

Aus der Einrichtung für Knochenmarktransplantation des Transplantationszentrums
des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf
Direktor: Prof. Dr. Dr. h.c. A. R. Zander

**Lungenkomplikationen nach allogener Fremdspendertransplantation:
Retrospektive Studie zur Ermittlung pulmonaler Risikofaktoren und
der Ergiebigkeit der bronchoalveolären Lavage**

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
dem Fachbereich Medizin der Universität Hamburg

vorgelegt von
Lisa Zimmer
aus Heidelberg

Hamburg 2005

Angenommen vom Fachbereich Medizin

der Universität Hamburg am: 2.3.2006

Veröffentlicht mit Genehmigung des Fachbereichs

Medizin der Universität Hamburg

Prüfungsausschuss, der/die Vorsitzende: Prof. Dr. A. R. Zander

Prüfungsausschuss: 2. Gutachter/in: PD Dr. B. Zöllner

Prüfungsausschuss: 3. Gutachter/in: Prof. Dr. H.-E. Laack

Inhaltsverzeichnis

1	Arbeitshypothese und Fragestellung	1
2	Einleitung	2
2.1	Einführung in die Arbeit	2
2.1.1	Erläuterung der Thematik	2
2.1.2	Geschichte der Knochenmarktransplantation	3
2.1.3	Knochenmarktransplantationstypen.....	4
2.1.4	Transplantat–gegen–Wirt–Reaktion (Graft-versus-Host-Disease).....	5
2.2	Stand der Forschung.....	5
2.2.1	Risikofaktoren für die Entwicklung pulmonaler Komplikationen.....	5
2.2.2	Lungenkomplikationen nach Stammzelltransplantation.....	8
2.2.2.1	Bakterielle Lungeninfektionen.....	10
2.2.2.2	Virale Lungeninfektionen	11
2.2.2.3	Fungale Lungeninfektionen	14
2.2.2.4	Pneumocystis carinii –Pneumonie	17
2.2.2.5	Diffuse alveoläre Hämorrhagie.....	19
2.2.2.6	Bronchiolitis obliterans	21
2.2.2.7	Idiopathisches Pneumonie-Syndrom.....	23
2.2.2.8	Lungentoxizität	25
2.2.3	Die bronchoalveoläre Lavage und Lungenbiopsie.....	27
2.2.3.1	Aktueller Wissensstand bezüglich der diagnostischen Ergiebigkeit der BAL ...	27
2.2.3.2	Aktueller Wissensstand bezüglich der diagnostischen Ergiebigkeit der OLB ...	30
3	Material und Methoden	33
3.1	Durchführung der Untersuchung	33
3.1.1	Prinzip der Auswahl des untersuchten Patientenkollektivs	33
3.1.2	Patientenakten	33
3.1.3	Genehmigung zur Akteneinsicht.....	33
3.2	Beschreibung des Patientenkollektivs.....	34
3.2.1	Alters- und Geschlechtsverteilung.....	34
3.2.2	Grunderkrankungen	34
3.2.3	HLA-Kompatibilität und Knochenmarktransplantationstyp.....	35
3.2.4	Konditionierungstherapie und GvHD-Prophylaxe.....	35
3.3	Methoden der Untersuchung.....	37

3.3.1	Untersuchung möglicher Risikofaktoren für Lungenkomplikationen	37
3.3.1.1	Alter und Geschlecht.....	37
3.3.1.2	Grunderkrankung	37
3.3.1.3	CMV-Status von Spender und Empfänger.....	37
3.3.1.4	Konditionierungsbehandlung und ATG.....	38
3.3.1.5	HLA-Kompatibilität und Herkunft der Stammzellen	39
3.3.1.6	CD34 ⁺ -Zelldosis.....	39
3.3.1.7	Graft-versus-Host-Disease (GvHD).....	39
3.3.1.8	Engraftment der Leukozyten.....	41
3.3.1.9	Absoluter Lymphozytenwert 30 Tage post HSCT.....	41
3.3.2	Diagnostik der Lungeninfiltrate.....	41
3.3.2.1	Röntgen-Thorax- und CT-Befunde.....	41
3.3.2.2	Erregerisolierung im Blut durch serologische oder kulturelle Verfahren.....	42
3.3.2.3	C-reaktives Protein.....	43
3.3.2.4	Bronchoalveoläre Lavage	43
3.3.2.5	Therapie	45
3.3.2.6	Autopsiebefunde	45
3.3.3	Diagnose-Kriterien für ätiologische Klassifikation der Lungenkomplikationen	45
3.4	Datensammlung und Datenanalyse.....	47
4	Ergebnisse	48
4.1	Risikofaktorenanalyse für die Entwicklung pulmonaler Komplikationen.....	48
4.1.1	Mittelwertsvergleich der zwei Patientengruppen in den Merkmalen Alter, Engraftment der Leukozyten, CD34 ⁺ -Zellzahl und ATG-Dosis	48
4.1.2	Vergleich von Häufigkeiten der zwei Patientengruppen in den Merkmalen Geschlecht, Diagnose, Art der Transplantation, Lymphozytenwert, CMV-Status, aGvHD, cGvHD, Konditionierung und HLA-Kompatibilität	49
4.1.3	Univariate Analyse der Risikofaktoren für die Entwicklung pulmonaler Komplikationen mit Hilfe des Logrank-Testes.....	51
4.2	Einfluss der Risikofaktoren und Lungenkomplikationen auf die Überlebenszeit der Patienten.....	55
4.2.1	Univariate Analyse der Risikofaktoren und Lungenkomplikationen für das Gesamtüberleben mit Hilfe des Logrank-Testes.....	55
4.2.2	Multivariate Analyse der Risikofaktoren und Lungenkomplikationen für das Gesamtüberleben mit Hilfe des Cox-Regressionsmodells.....	60

