F. R. Schuster[1]
H.-J. Laws[2]

Diagnose und Therapie von Infektionen bei Kindern und Jugendlichen mit neoplastischen Erkrankungen – Sonderkapitel Stammzelltransplantation

Infectious Complications in the Child Undergoing Hematopoietic Stem Cell Transplantation

Zusammenfassung

Infektionen stellen einen der wichtigsten prognostischen Faktoren für die Überlebenschancen von stammzelltransplantierten Patienten, Kinder und Erwachsenen, dar. Das Auftreten und der Schweregrad der Infektionen sind von der Funktion des Immunsystems im Empfänger abhängig. Die Funktion wird durch den Einsatz immunsuppressiver Medikamente und die Geschwindigkeit der Rekonstitution des Immunsystems nach Transplantation bestimmt. Die Immunrekonstitution kann in die Zeiträume der frühen, mittleren und späten Erholungsphase eingeteilt werden. Die vorliegende Arbeit stellt die Besonderheiten der Infektionsgefährdung innerhalb der jeweiligen Zeiträume nach Stammzelltransplantation (SZT) dar. Die grundlegenden Unterschiede infektiöser Komplikationen sollen zwischen konventionell behandelten bzw. autologen und allogen stammzelltransplantierten onkologischen Patienten im Kindesalter aufgezeigt werden. Hierbei soll neben der Gefährdung in der Aplasie, besonders auf die lang andauernde Immundefizienz nach Transplantation als Risikofaktor für die Entwicklung schwerer Infektionen hingewiesen werden.

Schlüsselwörter
Maligne Erkrankungen · Stammzelltransplantation · Infektion · Immunrekonstitution · Kinder

Abstract

Infectious complications are a major cause of morbidity and mortality in pediatric and adult patients undergoing hematopoietic stem cell transplantion. The incidence and the severity code of infections depend on the function of the host's immune system. This function is strongly correlated to the application of immune suppressive therapy and the speed of immune reconstitution after stem cell transplantation (SCT). The immune reconstitution can be divided into an early, intermediate and a late phase. This article describes the risk of infections during the different phases of immune reconstitution after stem cell transplantation in children. The basic differences between conventional treated oncologic, autologous and allogenic transplanted children will be presented. Beside the risk in the phase of aplasia there should be pointed out that long term immune deficiency is a strong factor for developing a severe infection after SCT.

Key words
Cancer · stem cell transplantation · infection · immune reconstitution · children

Institutsangaben
[1]Hämatologisch/Onkologische Abteilung, Dr. von Haunersches Kinderspital, Ludwig-Maximilians-Universität München
[2]Klinik für Kinder-Onkologie, -Hämatologie und -Immunologie, Universitätsklinikum Düsseldorf

Korrespondenzadresse
Dr. med. Friedhelm R. Schuster · Abteilung pädiatrische Onkologie und Hämatologie · Kinderklinik und Kinderpoliklinik im Dr. von Haunerschen Kinderspital der Ludwig-Maximilians-Universität München · Lindwurmstr. 4 · 80337 München · E-mail: Friedhelm.Schuster@med.uni-muenchen.de

Bibliografie
Klin Pädiatr 2005; 217 (Suppl 1): S143–S149 · © Georg Thieme Verlag KG Stuttgart · New York
DOI 10.1055/s-2005-872508
ISSN 0300-8630

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.

Einleitung

In den letzten Jahrzehnten konnten die Heilungsraten bei Krebserkrankungen im Kindesalter deutlich verbessert werden. Dennoch verbleiben einige Patienten, bei denen die Behandlung durch konventionelle Chemo- und Bestrahlungstherapie nicht zum Erfolg führt. Diesen Patienten steht als weitere Therapiemöglichkeit die Stammzelltransplantation (SZT) zur Verfügung, die erstmalig 1968 auch von einem Fremdspender erfolgreich durchgeführt werden konnte. Die SZT bietet bei autologen (Eigenspende) Transplantationen die Möglichkeit einer Hochdosistherapie. Bei allogenen (Fremdspende) Transplantationen wird neben einer intensiveren Zytostatika- und Bestrahlungstherapie, zusätzlich auf eine immunologische Anti-Leukämie- (GvL = Graft versus Leukemia) bzw. Anti-Tumor- (GvT = Graft versus Tumor) Wirkung gesetzt. Dieser GvL- bzw. GvT-Effekt beruht auf der Tatsache, dass durch die Transplantation übertragenen Effektorzellen des Spenders Leukämie- bzw. Tumorzellen als fremd erkennen und zerstören können. Hierdurch soll die Rezidivrate, die immer noch einer der Hauptmortalitätsusachen nach SZT darstellt, erniedrigt werden. Die SZT vom allogenen Spender birgt jedoch auch höhere Risiken. So können im Rahmen der allogenen SCT schwere Komplikationen durch erhöhte Toxizität und Infektionsgefahr, und stärkeren Graft-versus-Host(GvH)-Reaktionen auftreten.

Häufigkeit und Schwere von Infektionen sind abhängig von der Abwehrlage des Patienten und der Konzentration und Pathogenität des Erregers. Entsprechend hängen Häufigkeit, Art und Schwere der Infektionen bei onkologisch behandelten Kindern und Jugendlichen von der durchgeführten Therapie und dem Zeitpunkt der Infektion ab. Die infektionsassoziierte Letalität beträgt bei pädiatrisch-onkologischen Patienten mit konventioneller Chemotherapie, je nach Grunderkrankung, bis zu 6% [13, 14]. Innerhalb der Gruppe der onkologisch-hämatologischen Patienten besitzen Patienten, die mit einer Fremdspender-Stammzelltransplantation therapiert werden, das höchste Infektionsrisiko. Die Ursachen sind einerseits die verlängerte Aplasiezeit und andererseits die Monate bis Jahre andauernde eingeschränkte Funktion des Immunsystems im Sinne einer humoralen und zellulären Immundefizienz. Im Rahmen autologer Transplantationen versterben pädiatrische Patienten äußerst selten an einer infektiösen Komplikation [3, 15, 19]. Bei allogenen Transplantationen im Kindesalter hingegen liegt die infektionsassozierte Letalität, innerhalb der ersten 100 Tagen nach Transplantation, zwischen 7 und 17,4% [3, 19]. Wird eine Nachbeobachtungsdauer von zwei Jahren gewählt, so kann die Letalität bis zu 20% ansteigen [21].

