukositis eingeleitet werden.

Mit Hilfe des Keratinozyten-Wachstumsfaktor-1 Palifermin konnte die Häufigkeit einer Mukositis mit einem CTC (Common Toxicity Criteria)-Grad von 4 um mehr als 40 % reduziert werden. Dieser

Wirkstoff ist in Deutschland seit Oktober 2005 zugelassen zur Prophylaxe bzw. zur Verminderung des Schweregrades, der Dauer und der Häufigkeit einer Mukositis bei hämatologisch-onkologisch Erkrankten, die mit einer HDT via Ganzkörperbestrahlung und ABSCT behandelt werden, die erfahrungsgemäß mit einer sehr hohen Mukositis-Inzidenz assoziiert ist.

Bei der symptomatischen Therapie der Mukositis wird ein dreistufiges Vorgehen empfohlen:

1. Initial wird mit Kochsalz-, Natriumbikarbonat- oder ähnlichen Lösungen gespült. Auf dieser Stufe können auch Präparate wie Caphosol® (eine übersättigte Calciumphosphat-Lösung) oder Gelclair® (eine Mundspülung auf Basis von Natriumhyaluronat und Polyvinylpyrrolidon, PVP) zum Einsatz kommen.
2. Auf der zweiten Stufe werden zusätzlich Lokalanästhetika wie etwa Lidocain und/oder Mukosaprotektiva wie Aluminiumhydroxid oder Kaolin-Pectin angewendet.
3. Auf Stufe 3 ist die zusätzliche systemische Behandlung mit Analgetika inklusive Opioiden indiziert [Keefe DM et al. Cancer. 2007;109(5):820–31].

Transfusionsstrategien bei Erythrozyto- und Thrombozytopenie

Transfusionen können vor, während und nach erfolgter HDT + ABSCT notwendig werden, wenn aufgrund der hämatopoetischen Insuffizienz, bedingt durch die zugrundeliegende Erkrankung selbst oder durch die Chemotherapie, die Anzahl von Thrombozyten, Erythrozyten und Leukozyten signifikant absinkt [Gajewski JL et al. Blood. 2008;112(8):3036–47]. Als homologe Blutprodukte werden Erythrozytenkonzentrate (EK) bzw. Thrombozytenkonzentrate (THK) eingesetzt.

Erythrozytopenie: Ab wann die Gabe von EK indiziert ist, variiert von Zentrum zu Zentrum. Die meisten hämatologisch-onkologischen Abteilungen verwenden hierfür einen Hämatokrit-Grenzwert von 28–30 % bzw. einen Hämoglobin-Grenzwert von 8 g/dl, wobei diese Schwellenwerte zusätzlich von einer Vielzahl weiterer Faktoren wie Komorbidität, Alter oder Allgemeinzustand des Patienten und Zeitabstand zur erfolgten

ABSCT abhängen. Patienten mit kardio-pulmonaler Begleiterkrankung profitieren durch EK-Gaben schon bei einem Hämoglobin-Wert von <9 g/dl [Corwin HL et Carson JL. N Engl J Med. 2007;356(16):1667–9].

Durch die Gabe eines einzelnen EK steigt der Hämoglobin-Wert bei einem durchschnittlich 70 kg schweren Patienten um etwa 1 g/dl bzw. 3 % an.

Bei den Erythrozytenkonzentraten werden durch speziell hierfür vorgesehene Transfusionsfilter 99,9 % der Leukozyten bei der Aufbereitung entfernt, so dass <5 x 10⁶ Leukozyten pro Blutprodukt erhalten bleiben, die als unkritisch hinsichtlich einer möglichen Alloimmunisierung angesehen werden können.

Thrombozytopenie: Auch für die Transfusion von THK bei thrombozytopenen Patienten ohne Blutungszeichen existieren von Zentrum zu Zentrum unterschiedliche Grenzwerte, wobei die meisten Abteilungen erst ab einem Thrombozytenwert von <10/nl ein THK applizieren, bzw. bei einer Thrombozytopenie mit Blutungszeichen schon in einem Bereich zwischen 10 und 30/nl.