4.3	Lungenkomplikationen und Diagnostik.....	61
4.3.1	Beschreibung der Patienten mit Lungenkomplikationen.....	61
4.3.2	Anzahl der zur diagnostischen Klärung der pulmonalen Episoden durchgeführten BAL	64
4.3.3	Gesamtdarstellung der Ergebnisse der durchgeführten BAL	64
4.3.4	Erste nach Transplantation durchgeführte BAL	66
4.3.4.1	Diagnostik vor erster bronchoalveolärer Lavage	67
4.3.4.2	Ergebnisse der ersten bronchoalveolären Lavage.....	68
4.3.4.3	Vergleich von Häufigkeiten der Patienten mit bzw. ohne antimikrobielle Therapie bezüglich des Ergebnisses der ersten BAL.....	71
4.3.4.4	Logrank-Test für den Vergleich der Patienten mit bzw. ohne Therapiemodifikation an Hand des Überlebens nach der ersten BAL.....	72
4.3.4.5	Logrank-Test für den Vergleich der Patienten mit bzw. ohne Therapiebestätigung an Hand des Überlebens nach der ersten BAL.....	73
4.3.4.6	Logrank-Test für den Vergleich der Patienten mit bzw. ohne diagnostisches Ergebnis der BAL an Hand des Überlebens nach der ersten BAL	74
4.3.4.7	Klinischer Verlauf nach BAL	75
4.4	Patienten mit Lungenkomplikation ohne BAL	77
4.4.1	Ergebnisse der diagnostischen Untersuchungen der Lungenkomplikationen.....	77
4.4.2	Klinischer Verlauf der Lungenkomplikationen	78
4.5	Pilzinfektionen der Lunge.....	79
4.5.1	Pilzpneumonien in der Aplasie	80
4.5.2	Pilzpneumonien bei GvHD	81
4.5.3	Laborparameter und radiologische Befunde der pulmonalen Pilzinfektionen....	81
4.5.4	Diagnose der Pilzpneumonien	82
4.5.4.1	BAL-Befunde bei pulmonalen Pilzinfektionen.....	84
4.5.5	Therapie der Pilzpneumonien	85
4.5.6	Klinischer Verlauf der Pilzpneumonien.....	86
4.5.7	Überlebensanalyse der Patienten mit Pilzpneumonien im Vergleich zu Patienten mit Lungenkomplikationen nicht fungaler Genese.....	88
5	Diskussion	89
5.1	Lungenkomplikationen nach allogener Fremdspendertransplantation	89
5.2	Diagnostische Ergiebigkeit der BAL	94
5.3	Auswirkungen der BAL	100

5.4	Bedeutung dieser Studie.....	103
6	Zusammenfassung	105
7	Anhang	107
7.1	Literaturverzeichnis	107
7.2	Abkürzungsverzeichnis.....	128
7.3	Tabellenverzeichnis	131
7.4	Abbildungsverzeichnis.....	133
7.5	Danksagung.....	134
7.6	Lebenslauf.....	135
7.7	Erklärung.....	136

1 Arbeitshypothese und Fragestellung

Lungenkomplikationen nach hämatopoetischer Stammzelltransplantation (HSCT) scheinen sowohl durch die Identifizierung von pulmonalen Risikofaktoren zur Entwicklung präventiver Maßnahmen als auch durch eine gezielte Diagnostik zur Ursachenabklärung und Therapiemodifikation beeinflusst zu werden (von Eiff et al. 1995a, Ho et al. 2001). Auf der Basis dieser Annahme befasst sich die anstehende Arbeit mit den nach allogener Fremdspondertransplantation aufgetretenen Lungenkomplikationen und im Rahmen der Lungenkomplikationen mit folgenden Fragestellungen:

1. Wird die Entwicklung nach der Transplantation auftretender Lungenkomplikationen durch die Merkmale Alter, Geschlecht, Grunderkrankung, Konditionierungstherapie, ATG-Dosis, CMV-Status, HLA-Kompatibilität, Art der Transplantation, transplantierte CD34⁺-Zellzahl, akute und chronische Graft-versus-Host-Disease, Engraftment der Leukozyten und absoluter Lymphozytenwert 30 Tage nach HSCT beeinflusst?
2. Welchen Einfluss haben Lungenkomplikationen auf die Überlebenszeit der Patienten?
3. Trägt die bronchoalveoläre Lavage (BAL) zur Ursachenklärung der Lungenkomplikationen bei?
4. Welche Auswirkungen hat die BAL auf die Therapie und die Überlebenszeit der Patienten?

Die retrospektiv angelegte Studie ermöglicht die Beurteilung der zu untersuchenden Risikofaktoren Alter, Geschlecht, Grunderkrankung, Konditionierungstherapie, ATG-Dosis, CMV-Status, HLA-Kompatibilität, Art der Transplantation, transplantierte CD34⁺-Zellzahl, akute und chronische Graft-versus-Host-Disease, Engraftment der Leukozyten und absoluter Lymphozytenwert 30 Tage nach HSCT bei 53 allogenen fremdspondertransplantierten Patienten mit Lungenkomplikationen im Vergleich mit 58 Patienten ohne Lungenkomplikationen. Die bei 44 der 53 Patienten mit Lungenkomplikationen durchgeführten bronchoalveolären Lavagen ermöglichen die Beurteilung der diagnostischen Ergiebigkeit der BAL und deren Auswirkungen auf die Therapie und die Überlebenszeit der Patienten.

2 Einleitung

2.1 Einführung in die Arbeit

2.1.1 Erläuterung der Thematik

Obwohl sich die Übertragung von Knochenmark und Blutstammzellen im letzten Jahrzehnt zu einem Standardtherapieverfahren in der Behandlung vieler hämatologischer Neoplasien und verschiedener Zustände des Knochenmarkversagens entwickelt hat, stehen der hämatopoetischen Stammzelltransplantation immer noch eine hohe Rate an Komplikationen gegenüber (Winer-Muram et al. 1996). Dabei tragen pulmonale Komplikationen, die bei 40-60% der Patienten mit Stammzelltransplantation auftreten, wesentlich zur Morbidität und Mortalität nach der Transplantation bei (Krowka et al. 1985, Cordonnier et al. 1986, Teschler et al. 1994, Soubani et al. 1996).

Das Spektrum der nach der Transplantation auftretenden pulmonalen Komplikationen ist vielfältig und schließt Lungenerkrankungen infektiöser und nicht-infektiöser Genese ein (Krowka et al. 1985, Soubani et al. 1996). Gründe für die Häufung pulmonaler Komplikationen sind die mit einer erhöhten Infektanfälligkeit einhergehende Immunsuppression, Lungenschädigung durch die Konditionierungstherapie (Ganzkörperbestrahlung, Chemotherapie) und akute und chronische Transplantat-gegen-Wirt-Reaktion. Eine frühe und gezielte Diagnostik zur ätiologischen Abklärung der neu aufgetretenen Lungenkomplikation ermöglicht ein rasches und spezifisch-therapeutisches Eingreifen und beeinflusst dadurch erfolgreich den Verlauf und Ausgang der Lungenerkrankung (Ehninger 1991, Teschler et al. 1994, von Eiff et al. 1995a). Voraussetzung für die Durchführung einer gezielten Therapie ist ein Untersuchungsverfahren, mit dem komplikationsarm und mit hoher Aussagekraft die Ätiologie der pulmonalen Komplikation geklärt werden kann (von Eiff et al. 1990). Das Anliegen zahlreicher Forschungsgruppen der letzten 20 Jahre bestand in der Klärung des Stellenwertes radiologischer, bronchoskopischer, bioptischer und mikrobiologischer Untersuchungsverfahren zur gezielten Evaluierung von Lungenkomplikationen und in der Untersuchung möglicher Risikofaktoren, die die Entwicklung pulmonaler Komplikationen beeinflussen. Dennoch ist der Stellenwert verfügbarer Untersuchungsmethoden bis heute nicht ganz geklärt, und die Identifizierung weiterer Risikofaktoren scheint für die Entwicklung präventiver Maßnahmen erforderlich.