Zu beachten ist, dass die infektionsassozierte Letalität während des Zeitraums der Aplasie geringer ist als in der Zeit danach [6].

Hieraus ergeben sich verschiedene Risiken für das zeitliche Auftreten und den Schweregrad der Infektionen. Ebenso sind, je nach Zeitraum nach SZT, unterschiedliche mikrobiologische Erreger (Abb. **1**) für die Entwicklung von Infektionen verantwortlich. Das Infektionsrisiko des einzelnen Patienten ist abhängig von seinen persönlichen Faktoren: der Grunderkrankung, der Konditionierung, der Art des Transplantates, der Spender-Empfänger-Konstellation (Übereinstimmung im „human-leukocyte-

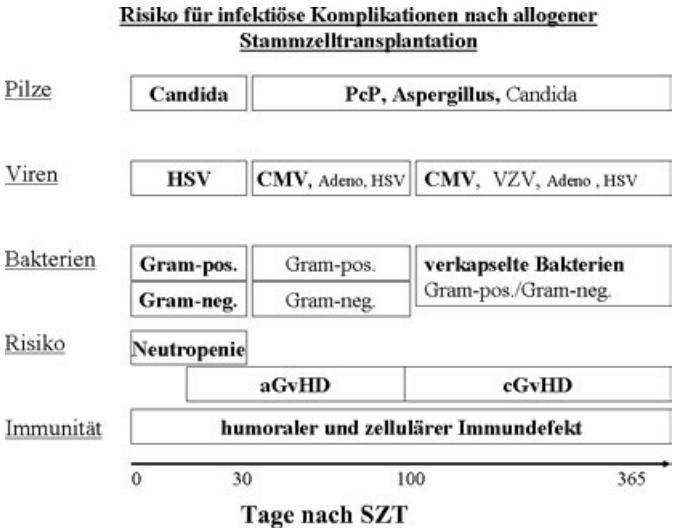

Abb. **1** Risiko für infektiöse Komplikationen nach allogener SZT im zeitlichen Verlauf; hohes Risiko = fett und große Schriftgröße, mittleres Risiko = große Schriftgröße, kleines Risiko = kleine Schriftgröße.

antigen"(HLA)-Muster), der Zytomegalievirus(CMV)-Konstellation, der Komorbidität, latenter Infektionen und des krankenhausspezifischen Keimspektrums.

Definitionen und Erklärungen von häufigen Begriffen der Stammzelltransplantation

Transplantatquelle

Die zur Transplantation benötigten hämatopoetischen Stammzellen (SZ) können auf unterschiedlicher Weise gewonnen werden:

- durch Punktionen aus dem Knochenmark (KM), dem primären Aufenthaltsort der SZ;
- durch Mobilisation aus dem KM in das periphere Blut mittels Gabe von granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) und nachfolgender Leukapherese, so genannte periphere Blutstammzellen;
- durch Gewinnung aus dem Nabelschnurblut direkt nach Geburt.

Spender-Empfänger-Konstellation und HLA-Kompatibilität

- **Autologe Transplantation (Empfänger = Spender des Transplantates):** Der Empfänger des Transplantates spendet im Vorfeld meistens periphere Blutstammzellen, die tiefgefroren werden. Dies ist bei Patienten mit soliden Tumoren (Neuroblastom, Wilmstumor, Ewing-Sarkom usw.) der Fall, die sich einer oder zwei Hochdosistherapien mit nachfolgender autologer Blutstammzellgabe unterziehen.
- ***Allogene Transplantation (Empfänger ≠ Spender des Transplantates):*** Liegt eine Erkrankung der Blutzellen vor (Leukämie, Immundefekt), so müssen für eine Heilung Stammzellen eines gesunden, „fremden Spenders" transfundiert werden. Der Spender kann das Geschwisterkind, ein unverwandter Spender oder bei fehlen eines passenden Spenders ein Elternteil sein. Ein passender Spender stimmt mit dem Empfänger in den HLA-Merkmalen überein, während Geschlechts- bzw. Blutgruppenmerkmale nicht entscheidend sind.

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.

– *HLA-idente Transplantation (HLA-Antigene Empfänger = Spender):* Entscheidend für das Anwachsen des Transplantates und das Auftreten der immunologischen Abwehrreaktion = GvH-Reaktion ist die Übereinstimmung des Spenders und des Empfängers im HLA-Muster (human-leukocyte-antigen). Bei Identität spricht man allgemein von einem „passenden Spender". Bei Durchführung der SZT von einer „HLA-identen Transplantation". Aktuell wird die molekulargenetische Testung von 10 Allelen u. a. von der Pädiatrischen Arbeitsgemeinschaft für Knochenmark- und Blutstammzelltransplantation (Päd-AG-KBT) empfohlen.
– *nicht HLA-idente Transplantation (HLA-Antigene Empfänger ≠ Spender):* Das HLA-Muster des Spenders und Empfängers stimmt in mindestens einem Allel nicht überein.
  Eine Abstoßung des Transplantates bzw. die Wahrscheinlichkeit des Auftretens und der Schwere einer GvH-Reaktion nehmen pro Allel- und Antigendifferenz = Allel- bzw. Antigen-mismatch, zu. Um bei schweren Grunderkrankungen, auch bei fehlendem „passenden Spender", eine Transplantation durchführen zu können, ist es bei bestimmten, definierten Indikationen notwendig, auf einen nicht-HLA-identen Spender auszuweichen. Alternativ ist die Verwendung von Cord-Blood oder eines haploidentischen Elternteils zu erwägen [26, 28].