Bei Patienten ohne Blutungszeichen wird die prophylaktische THK-Gabe kontrovers diskutiert, da hierbei immer die Gefahr einer Alloimmunisierung mit der Ausbildung von Humanes-Leukozyten-Antigen (HLA)-Antikörpern besteht. Auch die relativ kurze Thrombozyten-Halbwertszeit von etwa 70 Stunden sowie Kosten sollten in diesem Zusammenhang berücksichtigt werden. Eine prospektive Studie zur prophylaktischen THK-Gabe nach HDT plus ABSCT steht kurz vor der finalen Auswertung [Wandt et al.].

Thrombozytenkonzentrate können bei HDT plus ABSCT als gepoolte (von mehreren Spendern stammend) oder aus der Apherese und nur von einem Spender stammende Blutprodukte verwendet werden. Auch für diese – und vor allem für diese – gilt die wichtige Voraussetzung, dass sie möglichst leukozytendepletiert sein sollten, um Alloimmunisierungen zu vermeiden. In diesem Zusammenhang konnten P. Chockalingam und R.A. Sacher 2007 erneut demonstrieren, dass durch leukozytenreduzierte THK die Refraktärität auf THK-Gaben signifikant reduziert wird, selbst bei Patienten, bei

denen es zuvor schon zu einer Alloimmunisierung gekommen war [J Infus Nurs. 2007;30(4):220–5].

A. Ghavamzadeh und Kollegen konnten zuletzt 2008 beweisen, dass die Blutplättchenerholungszeit kürzer ist, wenn autologe Blutstammzellen statt Knochenmark transplantiert werden [Biol Blood Marrow Transplant. 2008;14(3):301–8]. Zum anderen ist die Blutplättchenerholungszeit verzögert, wenn zuvor eine Radiotherapie erfolgte bzw. wenn nach der ABSCT Fieber oder eine CMV (Zytomegalie-Virus)-Infektion aufgetreten ist [Dominietto A et al. Br J Haematol. 2001;112(1):219–27]. Dies muss in der klinischen Praxis berücksichtigt werden.

Transfusionsbedingte Infektionen: Das Risiko, dass Infektionserreger durch Blutprodukte im Rahmen einer HDT plus ABSCT übertragen werden, ist mittlerweile vernachlässigbar klein: Das Übertragungsrisiko vom Hepatitis-B-Virus liegt bei etwa 1 : 5 x 10⁵–10⁶, vom Hepatitis-C-Virus bei <1 : 10⁶ und vom HI-Virus ebenfalls bei <1 : 10⁶.

Eine der Hauptursachen der Post-Transplantationsmortalität ist eine CMV-Infektion. Besonders gefährdet sind Patienten, die primär eine CMV-Immunglobulin-G-negative Serologie aufweisen. Durch Verwendung von CMV-negativen Blutprodukten ist die Wahrscheinlichkeit einer Infektion bei primär CMV-negativen Patienten jedoch nahezu Null. Daher ist es mittlerweile üblich, serologisch unauffällige Patienten nur noch mit CMV-negativ getesteten Blutprodukten zu versorgen.

Die Übertragung von Bakterien tritt heutzutage mit einer Häufigkeit von etwa 1 : 5 x 10⁴ bei THK und 1 : 5 x 10⁵ bei EK auf [Blajchman MA et al. Dev Biol (Basel). 2002;108:59–67], wobei das größere Problem bei hohen Keimzahlen weniger der Erreger selbst ist als das Risiko eines Endotoxinschocks durch freigesetzte Pyrogene. Denn hierdurch kann es zu (prä-) septischen Symptomen kommen, auch dann, wenn der eigentliche Erreger nicht zwingend zu einer Infektion führen muss.