Um eine Reduktion der pulmonalen Komplikationsrate und eine daraus resultierende Senkung der transplantationsassoziierten Mortalität zu erreichen, sind weitere Studien zur Klärung der diagnostischen Wertigkeit der verfügbaren Untersuchungsverfahren und zur Evaluierung prädisponierender Faktoren notwendig. Die vorliegende Arbeit befasst sich mit Lungenkomplikationen, die bei allogenen fremdspendertransplantierten Patienten der Einrichtung für Knochenmarktransplantation des Transplantationszentrums des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf aufgetreten sind, und versucht mit der Untersuchung von pulmonalen Risikofaktoren und der Überprüfung der diagnostischen Ergiebigkeit der bronchoalveolären Lavage und deren Auswirkungen auf die Therapie und die Überlebenszeit der Patienten in dieser Hinsicht einen Beitrag zu leisten.

2.1.2 Geschichte der Knochenmarktransplantation

Kenntnisse bezüglich der Transplantation von Knochenmark gehen auf das letzte halbe Jahrhundert zurück. 1922 entdeckte der dänische Forscher Fabricius-Moeller im Tierversuch, dass die Toxizität der Ganzkörperbestrahlung durch Schutz des hämatopoetischen Gewebes gemindert werden kann. Durch weitere Tierversuche der Arbeitsgruppen um Jacobson und Lorenz zeigte sich in den frühen 50er Jahren, dass die parenterale Gabe von Milzzellen oder Knochenmarkzellen von syngeneten Mäusen den gleichen Schutz vor Strahlentoxizität bietet wie eine Abschirmung des hämatopoetischen Gewebes (Santos 1996, Thomas 2004). Allerdings fiel schon in den Tierversuchen der 50er Jahre auf, dass Mäuse, die genetisch differentes Knochenmark erhalten hatten, nach kurzfristiger Besserung an einem sekundären Krankheitssyndrom verstarben, das Ende der 50er dann als akute GvHD charakterisiert wurde (Santos 1996). Anhand der tierexperimentell gewonnenen Erkenntnisse wurde deutlich, dass die Infusion von Knochenmarkzellen nicht nur zum Strahlenschutz sondern ebenfalls zur Behandlung angeborener Immundefekterkrankungen, Aplasiesyndrome und maligner Erkrankungen der Hämatopoese und Lymphopoese nützlich sein könnte (Thomas 2004).

Ende der 50er Jahre wurden die ersten Knochenmarktransplantationen von Blutgruppen-identischen Spendern am Menschen durchgeführt. Erste Berichte über die Retransfusion gelagerter patienteneigener Knochenmarkzellen erschienen ebenfalls zu dieser Zeit. Die Resultate der Ende der 50er bis Ende der 60er Jahre durchgeführten Knochenmarktransplantationen waren allerdings durch Misserfolge und Ernüchterung

gekennzeichnet (Santos 1996). Erst die Entdeckung und Bedeutung der Histokompatibilitätsantigene ebnete den Weg für die moderne Ära der Knochenmarktransplantation der 70er Jahre (Schaefer und Beelen 1991, Santos 1996).

Die erste erfolgreiche allogene Knochenmarktransplantation von einem HLA-identischen Geschwisterspender wurde 1968 von Gatti und Kollegen bei einem Kind mit schwerer kombinierter Immundefizienz durchgeführt. 11 Jahre später (1979) führten Hansen und Kollegen die erste erfolgreiche Knochenmarktransplantation von einem kompatiblen nicht verwandten Spender bei einem Patienten mit Leukämie durch (Thomas 2004). Weitere Verbesserungen der Transplantationsergebnisse resultierten aus Fortschritten bezüglich supportiver (Thrombozytensubstitution, antimikrobielle Therapie, Einsatz hämatopoetischer Wachstumsfaktoren) und gnotobiotischer Maßnahmen (Infektionsprophylaxe) sowie der Vorverlegung des Transplantationszeitpunktes in frühere Krankheitsstadien, Einführung der fraktionierten Ganzkörperbestrahlung und potenter Immunsuppressiva wie des Ciclosporin (Schaefer und Beelen 1991, Santos 1996). Heute gilt die Knochenmarktransplantation als etabliertes Verfahren, das bei vielen malignen und nichtmalignen Erkrankungen Heilungschancen eröffnet (Thomas 2004).

2.1.3 Knochenmarktransplantationstypen

Hämatopoetische Progenitor- und Stammzellen aus Knochenmark, Blut oder Nabelschnurblut sind das zentrale Produkt der Stammzelltransplantation. Sie sind unbeschränkt reproduktionsfähig und können dadurch die Hämatopoese vollständig wiederherstellen. Blutstammzellen können durch hämatopoetische Wachstumsfaktoren ins periphere Blut mobilisiert und durch Leukapherese gewonnen werden (Link et al. 1997). Für die Knochenmark- und Blutstammzelltransplantation können sowohl autologe als auch allogene Zellen verwendet werden. Bei der autologen Transplantation werden patienteneigene Zellen aus Knochenmark oder Blut entnommen, kryokonserviert und nach myeloablativer Therapie reinfundiert. Bei der allogenen Transplantation erfolgt die Übertragung von Stammzellen aus dem Knochenmark oder Blut eines gesunden Spenders (Gratwohl 1996). Hierbei handelt es sich meist um HLA-identische Geschwister- oder HLA-kompatible Familienspender, selten um eineiige Zwillingsspender (syngene Transplantation) (Zander und Kabisch 1992). Falls sich kein geeigneter Familienspender findet, können HLA-kompatible Spender aus internationalen Fremdspenderregistern eingesetzt werden.