Abstoßung (Host-versus-Graft-Reaktion)
In Übereinstimmung zur Terminologie der Organtransplantation, wird auch bei der Stammzelltransplantation von Abstoßung gesprochen, wenn das Transplantat nicht anwächst. Der Patient stößt das Transplantat sofort (primäres graft failure) oder nach initialem Anwachsen (sekundäres graft failure) mit oder ohne autologer Rekonstitution ab.

Graft-versus-Host-Reaktion (GvH)
Nach dem Modell von Ferrara [24] verläuft die GvH-Reaktion in 3 Phasen:
– In Phase 1 wird das Gewebe des Empfängers durch die Konditionierung geschädigt. Dabei werden inflammatorische Zytokine freigesetzt, die Antigen-präsentierende Zellen (APC) des Empfängers aktivieren.
– Die APCs des Empfängers präsentieren in Phase 2 Alloantigene den T-Lymphozyten des Spenders. Dies führt zur Proliferation und Differenzierung der Spender-T-Lymphozyten in Effektorzellen mit Ausschüttung von Zytokinen.
– In Phase 3 lösen die Effektorzellen und die freigesetzten Zytokine den Zelltod der Zielzellen durch Apoptose aus.

Die Hauptzielorgane der GvH-Reaktion sind die Haut, die Leber und der Darm. Die Wahrscheinlichkeit des Auftretens und der Schwergrad der GvH-Reaktion ist entscheidend abhängig von der HLA-Konstellation und dem Verwandschaftsgrad zwischen Spender und Empfänger.

Die GvH-Reaktion ist direkt und indirekt die Haupttodesursache bei der Stammzelltransplantation: einerseits aufgrund der schweren organtoxischen Immunreaktion, andererseits aufgrund der auftretenden schweren Infektionen. Die Infektionsgefährdung nimmt durch den Einsatz starker Immunsuppressiva, die zur Therapie der GvH-Reaktion notwendig sind, deutlich zu [30].

Als akute GvH (aGvH)-Reaktion wird ein Auftreten innerhalb von 100 Tagen nach Transplantation bezeichnet. Bei späterer Manifestation (nach Tag 100) wird der Begriff der chronischen GvH (cGvH)-Reaktion verwendet.

Infektionen von pädiatrischen Patienten nach allogener SZT

Frühe Erholungsphase = Zeitraum der Neutropenie (neutrophile Granulozyten < 500/µl)

Diese Phase ist im Wesentlichen von der Art der gewählten Stammzellquelle abhängig. Bei der peripheren Blutstammzellsammlung können mehr Stammzellen als bei der Knochenmarkentnahme oder der Nabelschnurblutgewinnung gewonnen werden. Daraus resultierend ist die Aplasiedauer nach peripherer Blutstammzell-Transplantation mit ca. 16 Tagen am kürzesten, gefolgt von ca. 21 Tagen bei Knochenmark-(KM) und ca. 23–28 Tagen bei Nabelschnurblut (Cord blood [CB]) [1, 17, 26, 28]. Diese Zeiträume wurden bei Erwachsenen beobachtet. Bei pädiatrischen Empfängern ist die Aplasiedauer meistens kürzer, da das Verhältnis „Menge an Stammzellen zu Körpergewicht", aufgrund des niedrigeren Ausganggewichts der Kinder, günstiger liegt [20, 32]. Die Dauer der Aplasie ist weiterhin abhängig von der Zusammensetzung des Transplantates (z. B. CD34-Selektion), dem Einsatz von MTX als GvH-Prophylaxe, der Gabe von G-CSF und dem Auftreten von Infektionen (z. B. CMV).

Mit anhaltender Aplasiedauer nimmt die Wahrscheinlichkeit für eine Infektion und deren Schwere zu. Zwischen 88 und 100 % aller allogen transplantierter Kinder entwickeln um den 4. Tag der Neutropenie Fieber [3, 5, 19, 22]. Den meisten Fieberepisoden in der Aplasie liegt eine Infektion zu Grunde [34]; differenzialdiagnostisch ist aber auch eine allergische Reaktion auf die Gabe von Blutprodukten, Immunglobulinen, ein Arzneimittel-induziertes Fieber oder ein frühes Auftreten einer akuten GvH-Reaktion zu denken.

Obwohl für den ersten Fieberschub in der Zeit der Aplasie zumeist eine bakterielle Infektion als Ursache angenommen wird, gelingt es oftmals nicht, den Erreger bzw. den genauen Infektionsort zu identifizieren [4]. So werden 35–69 % aller Fieberepisoden als „Fieber unklarer Genese" eingestuft [1, 3, 19, 30]. Gelingt der Erregernachweis, so handelt es sich zumeist um körpereigene Bakterien, die durch die fehlende (Schleim)Haut-Barriere bei Mukositis, zentralem Venenkatheter oder bei invasiven Eingriffen in den Körper des Patienten eindringen können. Bei ca. 20 % der allogen transplantierten pädiatrischen Patienten tritt eine Katheterinfektion auf, bei 7–58 % können Bakterien in den Blutkulturen nachgewiesen werden [1, 3, 19, 25, 30, 33]. Ursache für die große Breite der Inzidenz an positiven Blutkulturen kann die von Zentrum zu Zentrum unterschiedliche antibiotische Prophylaxe sein. Bei den nachgewiesenen Erregern überwiegen die Infektionen mit grampositiven (60–70 %) gegenüber den gramnegativen Bakterien, wobei letztere mit einer höheren Morbidität und Letalität einhergehen. Die meisten nachgewiesenen grampositiven Erreger sind Staphylokokken, Corynebakterien und α-hämolysierende Streptokokken, die sich initial auf der Haut oder (Mund)Schleimhaut des Patienten befinden. Die gramnegativen Erreger des Gastrointestinaltraktes erreichen die Blutbahn nach Durchwanderung der Schleimhaut bei schwerer

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.