Stimulation der Hämatopoese durch G-CSF

Die Neutropenie im Rahmen der Aplasie nach der HDT ist Ausdruck einer iatrogen

bedingten hämatopoetischen Insuffizienz und führt zu einer erhöhten Infektanfälligkeit. Diese hämatopoetische Insuffizienz kann durch Granulozyten-Koloniestimulierende Faktoren (G-CSF) verkürzt werden. Sowohl die EORTC (European Organisation for Research and Treatment of Cancer) als auch die ASCO empfehlen den prophylaktischen Einsatz von G-CSF im Rahmen der ABSCT nach HDT bei Chemotherapie-Protokollen, die mit einer Wahrscheinlichkeit von mehr als 20 % zu febrilen Neutropenien führen, sowie bei Patienten mit einem Alter von über 65 Jahren. Jedoch konnte bis dato ein verlängertes Gesamtüberleben durch den Einsatz von G-CSF im Rahmen der ABSCT zur Aplasieüberbrückung sowie zur potenziellen Verkürzung der Periode mit febriler Neutropenie nicht eindeutig gezeigt werden.

G-CSF sollte in der Regel nicht innerhalb von 24 Stunden nach Beginn einer Konditionierungstherapie verabreicht werden und die Gabe wird solange fortgesetzt bis die absolute Granulozytenzahl nach dem Durchschreiten des Nadirs wieder den Normbereich erreicht hat.

Eine suffiziente Zahl von autologen hämatopoetischen Stammzellen ist essenziell für eine zeitgerechte und stabile hämatopoetische Rekonstitution nach HDT. Von einer schlechten Stammzellmobilisierung mit G-CSF muss ausgegangen werden, wenn die CD34⁺-Zellzahl von 2–4/μl durch den Wachstumsfaktor nicht mindestens auf über 10/μl ansteigt. Ursache können eine zu intensive und/oder zu lange chemotherapeutische Vorbehandlung, das Patientenalter oder aber eine Vortherapie mit Melphalan sein, das ausgesprochen stammzelltoxisch ist. Als Nebenwirkungen von G-CSF können, neben den nicht selten auftretenden Knochenschmerzen (bei 94 % der Patienten) – vor allem im Bereich der Lendenwirbelsäule, des Beckens und beider Oberschenkel –, auch Kopfschmerzen (bei 34 %), Grippeartige Beschwerden (bei 8,7 %) und sogar Milzvergrößerungen auftreten [Hölig K et al. Blood. 2009;114(18):3757–63]. Ebenso Patienten mit Autoimmunerkrankungen wie etwa rheumatoide Arthritis können unter G-CSF einen Schub entwickeln [Burt RK et al. Bone Marrow Transplant. 2001;28(1):1–12].

Neben G-CSF ist seit August 2009 auch der CXCR4-Antagonist Plerixafor in Kombination mit G-CSF zur Stammzellmobilisierung vor ABSCT nach frustrierten Vorversuchen mit G-CSF bei Multiplem Myelom oder anderen Lymphom-entitäten zugelassen.

Prophylaxe und Therapie infektiöser Komplikationen

Infektionen können vor, während und nach HDT + ABSCT auftreten. Sie äußern sich durch Symptome wie Fieber, Schüttelfrost, lokale (Wund-) Auffälligkeiten im Bereich von Haut (Kathetereinstichstellen etc.) und oraler bzw. perianaler Schleimhaut, neu auftretenden Husten oder Auswurf, akute Schmerzen, Schwäche oder Müdigkeit sowie Dysurie. Potenziell treten darüber hinaus positive mikrobiologische Untersuchungen in Blutkulturen (aerob und anaerob), Urin oder in anderweitigen Gewebe- bzw. Fremdkörperproben auf. Außerdem können natürlich auch Blutbild, biochemische Parameter wie C-reaktives Protein (CRP), Pro-Calcitonin und Laktatdehydrogenase (LDH), die plasmatischen Gerinnungsparameter partielle Thromboplastinzeit (PTT), Quick und Antithrombin III, sowie radiologische Untersuchungsergebnisse (Röntgen-Thorax, Computertomografie, Magnetresonanztomografie u. a.) bei einer Infektabklärung wichtige Zusatzinformationen liefern.