Fremdspondertransplantationen werden zum größten Teil bei Patienten mit Leukämie durchgeführt. Diese Patienten haben im Vergleich zu Patienten mit HLA-identischen Geschwisterspendern ein erhöhtes Risiko für GvHD, Transplantatabstoßung und Infektionen (Schaefer und Beelen 1991, Gajewski und Champlin 1996).

2.1.4 Transplantat-gegen-Wirt-Reaktion (Graft-versus-Host-Disease)

Bei der GvHD handelt es sich um eine immunologische Unverträglichkeitsreaktion, bei der reife alloreaktive T-Lymphozyten des Spendertransplantats gegen Antigenstrukturen des Empfängergewebes reagieren. Man unterscheidet eine akute und eine chronische GvHD. Die akute GvHD tritt, je nach Grad der Übereinstimmung der Histokompatibilitätsantigene, bei 30-80% der allogenen transplantierten Patienten in den ersten 100 Tagen nach der Transplantation auf (Schaefer und Beelen 1991, Chao 1996, Link et al. 1997). Klinisch manifestiert sich die akute GvHD bevorzugt an der Haut, der Leber und dem Gastrointestinaltrakt. Die Einteilung erfolgt entsprechend dem Ausmaß der Organbeteiligung in vier Schweregrade (Glucksberg et al. 1974, siehe Tabelle 3.5, Tabelle 3.6).

30-60% der allogenen transplantierten Patienten entwickeln eine chronische GvHD, die zum größten Teil aus einer vorausgegangenen akuten GvHD und nur in 20-30% der Fälle de novo entsteht. Die chronische GvHD tritt definitionsgemäß ab Tag 100 nach der Transplantation auf, kann jedoch auch bereits um Tag 50 erscheinen (Chao 1996). Man unterscheidet, je nach Organbeteiligung, zwischen limitierter und ausgedehnter chronischer GvHD (Shulman et al. 1980, siehe Tabelle 3.7). Eine Transplantat-gegen-Wirt-Reaktion verursacht eine ausgeprägte Immundefizienz durch anhaltende Lymphozytenfunktionsdefekte und ist dadurch mit einem erheblich höheren Infektionsrisiko verbunden (Chao 1996, Link et al. 1997).

2.2 Stand der Forschung

2.2.1 Risikofaktoren für die Entwicklung pulmonaler Komplikationen

Da Lungenkomplikationen nach Stammzelltransplantation mit einer hohen Mortalitätsrate verbunden sind, ist die Evaluierung prädisponierender Faktoren für die Entwicklung präventiver Maßnahmen erforderlich. Einige Studien hierzu sollen kurz erwähnt werden. Auf spezifische Risikofaktoren der einzelnen Lungenkomplikationen wird in Kapitel 2.2.2 eingegangen.

In einer Studie von Eikenberry et al. (2005) entwickelten 90 (25%) von 363 Kindern mit Stammzelltransplantation Lungenkomplikationen. Die Inzidenz von Lungenkomplikationen war bei Kindern mit allogener HSCT signifikant höher als bei Kindern mit autologer HSCT ($p < .01$). Weiterhin zeigte sich, dass für Kinder mit schwerer GvHD (Grad III oder IV) das Risiko Lungenkomplikationen zu entwickeln signifikant erhöht war (RR: 2.0, KI: 1.1-3.7, $p = .02$).

Chen et al. (2003) prüften in einer Studie mit 1359 stammzelltransplantierten Patienten Inzidenz, Risikofaktoren und Mortalität spät auftretender (nach der Entlassung aus dem Krankenhaus) Pneumonien. Risikofaktoren für die Entwicklung später Pneumonien nach allogener HSCT waren höheres Patientenalter (RR: 0.5 für Patienten < 20 Jahre, RR: 1.2 für > 40 Jahre versus 20-40 Jahre, $p = .009$), nicht HLA-identischer Spender (RR: 1.6 für Fremdspender/nicht HLA-identische Familienspender versus HLA-identische Familienspender, $p = .01$) und chronische GvHD (RR: 1.5 für extensive GvHD versus keine/begrenzte GvHD, $p = .007$).

Ho et al. (2001) untersuchten bei 199 allogenen und 140 autolog stammzelltransplantierten Patienten Risikofaktoren für die Entwicklung schwerer Lungenkomplikationen (Def.: Alveoläre Hämorrhagie, Beatmungserforderlichkeit oder Tod aufgrund respiratorischer Insuffizienz), die vor Tag 60 nach Transplantation auftraten. Schwere Lungenkomplikationen traten signifikant häufiger nach allogener als nach autologer Stammzelltransplantation auf (24% versus 2.9%, $p = .001$). 33% der allogenen transplantierten Patienten mit CSA/MTX als GvHD-Prophylaxe entwickelten schwere Lungenkomplikationen im Vergleich zu nur 8% der Patienten mit T-Zellentleerung. Eine multivariate Analyse bestätigte, dass Patienten mit T-Zellentleerung ein signifikant erniedrigtes Risiko besaßen schwere Lungenkomplikationen zu entwickeln (RR: 0.18, $p = .0006$). Zusätzlich zeigte sich, dass Patienten, die 4-6 Wochen vor der Transplantation ein reduziertes Ein-Sekunden-Volumen ($\leq 80\%$ des Sollwertes) aufwiesen, ein signifikant erhöhtes Risiko für die Entwicklung schwerer Lungenkomplikationen hatten (RR: 4.4, $p = .0025$).

Ghalie et al. (1992) prüften bei 163 Patienten mit Stammzelltransplantation, die 60 pulmonale Komplikationen entwickelten, ob ein Zusammenhang zwischen prätransplantär veränderten Lungenvolumina und der Anzahl der nach der Transplantation auftretenden Lungenkomplikationen bestand. In univariaten Analysen

zeigte sich, dass Patienten mit vor der Transplantation reduzierter forcierter Vitalkapazität (FVC), Totalkapazität (TLC) oder reduziertem Ein-Sekunden-Volumen (FEV_1) eine signifikant höhere Rate pulmonaler Komplikationen aufwiesen. Die Lungenkomplikatonsrate in den ersten zwei Monaten war mit 65% bei Patienten mit $FEV_1 < 70\%$ im Vergleich zu 34% bei Patienten mit $FEV_1 \geq 70\%$ signifikant höher ($p = .004$). In einer multivariaten Analyse blieb ein reduziertes Ein-Sekunden-Volumen der einzige signifikante Einflussfaktor auf die Lungenkomplikatonsrate. Weiterhin zeigte sich, dass Patienten mit früherer Bleomycinthherapie signifikant häufiger Lungenkomplikatonsrate entwickelten als Patienten ohne Bleomycinthherapie. Abschließend sollte angemerkt werden, dass die Fähigkeit prätransplantär durchgeführter Lungenfunktionstests zur zuverlässigen Identifizierung von Patienten mit erhöhtem Lungenkomplikatonsrisiko umstritten ist (Horak 2004).