Mukositis. Es handelt sich zumeist um E. coli, Klebsiellen oder Pseudomonaden [37].

Pilzinfektionen innerhalb des ersten Monats nach Transplantation wurden im Kindesalter bei 6% aller autologen und bei 4% aller allogen transplantierten Patienten beobachtet [9]. Anzumerken ist, dass die meisten invasiven Pilzinfektionen bei autolog transplantierten Patienten innerhalb des ersten Monats auftraten und als Erreger am häufigsten Candida spp. nachgewiesen wurden. Bei den allogen transplantierten Kindern traten nur 3 von 12 aller invasiven Pilzinfektionen innerhalb der ersten 30 Tage nach Transplantation auf (Beobachtungszeitraum 3 Jahre nach SZT) [9].

In der frühen Aplasie wird die obligate Mukositis des Gastrointestinaltraktes besonders häufig durch eine endogene Reaktivierung von Herpes-Simplex-Virus Typ I verschlimmert. Ca. 70% aller seropositiven Patienten entwickelten ohne Aciclovir-Prophylaxe diese Komplikation im Rahmen einer Transplantation [27]. Im Gegensatz zu Erwachsenen [36], treten Infektionen und daraus resultierende schwere Komplikationen mit respiratorischen Viren (RS-, Influenza-, Parainfluenza- und Rhino-Viren) bei Kindern in dieser Phase praktisch nicht auf [2].

Zum Schutz vor exogenen Infektionen sind die Patienten in diesem Zeitraum in sterilen Überdruck-Einheiten mit HEPA-Filterung untergebracht.

Diagnostik bei V. a. Infektion in der Aplasie
Siehe Kapitel „Fieber unklarer Genese (FUO) bei Kindern und Jugendlichen mit onkologischen Erkrankungen".

Therapie von Infektionen in der Aplasie
Siehe Kapitel „Fieber unklarer Genese (FUO) bei Kindern und Jugendlichen mit onkologischen Erkrankungen".

Mittlere Erholungsphase: Zeitraum des humoralen und zellulären Immundefekts bis Tag 100 nach SZT
Trotz Normalisierung der Leukozytenzahl durch die numerische Erholung der Granulozyten, der „Natürlichen Killerzellen" und der Monozyten, besteht in dieser Phase ein zellulärer und humoraler Immundefekt. Die immunologische Rekonstitution ist abhängig von der Transplantatquelle (z. B. PBSC mehr T-Lymphozyten als KM), der Anzahl der transplantierten Stammzellen/kg Körpergewicht des Empfängers (CD34-Gehalt: PBSC > KM > CB), dem Auftreten von Virusinfektionen (besonders CMV) und durch die HLA-Konstellation.

Fieberepisoden treten bis Tag 100 nach KMT nur noch bei 14–44% der transplantierten pädiatrischen Patienten auf [3, 21, 24]. Am häufigsten handelt es sich um Katheterinfektionen (ca. 40%) und um Infekte der oberen Luftwege (ca. 22%). Die FUO-Rate liegt nur noch bei 4%, d. h. im Gegensatz zur Aplasiezeit kann der Erreger bzw. der Infektionsort zumeist identifiziert werden.

In der Studie von Ochs et al. wurden insgesamt 249 Patienten – von denen 54% Kinder waren – hinsichtlich ihrer Infektionen ausgewertet. 50% der Infektionen in dieser Phase werden durch Bakterien hervorgerufen. Bei den katheterassozierten Infektionen werden zumeist grampositiven Erreger nachgewiesen. Bei Vorliegen einer GvH-Reaktion des Darmes werden ursächlich gramnegative Erreger gefunden. Infektionen mit Viren treten in ca. 37% der Fälle auf. Davon liegt in der Mehrzahl der Fälle eine Infektion mit dem CMV vor (34%), gefolgt vom Varizella-Zoster-Virus (VZV) (26%) und HSV (15%). Bei etwa jedem zehnten Patienten sind für die Infektionen Pilze (Candida spp. und Aspergillen spp.) verantwortlich [21].

In dieser Studie sind im Zeitraum vom Tag + 50 bis 2 Jahre nach SZT 62% der Infektionsepisoden durch Bakterien (davon 82% Gramnegative), 24% durch Pilze (davon 48% Aspergillen) und 14% durch Viren (davon 57% CMV) verursacht worden. Nahezu jede 3 Infektionsepisode wurde als lebensgefährlich eingestuft. Die infektionsbedingte Letalität betrug insgesamt 21,6%, wobei insbesondere Virus- und Pilzinfektionen eine Letalität von 80% aufwiesen [21].

Seit Einführung der Prophylaxe gegen den Erreger der Pneumozystis-Pneumonie, Pneumocystis jiroveci, ist die Infektionsrate durch diesen Erreger mit dem typischen klinischen Bild einer interstitiellen Pneumonie deutlich rückläufig [16].

Transplantierte Patienten mit einer GvH-Reaktion sind besonders infektionsgefährdet. Sowohl die zelluläre als auch die humorale Immunantwort sind nach Transplantation vermindert und werden im Rahmen einer aGvH-Reaktion noch verstärkt [23]:
- T-Lymphozyten und Antigen-präsentierende Zellen können bei unterschiedlichen HLA-Konstellationen nicht oder nur ungenügend kommunizieren.
- Die Zahl der CD4-positiven T-Lymphozyten ist erniedrigt und daraus resultierend die CD4/CD8-Ratio pathologisch.
- Es kann ein Mangel an IgA, IgG bzw. ein IgG-Subklassendefekt vorliegen.
- Die neutrophilen Granulozyten zeigen eine vermindert Chemotaxis und die Makrophagen eine verminderte Funktion.
- Die Patienten besitzen keine ausreichenden Impfantikörper.

Neben den Transplantations-Modalitäten und der GvH-Reaktion an sich, sind zusätzlich auch die Prophylaxe und insbesondere die Therapie der GvH-Reaktion immunsupprimierend.