Autolog transplantierte Patienten nach HDT können je nach erwarteter Neutropeniedauer und vorliegenden Risikofaktoren (ECOG > 2, Hinweise auf eine ZNS-Infektion, eine schwere Pneumonie oder eine Venenkatheterinfektion, Zeichen von Schock oder Sepsis, Dehydratation, intravenöse Supportivtherapie, rezidivierendes Erbrechen oder Diarrhö, entgleiste Hyperkalzämie oder Diabetes, unzureichende ambulante Patientenbetreuung) in drei Risikogruppen unterteilt werden:

1. Niedrigrisikopatient (Neutropeniedauer ≤ 5 Tage + keiner der genannten Risikofaktoren),
2. Standardrisikopatient (Neutropeniedauer 6–9 Tage + mind. einer der genannten Risikofaktoren) und
3. Hochrisikopatient (Neutropeniedauer ≥ 10 Tage + mind. einer der genannten Risikofaktoren).

Diagnostik bei neutropenischem Fieber vor einer antimikrobiellen Therapie

Tab. 2

Klinische Untersuchung

- Haut- und Schleimhautveränderungen
- Eintrittsstellen zentraler oder peripherer Venenzugänge, Punktionsstellen
- Obere und tiefe Atemwege
- Urogenitalsystem
- Abdomen und Perianalregion
- Blutdruck, Puls- und Atemfrequenz

Röntgenaufnahme der Thoraxorgane in zwei Ebenen

Mikrobiologische Initialdiagnostik

- ≥ 1 Paar (aerob/anaerob) Blutkulturen aus peripher-venösem Blut, bei liegendem Venenkatheter
- 1 weiteres Paar (aerob/anaerob) Blutkulturen aus dem Katheter

Weitere mikrobiologische Diagnostik entsprechend der Infektionssymptomatik

Klinisch-chemische Diagnostik

nach [Sandherr M et Maschmeyer G. *Im Focus Onkologie*. 2008;11(10):54–60]

Bezüglich der Prophylaxe von Infektionskomplikationen sollten invasive Prozeduren wie das Anlegen eines zentralen Venenkatheters oder eines Harnblasenkatheters möglichst vermieden werden. C.A. Dykewicz et al. hatten bereits 2001 Konsensus-Leitlinien zur Infektophylaxe im Rahmen der HDT + ABSCT publiziert, die auch hygienische Maßnahmen und Regeln der Nahrungsaufnahme umfassen [Biol Blood Marrow Transplant. 2001;7 Suppl:19S–22S]. Bezüglich der medikamentösen antiinfektiösen Prophylaxe bei neutropenischen Patienten nach HDT empfahlen die Vereinigungen CDC (Centers for Disease Control and Prevention) und American Society for Blood and Marrow Transplantation zuletzt nicht den routinemäßigen Einsatz von Antibiotika, Virostatika oder Antimykotika. Diese Empfehlungen sind mittlerweile aktualisiert worden, und zwar dahingehend, dass eine antibiotische Prophylaxe bei Hochrisikopatienten empfohlen wird, wenn mit einer verlängerten (> 7 Tage) oder sehr ausgeprägten Neutropenie ($< 0,1 \times 10^9/l$) gerechnet werden muss. Viele Zentren setzen jedoch trotz dieser Datenlage bei HDT auch bei Niedrigrisiko- und Standardrisikopatienten generell eine antibiotische Prophylaxe ein, meist mit einem Gyrasehemmer oder Cotrimoxazol.