Kreuzfelder et al. (1995) führten eine prospektiv angelegte Studie bei 86 Patienten mit Stammzelltransplantation durch, um Marker in der BAL-Flüssigkeit und im Serum zu identifizieren, die prädiktiv für die Entwicklung pulmonaler Komplikationen in der frühen Transplantationsphase (< 50 Tage) sind. Albumin- und β -2-Mikroglobulin-Konzentrationen wurden sowohl in der BAL-Flüssigkeit als auch im Serum 10 Tage vor der Stammzelltransplantation (BAL-Baseline, BAL-B) als auch einen Tag nach der Transplantation (BAL-1) bei allen 86 Patienten bestimmt. 20 davon entwickelten anschließend Lungenkomplikatonsrate (Gruppe 1) und 66 blieben für mindestens 12 Monate lungenkomplikatonsfrei (Gruppe 2). Patienten der Gruppe 1 wiesen sowohl in BAL-B (prätransplantär) als auch in BAL-1 (posttransplantär) signifikant höhere Albumin-Konzentrationen in der BAL-Flüssigkeit auf im Vergleich zu Patienten der Gruppe 2 (BAL-B: Median 40 versus 28 mg/l, $p = 0.032$; BAL-1: Median 30 versus 15 mg/l, $p = .003$). β -2-Mikroglobulin-Konzentrationen waren zum Zeitpunkt der BAL-1 sowohl in der BAL-Flüssigkeit als auch im Serum der Patienten mit Lungenkomplikatonsrate signifikant höher als bei Patienten ohne Lungenkomplikatonsrate (BAL: Median 0.1 versus 0.07 mg/l, $p = .014$; Serum: Median 1.3 versus 1.15 mg/l, $p = .047$). Durch die Definition von Cut-Off-Werten für die Albumin-Konzentration in der BAL-Flüssigkeit (> 23 mg/l) und die β -2-Mikroglobulin-Konzentration im Serum (> 0.8 mg/l) zum Zeitpunkt der BAL-1 konnten Patienten mit Lungenkomplikatonsrate signifikant von solchen ohne Lungenkomplikatonsrate unterschieden werden ($p = .001$, Sensitivität 63%, Spezifität 81%).

2.2.2 Lungenkomplikationen nach Stammzelltransplantation

Die nach der hämatopoetischen Stammzelltransplantation auftretenden Lungenkomplikationen werden entsprechend ihrer Genese in infektiöse und nicht-infektiöse und entsprechend dem Zeitpunkt ihres Auftretens nach der Transplantation in frühe (< 100 Tage post HSCT) und späte (≥ 100 Tage post HSCT) Komplikationen unterteilt. Nach der Stammzelltransplantation können bestimmte Zeitabschnitte mit unterschiedlichen Komplikationen abgegrenzt werden, die entsprechend der hämatologischen und immunologischen Rekonstitution verlaufen (siehe Abbildung 2.1). Aus diesem Grund kann der Zeitpunkt des Auftretens einer pulmonalen Komplikation diagnostisch richtungsweisend sein.

In der Frühphase nach der Stammzelltransplantation stehen aufgrund der konditionierungsbedingten Neutropenie pulmonale Komplikationen durch Bakterien und Pilze im Vordergrund (Krowka et al. 1985, Soubani et al. 1996, Krüger et al. 1999). Ursachen infektiöser interstitieller Pneumonien in den ersten 100 Tagen nach der Transplantation sind meist Zytomegalieviren (Krowka et al. 1985, Wingard et al. 1988). An nicht-infektiösen frühen Komplikationen sind das Lungenödem, die diffuse alveoläre Hämorrhagie und die frühe Form des idiopathischen Pneumonie-Syndroms zu nennen (Krowka et al. 1985, Soubani et al. 1996, Raptis et al. 1999, Lewis et al. 2000, Afessa et al. 2001, Horak 2004).

Die Phase der späten Komplikationen ist hauptsächlich durch bakterielle sinupulmonale Infektionen und nicht-infektiöse pulmonale Komplikationen wie die Bronchiolitis obliterans, die Bronchiolitis mit organisierender Pneumonie und die späte Form des idiopathischen Pneumonie-Syndroms gekennzeichnet (Krowka et al. 1985, Teschler et al. 1994, Afessa et al. 2001, Horak et al. 2004). Pulmonale Tumorf infiltrate können sowohl im Rahmen eines Rezidivs der Grunderkrankung als auch im Rahmen von Sekundärmalignomen auftreten und Ursache später pulmonaler Komplikationen sein (Soubani et al. 1996, Winer-Muram et al. 1996). Allerdings muss berücksichtigt werden, dass sowohl durch den Einsatz prophylaktischer Breitspektrum-Antibiotika und Antimykotika als auch durch präventive Ganciclovir-Therapie und den Einsatz empirischer Antibiotika bei verdächtiger Infektion, Veränderungen bezüglich der zeitlichen Reihenfolge der Lungenkomplikationen auftreten (Horak 2004).