Allogen transplantierte Patienten erhalten eine GvH-Prophylaxe mit Cyclosporin A. Bei unverwandten Spendern wird die Prophylaxe um MTX und Antilymphozytenglobulin erweitert. Bei haplo-identischen Transplantationen wird eine direkte (CD3- und CD19-Depletion) oder indirekte (CD34-Anreicherung) T-Zell-Depletion in Kombination mit OKT3 durchgeführt. Bei Auftreten einer akuten GvH-Reaktion > Grad 2 muss zur Vermeidung einer lebensbedrohlichen Situation die Immunsuppression intensiviert werden. Am häufigsten hierzu werden hoch dosierte Steroide eingesetzt (Methylprednisolon 2[–5] mg/kg/Tag). Bei fehlenden Ansprechen werden dann weitere immunsuppressive Medikamente wie Antilymphozytenglobulin, oder monoklonale Antikörper (z. B. gegen CD25-Rezeptoren, TNFα, CD52) eingesetzt [35]. Patienten mit einer schweren GvH-Reaktion versterben zumeist trotz gezielter antiinfektiver Therapie an einer nicht beherrschbaren infektiologischen Komplikation (z. B. Aspergillen, Viren) in Folge der starken Immunsuppression.

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.

Späte Erholungsphase: Zeitraum nach Tag 100 post-SZT
Die Patienten sind nach Tag 100 post transplantationem für Infektionen des oberen und unteren Respirationstrakts (Pneumonie, Bronchitis, Sinusitis, Pharyngitis, Otitis) anfällig. Ca. 50% aller Patienten mit und ca. 21% ohne cGvH-Reaktion entwickeln noch nach Tag 100 nach SZT eine Infektion der Lunge [12].

Oft sind bekapselte Bakterien wie Streptokokken und Haemophilus die nachzuweisenden Erreger [21]. Neben der funktionellen Asplenie (oft im Rahmen einer cGvH-Reaktion), spielen ebenfalls der Immunglobulinmangel (IgA und IgG) und die Funktionseinschränkung der neutrophilen Granulozyten und der Makrophagen für das Auftreten dieser Infektionen eine Rolle. Treten Pneumonien zu diesem Zeitpunkt auf, muss differenzialdiagnostisch eine Infektion mit Pneumocystis jiroveci in Betracht gezogen werden.

Neben Bakterien können in dieser Zeitphase, aufgrund der verminderten Lymphozytenfunktion, alle potenziell pathogenen Viren (CMV, HSV, Adeno-Viren, EBV, VZV) zu schweren Infektionen an praktisch allen Organsystemen (Atemwege, Gastrointestinaltrakt, Urogenitaltrakt, ZNS, Augen, Haut) führen.

Während einer Therapie mit Steroiden im Rahmen einer cGvH-Reaktion, haben die Patienten ein hohes Risiko Pilzinfektionen (Candida spp., Aspergillen spp.) zu entwickeln. Ebenso ist eine intakte Lymphozytenfunktion zur Abwehr von invasiven Aspergillosen notwendig.

100 Tage nach SZT hat sich das Immunsystem beim Empfänger einer HLA-identen Geschwisterspende zumeist gut rekonstituiert. Die immunsuppressive Prophylaxe kann bei fehlendem Auftreten einer GvH-Reaktion reduziert und schließlich abgesetzt werden. Diese Patienten entwickeln im weiteren Verlauf nur selten Infektionen, vorausgesetzt sie leiden nicht an einer cGvH-Reaktion, besitzen >200/µl CD4-pos. T-Lymphozyten und haben normale Immunglobulinwerte [6].

Bei Transplantationen von einem unverwandten Fremdspender oder mismatch-Spender kommt es beim Empfänger zu einer langsameren Erholung des Immunsystems. Diese Patienten besitzen daher schon an sich ein erhöhtes Infektionsrisiko im Vergleich zu Transplantationen von einem HLA-identen Familienspender [21]. Hinzu kommt die bei diesen Transplantationen häufiger auftretende GvH-Reaktion (und ihre Therapie).

Im Rahmen einer cGvH-Reaktion leiden die Patienten an einem erhöhten Infektionsrisiko aufgrund:
- anhaltende Immundefizienzen durch eine stattgehabte aGvH (s. o.),
- Schleimhautveränderungen, so dass pathogene Keime leichter eindringen können,
- funktionelle Asplenie mit Verlust der Opsonierung und einem hohen Risiko für Infektionen durch bekapselte Bakterien [11]. Eine Prophylaxe mit Penizillin p. o. sowie entsprechende Impfungen sollten durchgeführt werden.

Im Gegensatz zu allogenen, traten bei autolog transplantierten pädiatrischen Patienten 77% aller Infektionsepisoden innerhalb der ersten 6 Monate nach Transplantation auf; danach ist nur noch mit einem geringen Infektionsrisiko zu rechnen [15].

Konsequenzen und Unterschiede für die rationale und rationelle Diagnostik und Therapie von pädiatrischen Patienten nach allogener SZT

Bakterielle Infektionen
Vor Transplantation sind latente infektiöse Herde an den Zähnen, im Kiefer und in den Nasennebenhöhlen auszuschließen. In der Zeit der Aplasie, während der Installation eines Zentralen Venenkatheters und bei Auftreten einer GvH-Reaktion, besteht bei transplantierten Patienten eine besondere Gefährdung für bakterielle Infektionen.

In der Aplasie überwiegen die Infektionen mit grampositiven Erregern, die durch die Hauteintrittstelle des Zentralen Venenkatheters, bei invasiven Engriffen (Katheterwechsel, Knochenmarkpunktion, Blutentnahme usw.) oder aufgrund der Mukositis in den Organismus eindringen können. Meistens handelt es sich hierbei um Staphylokokken, Corynebakterien und α-hämolysierende Streptokokken. Körpereigene gramnegative Bakterien der Mundhöhle und des Magen-Darm-Traktes können die Schleimhautbarriere ebenfalls aufgrund der zytotoxischen Schädigung überwinden. E. coli, Klebsiellen und Pseudomanden-Infektionen werden hierbei beobachtet.