Bei Fieber (Temperatur $\geq 38,3$ °C) während der Phase der Neutropenie (Neutrophile $< 500/mm^3$) nach der HDT kann

eine Abgrenzung zu infektbedingtem Fieber sehr schwierig sein, wobei Fieberepisoden in der Aplasie meistens infektiös bedingt sind und daher stets umgehendes diagnostisches bzw. therapeutisches Handeln erfordern. Durch eine empirische antibiotische Behandlung konnten in diesem Zusammenhang in den letzten 25 Jahren die Morbidität und Mortalität von mehr als 50 % auf weniger als 10 % gesenkt werden. Nach entsprechender Diagnostik (Tab. 2) sollte diese daher zügig begonnen werden. Die Wahl des Antibiotikums richtet sich hierbei nach dem jeweiligen Risikoprofil: Bei Niedrigrisikopatienten ist primär eine orale Medikation aus Ciprofloxacin und Amoxicillin/Clavulansäure indiziert. Falls parenteral behandelt werden muss, wäre Ertapenem die Alternative. Bei fehlender Entfieberung nach 72 h sollte auf Imipenem/Cilastatin umgestellt und ein CT Thorax zur Fokussuche durchgeführt werden. Standard- und Hochrisikopatienten werden initial mit Ceftazidim behandelt und bei ausbleibender Entfieberung nach 72 h ebenfalls mit Imipenem/Cilastatin.

Für alle drei Risikogruppen gilt: Persistiert das Fieber nach weiteren 48 h noch, ist zusätzlich eine antimykotische Behandlung indiziert.

Bei febrilen und neutropenen Standard- und Hochrisikopatienten, die das klinische Bild einer kreislaufwirksamen Sepsis bieten, sollte neben einer direkten anti-

biotischen Medikation aus Imipenem/Cilastatin in Abhängigkeit vom klinischen Bild mit einem Sympathomimetikum und ggf. zusätzlich mit Hydrokortison behandelt werden.

Fazit für die klinische Praxis

Die ABSCT wird weltweit bei verschiedensten hämatologisch-onkologischen Grunderkrankungen eingesetzt und ihre Verbreitung nimmt weiter zu. Entsprechend wichtig ist eine adäquate Supportivtherapie im Rahmen dieser Intensivbehandlung, an erster Stelle vor dem Hintergrund von Sicherheitsaspekten. Aber auch die Lebensqualität der betroffenen Patienten spielt eine wesentliche Rolle, der man durch eine sich stetig verbessernde und optimierte Supportivbehandlung gerecht werden kann.

Literatur online unter
[www.springermedizin.de/
im-focus-onkologie](http://www.springermedizin.de/im-focus-onkologie)

Autoren:

Dr. med. Stefan Schmitt, Heidelberg
Prof. Dr. med. Hartmut Goldschmidt, Heidelberg

Korrespondenzadresse:

Dr. med. Stefan Schmitt
Medizinische Klinik V
Universitätsklinikum Heidelberg
Im Neuenheimer Feld 517
69120 Heidelberg

Für die Arbeitsgemeinschaft Supportive Maßnahmen in der Onkologie, Rehabilitation und Sozialmedizin der Deutschen Krebsgesellschaft (ASORS)
ASORS im Internet: www.asors.de