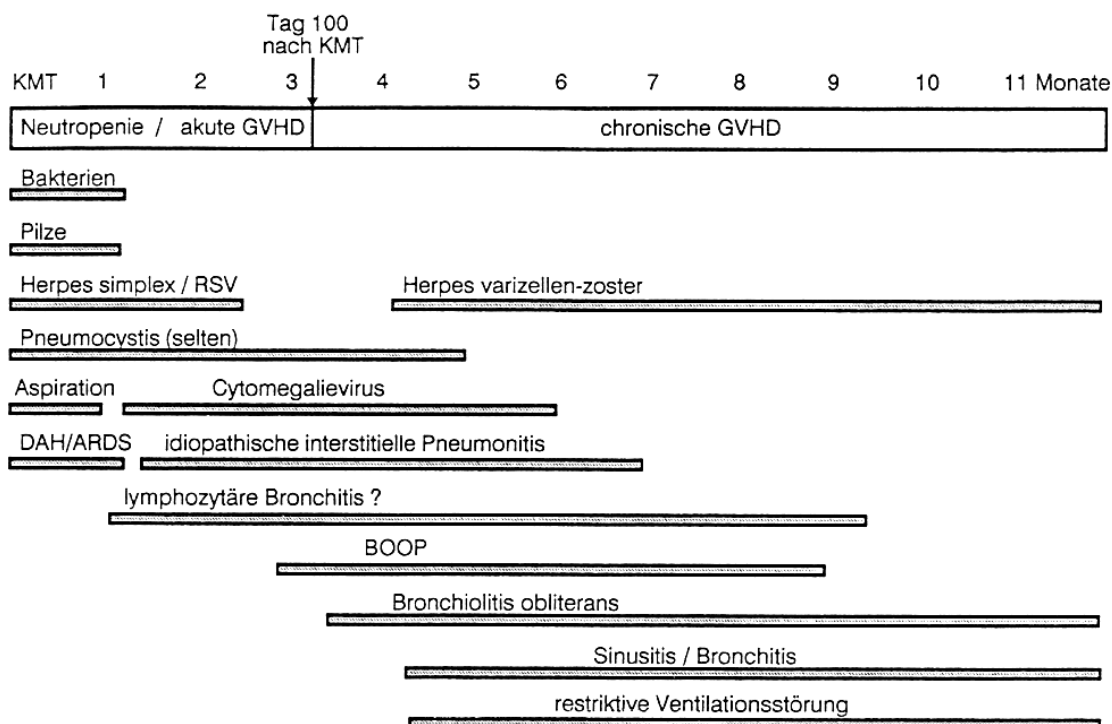


Abbildung 2.1: Pulmonale Komplikationen nach hämatopoetischer Stammzelltransplantation und ihr zeitlicher Bezug zur frühen (< 100 Tage) und späten (\geq 100 Tage) Transplantationsphase. RSV, Respiratory Syncytial-Virus; DAH, diffuse alveoläre Hämorrhagie; ARDS, akutes Lungenversagen (adult respiratory distress syndrome); BOOP, Bronchiolitis obliterans mit organisierender Pneumonie; KMT, Knochenmarkstransplantation; GvHD, Transplantat-gegen-Wirt-Reaktion (Graft-versus-Host-Disease); nach Teschler et al. (1994).

Infektiöse Lungenkomplikationen

Infektiöse pulmonale Komplikationen treten bei 40-60% der Patienten mit Stammzelltransplantation sowohl in der frühen als auch späten Transplantationsphase auf und gehen mit einer Mortalitätsrate von 60-70% einher (Krowka et al. 1985, Campbell et al. 1993, Dunagan et al. 1997, Ewig et al. 1998). Wesentliche Risikofaktoren für infektiöse Komplikationen stellen die Panzytopenie, insbesondere die Neutropenie, die konditionierungsbedingten Schädigungen der Schleimhautbarriere, zentrale Venen- und Urinkatheter, Defekte der Zahl und Funktion der T- und B-Lymphozyten, das Auftreten einer chronischen GvHD und der Einsatz immunsuppressiver Medikamente dar (Schäfer und Beelen 1991, Burt und Walsh 1996).

2.2.2.1 Bakterielle Lungeninfektionen

Bakterielle Pneumonien zeigen hinsichtlich des Zeitpunktes ihres Auftretens nach der Stammzelltransplantation eine zweigipflige Häufigkeitsverteilung mit einem ersten Gipfel zum Zeitpunkt der Neutropenie und einem zweiten Gipfel in der späten Transplantationsphase. In der Phase der Neutropenie beträgt die Inzidenz bakterieller Pneumonien 20-50% (Krowka et al. 1985, Sable und Donowitz 1994). Ursachen früher bakterieller Pneumonien sind sowohl gramnegative Keime wie *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*, *Enterobacter*, *Actinobacter* und *Xanthomonas species* als auch grampositive Erreger wie *Staphylococcus aureus*, Koagulase-negative Staphylokokken, *Streptococcus viridans*, *Enterococcus species* und *Streptococcus pneumoniae* (Horak 2004). Ebenso können bei schwerer Mukositis anaerobe Bakterien aus der Mundhöhle in die unteren Atemwege gelangen und dort eine Infektion verursachen (Shelhamer et al. 1992, Teschler et al. 1994). Lungeninfektionen durch *Legionella pneumophila*, *Mycobacterium tuberculosis*, *Chlamydia trachomatis* und *Toxoplasma gondii* sind dagegen selten (Krowka et al. 1985, Mele et al. 2002). Bakterielle Infektionen in der späten Transplantationsphase treten vor allem bei Patienten mit chronischer GvHD auf. Ursachen für die erhöhte Infektanfälligkeit der Atemwege bei chronischer GvHD sind die durch die GvHD bedingte Immunsuppression, die durch die erforderliche Behandlung mit immunsupprimierenden Medikamenten weiter verstärkt wird. Störungen des Schleimhautmilieus infolge eines Sicca-Syndroms, eine verminderte Produktion von sekretorischem Ig A und ein funktioneller Hyposplenismus tragen ebenfalls zur Infektanfälligkeit bei chronischer GvHD bei. Patienten mit chronischer GvHD neigen deswegen zu rezidivierenden Nasennebenhöhlen- und Atemwegsinfekten, die meist durch grampositive Kokken wie *Staphylococcus aureus* und *Streptococcus pneumoniae* verursacht werden (Schäfer und Beelen 1991, Soubani et al. 1996).

Klinische Symptome können aufgrund der gestörten Hämatopoese und Abwehrfunktion stark variieren und sich auf unproduktiven Husten, Dyspnoe oder Fieber beschränken (Ehninger 1991, Teschler et al. 1994). Die Diagnostik der bakteriellen Pneumonie schließt Röntgen-Thorax-Aufnahmen, Blutkulturen, Sputumanalysen und die Durchführung einer bronchoalveolären Lavage ein. Die Therapie erfolgt durch frühzeitigen systemischen Einsatz von empirischen Breitspektrum-Antibiotika oder bei Erregerisolierung durch spezifische antibakterielle Therapie (Shelhamer et al. 1992).