Da bei den meisten Fieberschüben in der Aplasie der Erregernachweis bzw. die Identifikation des Infektionsortes nicht gelingt, wird eine empirische Antibiotika-Therapie eingeleitet. Hierzu notwendig ist die Kenntnis des patienteneigenen Erregerspektrums und der klinikspezifischen Resistenzlage. Die empirische antibiotische (Kombinations-)Therapie soll gegen gramnegative Erreger – insbesondere Pseudomonaden – wirksam sein, da Infektionen mit diesen Erregern deutlich schwerere Krankheitsverläufe zeigen. Möglicherweise kann in der empirischen Therapie auf Glykopeptide, die zu einer Zunahme der Inzidenz von Vancomycin-resistenten-Enterokokken (VRE) führen, in der Zukunft verzichtet werden [7]. Dies müssen jedoch weitere Studien, insbesondere bei Kindern, belegen.

Mit Auftreten der Granulozyten reduziert sich das Risiko für bakterielle Infektionen deutlich. Jedoch sind bakterielle Erreger, vor allem bei Vorhandensein eines zentralen Venenkatheters oder einer GvH-Reaktion, weiterhin als Infektionsursache zu berücksichtigen. Infektionen durch bekapselte Bakterien treten bei funktioneller Asplenie, z. B. im Rahmen einer chronischen GvH-Reaktion auf. Der abnehmende Impfschutz nach Transplantation erhöht zusätzlich die Gefahr von infektiösen Komplikationen durch diese Erreger.

Für weiterführende Informationen zur Klinik, Diagnostik und Therapie verweisen wir auf die entsprechenden Kapitel dieses Heftes: „Therapie bakterieller Infektionen in der pädiatrischen Onkologie“, „Diagnostik und Therapie Katheter-assoziierter Infektionen in der pädiatrischen Onkologie“ und „Fieber unklarer Genese (FUO) bei Kindern und Jugendlichen mit onkologischen Erkrankungen“.

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.

Virale Infektionen

Da die Rekonstitution und die Funktion der Lymphozyten bis zu einem Jahr nach allogener Stammzell-Transplantation (besonders in der mismatch/haplo-Konstellation) eingeschränkt sind, kann während dieses langen Zeitraums jederzeit eine schwere Virus-Primärinfektion oder -reaktivierung auftreten.

Die häufigsten viralen Infektionen werden bei transplantierten Patienten durch Herpes-simplex- und Zytomegalie-Viren hervorgerufen. Jedoch stellen auch Infektionen durch Epstein-Barr-, Adeno-, Varizella-Zoster-, Parvo-B19-, Echo- und Pneumo-Viren lebensgefährliche Komplikationen dar. Deshalb sollten virologische „Surveillance-Untersuchungen" mittels „polymerase chain reaction" (PCR) bei jedem allogen transplantierten Patienten routinemäßig durchgeführt werden. Bei Nachweis eines Erregers ohne begleitende klinische Symptomatik wird, z. B. für CMV, eine präemptive Therapie empfohlen. Bei Ausbruch einer viralen Erkrankung ist eine schnelle Therapieeinleitung indiziert. Jedoch besitzen die Virusstatika zumeist deutlich ausgeprägte Nebenwirkungen, wie Myelosuppression (Ganciclovir) und Nierentoxizität (Cidofovir, Foscarnet). Diese Nebenwirkungen sind bei transplantierten Patienten, aufgrund der bereits vorhandenen eingeschränkten Knochenmarksfunktion und der Interaktionen mit anderen unverzichtbaren nephrotoxischen Medikamenten (z. B. Cyclosporin A), besonders relevant. Die neueren, viel versprechenden Therapiestrategien mit spezifischen zytotoxischen T-Lymphozyten gegen CMV, Adeno und EBV sind im Moment noch experimenteller Natur [18], ebenso wie Vakzinierungsmodelle [38]. Entscheidend für die Kontrolle einer Viruserkrankung ist die Erholung des zellulären Immunsystems.

Das regelmäßige Screening, die frühzeitige Diagnostik und ein schneller Therapiebeginn sind wichtige Bestandteile bei der Betreuung stammzelltransplantierter Patienten.

Für weiterführende Informationen zur Klinik, Diagnostik und Therapie der viralen Infektionen verweisen wir auf das Kapitel „Diagnose und Therapie von Virusinfektionen bei Kindern und Jugendlichen mit neoplastischen Erkrankungen".

Pilz-Infektionen

Durch Pilzinfektionen sind die transplantierten Patienten vor allem im Rahmen einer GvH-Reaktion, ihrer immunsuppressiven Therapie mit Steroiden und bei eingeschränkter T-Zell-Funktion gefährdet. Im Kindesalter wird bei ca. 16 % aller allogen transplantierter Patienten eine invasive Pilzinfektion beobachtet [37]. Die wichtigsten Erreger sind hierbei die Candida spp. und Aspergillen spp. Da die Infektionen durch seltenere Keime wie Zygomyceten (Mucor) und Fusarien in der Häufigkeit zunehmen, sind zukünftig diese Spezien bei therapeutischen Überlegungen als ursächliche Erreger zu berücksichtigen. Hierbei ist das Wirkungsspektrum des eingesetzten Antimykotikums zu berücksichtigen. So haben beispielsweise einige neue, zunehmend eingesetzte Antimykotika aus der Gruppe der Azole und Echinocandine keine Wirkung gegen Zygomyceten. Für weiterführende Informationen zur Klinik, Diagnostik und Therapie der mykotischen Infektionen verweisen wir auf das Kapitel „Diagnose und Therapie von Pilzinfektionen bei Kindern und Jugendlichen mit neoplastischen Erkrankungen".