Literatur

1. Blajchman MA. Incidence and significance of the bacterial contamination of blood components. *Dev Biol (Basel)*. 2002;108:59–67.
2. Blijlevens N, Schwenkglens M, Bacon P et al. Prospective oral mucositis audit: oral mucositis in patients receiving high-dose melphalan or BEAM conditioning chemotherapy. *European Blood and Marrow Transplantation Mucositis Advisory Group. J Clin Oncol*. 2008;26(9):1519–25.
3. Burt RK, Fassas A, Snowden J et al. Collection of hematopoietic stem cells from patients with autoimmune diseases. *Bone Marrow Transplant*. 2001;28(1):1–12.
4. Charuhas PM, Fosberg KL, Bruemmer B et al. A double-blind randomized trial comparing outpatient parenteral nutrition with intravenous hydration: effect on resumption of oral intake after marrow transplantation. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 1997;21(3):157–61.
5. Chockalingam P, Sacher RA. Management of patients refractory to platelet transfusion. *J Infus Nurs*. 2007;30(4):220–5.
6. Corwin HL, Carson JL. Blood transfusion – when is more really less? *N Engl J Med*. 2007;356(16):1667–9.
7. Dominietto A, Raiola AM, van Lint MT et al. Factors influencing haematological recovery after allogeneic haemopoietic stem cell transplants: graft-versus-host disease, donor type, cytomegalovirus infections and cell dose. *Br J Haematol*. 2001;112(1):219–27.
8. DRST, Deutsches Register für Stammzelltransplantationen e.V. Jahresbericht 2009 (www.drst.de/jb.html)
9. Dykewicz CA, National Center for Infectious Diseases, Centers for Disease Control and Prevention, Infectious Diseases Society of America, American Society for Blood and Marrow Transplantation. Guidelines for preventing opportunistic infections among hematopoietic stem cell transplant recipients: focus on community respiratory virus infections. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2001;7 Suppl:19S–22S.
10. Fanning SR, Rybicki L, Kalaycio M et al. Severe mucositis is associated with reduced survival after autologous stem cell transplantation for lymphoid malignancies. *Br J Haematol*. 2006;135(3):374–81.
11. Gajewski JL, Johnson VV, Sandler SG et al. A review of transfusion practice before, during, and after hematopoietic progenitor cell transplantation. *Blood*. 2008;112(8):3036–47.
12. Ghavamzadeh A, Irvani M, Ashouri A et al. Peripheral blood versus bone marrow as a source of hematopoietic stem cells for allogeneic transplantation in children with class I and II beta thalassemia major. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2008;14(3):301–8.
13. Hesketh PJ. Chemotherapy-induced nausea and vomiting. *N Engl J Med*. 2008;358(23):2482–94.
14. Hölig K, Kramer M, Kroschinsky F et al. Safety and efficacy of hematopoietic stem cell collection from mobilized peripheral blood in unrelated volunteers: 12 years of single-center experience in 3928 donors. *Blood*. 2009;114(18):3757–63.
15. Keefe DM, Schubert MM, Elting LS et al. Updated clinical practice guidelines for the prevention and treatment of mucositis. *Cancer*. 2007;109(5):820–31.
16. Kris MG, Hesketh PJ, Somerfield MR et al. American Society of Clinical Oncology guideline for antiemetics in oncology: update 2006. *J Clin Oncol*. 2006;24(18):2932–47.
17. Malone FR, Leisenring WM, Storer BE et al. Prolonged anorexia and elevated plasma cytokine levels following myeloablative allogeneic hematopoietic cell transplant. *Bone Marrow Transplant*. 2007;40(8):765–72.
18. Sandherr M, Maschmeyer G. Antimikrobielle Therapie bei Patienten mit malignen Erkrankungen – Infektionen stoppen und Komplikationen vermeiden. *Im Focus Onkologie*. 2008;11(10):54–60.
19. Schlimok G (Hrsg.). Supportivtherapie in der Hämatologie/Onkologie, 3. Auflage. Uni-Med, Bremen 2004
20. Stiff P. Mucositis associated with stem cell transplantation: current status and innovative approaches to management. *Bone Marrow Transplant*. 2001;27 Suppl 2:S3–S11.
21. Wandt et al. noch keine finalen Ergebnisse publiziert.
22. Wardley AM, Jayson GC, Swindell R et al. Prospective evaluation of oral mucositis in patients receiving myeloablative conditioning regimens and haemopoietic progenitor rescue. *Br J Haematol*. 2000;110(2):292–9.
23. Wu D, Hockenberry DM, Brentnall TA et al. Persistent nausea and anorexia after marrow transplantation: a prospective study of 78 patients. *Transplantation*. 1998;66(10):1319–24.