2.2.2.2 Virale Lungeninfektionen

1. Zytomegalie-Virus (CMV)

Die CMV-Pneumonie stellt in den ersten sechs Monaten nach der Stammzelltransplantation eine gefürchtete Organmanifestation bei CMV-Infektion dar, die mit einer hohen Mortalität einhergeht (Krowka et al. 1985, Wingard et al. 1988, Ewig et al. 1998). Durch die Entwicklung schneller und sensitiver Testmethoden und durch den prophylaktischen und präemptiven Einsatz von Ganciclovir und Hyperimmunglobulin konnte allerdings eine Reduktion der Inzidenz und Mortalität der CMV-Infektion verzeichnet werden (Horak 2004). Literaturangaben zur Inzidenz der CMV-Pneumonie nach Stammzelltransplantation variieren zwischen 10 bis 40%, wobei verschiedene Risikofaktoren die Inzidenz beeinflussen (Krowka et al. 1985, Wingard et al. 1988, Sable und Donowitz 1994). Risikofaktoren für die Entwicklung einer CMV-Pneumonie sind CMV-Seropositivität des Empfängers, höheres Alter, allogene Knochenmarktransplantation, akute GvHD und CMV-Virämie (Meyers et al. 1988, Slavin et al. 1994, Burns 1996). CMV-Infektionen resultieren entweder aus der Reaktivierung einer latenten Infektion oder werden im Rahmen der Stammzelltransplantation durch Bluttransfusion oder durch das Transplantat selbst übertragen. Durch die Gabe ausschließlich seronegativer Blutprodukte bei CMV-seronegativen Empfängern, die ein Transplantat von einem ebenfalls CMV-negativen Spender bekommen, kann eine primär exogene Infektion erfolgreich vermieden werden (Schäfer und Beelen 1991, Burns 1996).

Die Pathogenese der CMV-Pneumonie ist noch nicht vollständig geklärt. Klinische Erfahrungen wie das gehäufte Auftreten nach allogenen Transplantationen und bei akuter GvHD deuten darauf hin, dass die CMV-Pneumonie sowohl als infektiöser wie immunologischer Prozess aufgefasst werden kann, der möglicherweise auf einer überschießenden Reaktion von Spenderzellen gegen zellständige CMV-Antigene beruht (Zaia 1990).

CMV-Pneumonien treten meist sechs bis zwölf Wochen nach der Stammzelltransplantation auf (Soubani et al. 1996). Durch den frühzeitigen Einsatz einer prophylaktischen und präemptiven Therapie werden auch zunehmend späte CMV-Pneumonien beobachtet, die nach einem medianen Zeitraum von ungefähr 24 Wochen nach der Transplantation auftreten (Boeckh et al. 2003). Klinisch manifestiert sich die

CMV-Pneumonie mit unproduktivem Husten, Dyspnoe, Hypoxämie und Fieber. Röntgenologisch zeigen sich bei endogener Reaktivierung diffuse interstitielle Infiltrate oder bei der selteneren hämatogenen Erstinfektion ein multifokales, miliäres Muster (Krowka et al. 1985, Teschler et al. 1994). Die weitere Diagnostik erfolgt durch die Bronchoskopie mit bronchoalveolärer Lavage. Der CMV-Nachweis in der BAL erfolgt durch verschiedene Methoden mit unterschiedlicher Sensitivität, Spezifität und Untersuchungsdauer.

Mit Hilfe der BAL-Zytologie kann bei Nachweis intranukleärer oder zytoplasmatischer Einschlusskörper in Makrophagen (Eulenaugenzellen) die Diagnose innerhalb von Stunden gestellt werden. Nachteil dieses Verfahrens ist die nur geringe Sensitivität bei allerdings hoher Spezifität (Woods et al. 1990). Die direkte immunzytologische Analyse von alveolären Zellen unter Verwendung CMV-spezifischer Antikörper stellt ein Verfahren mit guter Sensitivität und Spezifität dar, das ein rasches Ergebnis (< 6 Stunden) liefert (Cathomas et al. 1993, Teschler et al. 1994). Cathomas et al. (1993) verglichen bei 75 Patienten mit Stammzelltransplantation, die klinische und radiologische Befunde einer Pneumonie aufwiesen, die Aussagekraft von PCR, Viruskultur und direkter Immunfärbung von alveolären Zellen in den durchgeführten bronchoalveolären Lavagen bezüglich der Diagnose einer CMV-Pneumonie. Es zeigte sich, dass die Sensitivität und Spezifität auf 100% gesteigert werden konnte, wenn sowohl die PCR als auch die direkte Immunfärbung zum Virusnachweis verwendet wurde.

Ein häufig verwendetes Nachweisverfahren mit hoher Sensitivität ist die CMV-Kurzkultur (shell-vial-test). Mittels dieser Methode können early-Antigene des CMV durch monoklonale Antikörper innerhalb von 24-72 Stunden nachgewiesen werden. Dadurch kann eine rasche Therapieentscheidung getroffen werden. Eine positive Kultur ist allerdings nicht immer gleichbedeutend mit einer CMV-Pneumonie, da auch eine Virusisolierung bei subklinischer Infektion möglich ist (Teschler et al. 1994, Soubani et al. 1996). Molekularbiologische Methoden wie die PCR zeigen bezüglich des CMV-Nachweises die höchste Sensitivität, führen dadurch aber oft zu falsch positiven Ergebnissen. Allerdings kann aufgrund der hohen Sensitivität bei negativem PCR-Befund eine CMV-Pneumonie meist ausgeschlossen werden. Eine weitere Rolle kommt der PCR als Therapieindikator zu, da sie bei behandelter Infektion negativ wird (Teschler et al. 1994, Burns 1996).

Die Behandlung der CMV-Pneumonie erfolgt mit Ganciclovir und Hyperimmunglobulin. Bei klinisch asymptomatischer CMV-Virämie ist die frühzeitige Gabe von Ganciclovir indiziert (Burns 1996).

2. Herpes-simplex-Virus (HSV), Varizella-Zoster-Virus (VZV)

Die meisten HSV-Infektionen treten in den ersten drei Wochen nach der Transplantation auf, während VZV-Infektionen gehäuft um den vierten Monat nach der Transplantation erscheinen. Ungefähr 7% der infektiösen Pneumonien werden durch HSV und VZV verursacht (Krowka et al. 1985). Kutane VZV-Infektionen treten zwar bei 20-50% der Patienten mit allogener Stammzelltransplantation auf, lebensbedrohliche generalisierte Infektionen mit pulmonaler Manifestation sind aber seit Einführung der Aciclovir-Prophylaxe selten (Teschler et al. 1994, Burns 1996). Eine therapeutische Behandlung mit Aciclovir ist bei HSV- und VZV-Infektionen indiziert.