Besonders bei onkologischen Grunderkrankungen, bei denen die Transplantation den einzig noch möglichen kurativen Ansatz bietet, sollte eine invasive Aspergillose oder Candida-Erkrankung per se keine Kontraindikation für die Transplantation darstellen. Anzustreben ist dabei eine maximale Besserung der Infektion vor Beginn der Konditionierung und die konsequente Fortführung der antimykotischen Therapie bis zur kompletten Erholung der Immunfunktion nach SZT [29]. Besonders in der Phase der Konditionierung müssen die möglichen Nebenwirkungen und Interaktionen einzelner Antimykotika (Azole) mit der Chemotherapie (Busulfan, Cyclophosphamid) in die Therapieentscheidung miteinbezogen werden.

Pneumozystis-Infektionen

Infektionen mit Pneumocystis jiroveci stellen eine erhebliches Morbiditäts- und Letalitätsrisiko für immundefiziente und somit auch für transplantierte Patienten dar. Die Infektion äußert sich in Form von schweren Pneumonien mit radiologischem Nachweis von diffusen Infiltraten im Thorax. Zur Diagnostik wird bronchalveolären Lavage-Flüssigkeit bzw. seltener Sputum verwendet. Seit Einführung der Prophylaxe mit Trimethoprim-Sulfamethoxazol (TMP/SMX) ist die Infektionsrate nahezu auf „null" gesunken [10]. Trotzdem werden im klinischen Alltag immer wieder Infektionen bei nicht durchgeführter Prophylaxe bzw. bei der alternativ durchgeführten Penthamidin-Inhalation (Durchbruchsinfektionen) beobachtet. Die Therapie der Pneumozystis-Pneumonie wird mit hochdosiertem TMP/SMX durchgeführt. Trotz sofortiger Einleitung der Therapie liegt die Letalität einer Pneumozystis-Pneumonie bei transplantierten Patienten innerhalb der ersten 6 Monate bei bis zu 90 % [31].

Aufgrund der äußerst guten Prophylaxe-Daten und der sehr schlechten Therapieerfolge bei Pneumozystis-Infektionen, ist die konsequente Durchführung der Prophylaxe bis zur Erholung des Immunsystems (jedoch mindestens 6 Monate) bei transplantierten Patienten hervorzuheben [8]. Die Patienten-Compliance ist im Rahmen der ambulanten Betreuung regelmäßig zu überprüften.

Für weiterführende Informationen verweisen wir auf das Kapitel „Diagnose und Therapie von Pilzinfektionen bei Kindern und Jugendlichen mit neoplastischen Erkrankungen".

Seltene Erreger

Stammzelltransplantierte Patienten sind durch ihre Immundefizienz auch für Infektionen durch seltene Erreger gefährdet. Deswegen sind auch Toxoplasmen, Nocardien, Kryptokokken, M. tuberculosis, atypische Mykobakterien und Aktinomyceten im Einzelfall als Erreger einer Infektion in Betracht zu ziehen.

Zusammenfassung

- Bei autologen Transplantationen ist das Infektionsrisiko nach 6 Monaten minimal.
- Nach einer allogenen Stammzell-Transplantation
  - besteht, trotz nummerischer Erholung der Immunzellen, eine deutlich stärkere und länger andauernde (z. T. > 1 Jahr) humorale und zelluläre Immundefizienz als nach konventioneller onkologischer Therapie.

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.

– stellen besonders die GvH-Reaktion und die notwendige immunsuppressiven Therapie ein weiteres Infektionsrisiko dar.
– ist eine frühzeitige, umfassende Therapie und zum Teil invasive Diagnostik zur Erregerfindung bei auftreten klinischer Zeichen einer Infektion notwendig.

Literatur

[1] Bensinger WI, Martin PJ, Storer B et al. Transplantation of bone marrow as compared with peripheral-blood cells from HLA-identical relatives in patients with hematologic cancers. N Engl J Med 2001; 344: 175 – 181
[2] Bredius RG, Templeton KE, Scheltinga SA et al. Prospective study of respiratory viral infections in pediatric hemopoietic stem cell transplantation patients. Pediatr Infect Dis J 2004; 23: 518 – 522
[3] Busca A, Saroglia EM, Giacchino M et al. Analysis of early infectious complications in pediatric patients undergoing bone marrow transplantation. Support Care Cancer 1999; 7: 253 – 259
[4] Center of Disease Control and Prevention. Guidelines for preventing opportunistic infections among hematopoietic stem cell transplant recipients. MMWR Recomm Rep 2000; 49: 1 – 125
[5] Dell'Orto M, Rovelli A, Barzaghi A et al. Febrile complications in the first 100 days after bone marrow transplantation in children: a single center's experience. Pediatr Hematol Oncol 1997; 14: 335 – 47
[6] Einsele H, Bertz H, Beyer J et al. Infectious complications after allogeneic stem cell transplantation: epidemiology and interventional therapy strategies – guidelines of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Oncology (DGHO). Ann Hematol 2003; 82 (Suppl 2): 175 – 185
[7] Engelhard D, Elishoov H, Strauss N et al. Nosocomial coagulase-negative staphylococcal infections in bone marrow transplantation recipients with central vein catheter. A 5-year prospective study. Transplantation 1996; 61: 430 – 434
[8] Groll AH, Ritter J, Muller FM. Guidelines for prevention of Pneumocystis carinii pneumonitis in children and adolescents with cancer. Klin Padiatr 2001; 213 (Suppl 1): A38 – A49
[9] Hovi L, Saarinen-Pihkala UM, Vettenranta K et al. Invasive fungal infections in pediatric bone marrow transplant recipients: single center experience of 10 years. Bone Marrow Transplant 2000; 26: 999 – 1004
[10] Ioannidis JP, Cappelleri JC, Skolnik PR et al. A meta-analysis of the relative efficacy and toxicity of Pneumocystis carinii prophylactic regimens. Arch Intern Med 1996; 156: 177 – 188
[11] Kalhs P, Panzer S, Kletter K et al. Functional asplenia after bone marrow transplantation. A late complication related to extensive chronic graft-versus-host disease. Ann Intern Med 1988; 109: 461 – 464
[12] Kauffman CA, Carver PL. Antifungal agents in the 1990s. Current status and future developments. Drugs 1997; 53: 539 – 549
[13] Lehrnbecher T, Varwig D, Kaiser J et al. Infectious complications in pediatric acute myeloid leukemia: analysis of the prospective multi-institutional clinical trial AML-BFM 93. Leukemia 2004; 18: 72 – 77
[14] Lex C, Korholz D, Kohlmuller B et al. Infectious complications in children with acute lymphoblastic leukemia and T-cell lymphoma – a rationale for tailored supportive care. Support Care Cancer 2001; 9: 514 – 521
[15] Machatschek J, Duda J, Matthay K et al. Immune reconstitution, infectious complications and post transplant supportive care measures after autologous blood and marrow transplantation in children. Bone Marrow Transplant 2003; 32: 687 – 693
[16] Maltezou HC, Petropoulos D, Choroszy M et al. Dapsone for Pneumocystis carinii prophylaxis in children undergoing bone marrow transplantation. Bone Marrow Transplant 1997; 20: 879 – 881
[17] Meisel R, Enczmann J, Balzer S et al. Similar survival following HLA-identical sibling transplantation for standard indication in children with haematologic malignancies: a single center comparison of mobilized peripheral blood stem cell with bone marrow transplantation. Klin Padiatr 2005; 217: 135 – 141
[18] Moss P, Rickinson A. Cellular immunotherapy for viral infection after HSC transplantation. Nat Rev Immunol 2005; 5: 9 – 20
[19] Mullen CA, Nair J, Sandesh S et al. Fever and neutropenia in pediatric hematopoietic stem cell transplant patients. Bone Marrow Transplant 2000; 25: 59 – 65
[20] Nagatoshi Y, Kawano Y, Watanabe T et al. Hematopoietic and immune recovery after allogeneic peripheral blood stem cell transplantation and bone marrow transplantation in a pediatric population. Pediatr Transplant 2002; 6: 319 – 326
[21] Ochs L, Shu XO, Miller J et al. Late infections after allogeneic bone marrow transplantations: comparison of incidence in related and unrelated donor transplant recipients. Blood 1995; 86: 3979 – 3986
[22] Ogden AK, Steuber CP, Mahoney JrDH et al. Bone marrow transplantation in childhood leukemia using reverse isolation techniques. Med Pediatr Oncol 1990; 18: 1 – 5
[23] Parkman R, Weinberg KI. Immune Reconstitution following Hematopoietic Cell Transplantation. In: Blume KG, Forman SJ, Appelbaum FR (eds). Thomas' Hematopoietic Stem Cell Transplantation. 3rd ed. Blackwell Publishing. Malden, Massachusetts 2004; 853–861
[24] Reddy P, Ferrara JL. Immunobiology of acute graft-versus-host disease. Blood Rev 2003; 17: 187 – 194
[25] Romano V, Castagnola E, Dallorso S et al. Bloodstream infections can develop late (after day 100) and/or in the absence of neutropenia in children receiving allogeneic bone marrow transplantation. Bone Marrow Transplant 1999; 23: 271 – 275
[26] Rubinstein P, Stevens CE. Placental blood for bone marrow replacement: the New York Blood Center's program and clinical results. Baillieres Best Pract Res Clin Haematol 2000; 13: 565 – 584
[27] Saral R, Burns WH, Laskin OL et al. Acyclovir prophylaxis of herpes-simplex-virus infections. N Engl J Med 1981; 305: 63 – 67
[28] Schonberger S, Niehues T, Meisel R et al. Transplantation of haematopoietic stem cells derived from cord blood, bone marrow or peripheral blood: a single centre matched-pair analysis in a heterogeneous risk population. Klin Padiatr 2004; 216: 356 – 363
[29] Schuster F, Moelter C, Schmid I et al. Successful antifungal combination therapy with voriconazole and caspofungin. Pediatr Blood Cancer 2005; 44: 682 – 685
[30] Sullivan KM. Graft versus Host Disease. In: Blume KG, Forman SJ, Appelbaum FR (eds). Thomas' Hematopoietic Stem Cell Transplantation. 3rd ed. Blackwell Publishing. Malden, Massachusetts 2004; 635–664
[31] Tuan IZ, Dennison D, Weisdorf DJ. Pneumocystis carinii pneumonitis following bone marrow transplantation. Bone Marrow Transplant 1992; 10: 267 – 272
[32] Vicent MG, Madero L, Chamorro L et al. Comparative cost analysis of autologous peripheral blood progenitor cell and bone marrow transplantation in pediatric patients with malignancies. Haematologica 2001; 86: 1087 – 1094
[33] Viscoli C, Castagnola E, Moroni C et al. Early infectious complications in children undergoing BMT. Bone Marrow Transplant 1991; 7 (Suppl 3): 42 – 47
[34] Walter EA, Bowden RA. Infection in the bone marrow transplant recipient. Infect Dis Clin North Am 1995; 9: 823 – 847
[35] Wawer A, Laws HJ, Dilloo D et al. Long-time survival after unrelated bone marrow transplantation in children and adolescents and targeted therapy with CD25 blockade to prevent GVHD. Klin Padiatr 2004; 216: 169 – 175
[36] Whimbey E, Champlin RE, Couch RB et al. Community respiratory virus infections among hospitalized adult bone marrow transplant recipients. Clin Infect Dis 1996; 22: 778 – 782
[37] Wingard JR. Bacterial Infections. In: Blume KG, Forman SJ, Appelbaum FR (eds). Thomas' Hematopoietic Stem Cell Transplantation. 3rd ed. Blackwell Publishing. Malden, Massachusetts 2004; 665–682
[38] Zaia JA, Sissons JG, Riddell S et al. Status of Cytomegalovirus prevention and treatment in 2000. Hematology (Am Soc Hematol Educ Program) 2000: 339 – 355

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.