3. Adenovirus, Respiratory Syncytial-Virus (RSV), Parainfluenza- und Influenzavirus

Adenovirusinfektionen treten im zweiten und dritten Monat nach der Transplantation auf. Spätere Infektionen werden vor allem im Rahmen einer chronischen GvHD beobachtet (Burns 1996). Bei Befall der Lunge zeigen sich radiologisch unspezifische diffuse Infiltrate. Aufgrund fehlender spezifischer Therapie erfolgt die Behandlung meist symptomatisch (Horak 2004). RSV-Infektionen treten mit einer gewissen saisonalen Häufigkeit (Dezember bis Februar) meist in den ersten 100 Tagen nach der Transplantation auf (Huaranga et al. 2000). Sie können bei frühzeitigem Therapiebeginn erfolgreich mit Ribavirin-Inhalationen behandelt werden. Bei Patienten, die aufgrund der RSV-Pneumonie bereits schwere respiratorische Symptome entwickelt haben, geht die Infektion allerdings trotz inhalativer oder intravenöser Ribavirin-Therapie mit einer hohen Mortalität einher (Horak 2004). In einer Studie von Huaranga et al. (2000), in der die diagnostische Aussagekraft der BAL bezüglich der nach der Stammzelltransplantation aufgetretenen Lungenkomplikationen untersucht wurde, zeigte sich eine relativ hohe Inzidenz der RSV-Pneumonitis, die signifikant häufiger bei Patienten mit autologer Stammzelltransplantation auftrat. Mittels der BAL konnten acht von neun RSV-Infektionen diagnostiziert werden. Influenza- und Parainfluenzavirus-Infektionen können schwere und meist tödlich verlaufende Pneumonien verursachen. Die Therapie erfolgt mit Ribavirin-Inhalationen (Burns 1996).

2.2.2.3 Fungale Lungeninfektionen

Die Inzidenz opportunistischer invasiver Pilzinfektionen bei Patienten mit Stammzelltransplantation hat in den letzten 10 Jahren stetig zugenommen (Marr et al. 2002b, Ascioğlu et al. 2002). Autopsiestudien belegen die steigende Häufigkeit invasiver Mykosen nach Stammzelltransplantationen zwischen 1976 (0%) und 1989/90 (> 50%) (Pfaffenbach et al. 1994). Trotz neu entwickelter prophylaktischer, präemptiver und therapeutischer antifungaler Therapieschemata gehen invasive Mykosen mit einer hohen Morbidität und Mortalität einher. Pulmonale Pilzinfektionen treten gehäuft in der Phase der Neutropenie auf und bei Patienten, die aufgrund einer GvHD eine Glukokortikoidtherapie erhalten. *Candida* und *Aspergillus species* zählen zu den häufigsten Erregern (Horak 2004).

1. Aspergillus

Pulmonale Aspergillosen stellen nach hämatopoetischer Stammzelltransplantation ein häufiges klinisches Problem dar und sind mit einer hohen Mortalität verbunden (Cordonnier et al. 1986, Pannuti et al. 1992, Ewig et al. 1998). Über 200 *Aspergillus species* kommen ubiquitär in der Umwelt vor, wobei *Aspergillus fumigatus* und *Aspergillus flavus* zu den häufigsten Infektionserregern zählen. Allogene Transplantation, GvHD, Dauer und Schwere der Neutropenie, immunsuppressive Therapie und Glukokortikoidtherapie stellen die Hauptrisikofaktoren dar (Walsh und Pizzo 1996, Soubani und Qureshi 2002).

Die ubiquitär vorkommenden Pilzsporen gelangen durch Inhalation über den Respirationstrakt in den Organismus und können aufgrund ihrer geringen Größe (3-5 µm im Durchmesser) bis in die Alveolen vordringen. Durch die gestörte zelluläre Infektabwehr (neutrophile Granulozyten, Alveolarmakrophagen) bei stammzelltransplantierten Patienten kann eine manifeste Infektion der Lunge mit möglicher Dissemination in andere Organe entstehen (Walsh und Pizzo 1996).

Klinisch manifestiert sich die Aspergilluspneumonie mit Fieber, Pleuraschmerzen, Dyspnoe und Hämoptysen. Im Röntgenthoraxbild können diffuse Infiltrate oder rundherdartige Veränderungen mit Einschmelzungen auftreten. Mit der Computertomographie kann mit größerer Sicherheit die Diagnose einer invasiven pulmonalen Aspergillose gestellt werden, wenn typische Befunde wie angiotrope Rundinfiltrate, das Halo-Zeichen, (sub)segmentale Infarktpneumonien und

Kavernenbildung erkennbar sind (Mori et al. 1991, von Eiff et al. 1995b). Allerdings konnte in einer von Kim et al. (2002) durchgeführten Untersuchung bei 31 Patienten mit hämatologischen Neoplasien, die alle aspergillustypische Befunde im CT aufwiesen, die Diagnose einer pulmonalen Aspergillose nur in 53% histopathologisch durch die nachfolgende offene Lungenbiopsie bestätigt werden.

Ein weiteres diagnostisches Verfahren zum Nachweis einer pulmonalen Aspergillose stellt die BAL dar. Bezüglich der Sensitivität der BAL-Diagnostik bei pulmonaler Aspergillusinfektion variieren die Literaturangaben zwischen 38-59% (Von Eiff et al. 1990, Levy et al. 1992, Cordonnier et al. 1994, von Eiff et al. 1995a, von Eiff et al. 1995b, Jantunen et al. 2000, Soubani und Qureshi 2002). Die geringe Sensitivität der BAL erklärt sich durch die bevorzugte Ausbreitung der invasiven Aspergillose im Lungeninterstitium und entlang der Pulmonalgefäße, während die Alveolen lange Zeit ausgespart werden (Teschler et al. 1994). Bei positivem Nachweis von Aspergillus in der BAL liegt allerdings mit hoher Wahrscheinlichkeit eine Pilzpneumonie vor, und eine Behandlung mit Amphotericin B sollte unverzüglich begonnen werden (Levy et al. 1992, von Eiff et al. 1995b). Der Nachweis von Aspergillus-DNA in der BAL mittels der PCR stellt ein Verfahren hoher Sensitivität dar, das aber aufgrund der ubiquitären Verbreitung der Aspergillussporen oft zu falsch positiven Ergebnissen führt. Eine erfolgreiche Unterscheidung zwischen Aspergillusinfektion und Kontamination gelang Kawazu et al. (2003) mit Hilfe einer quantitativen PCR für Aspergillus-DNA. Es zeigte sich, dass in der BAL-Flüssigkeit eines betroffenen Bronchus deutlich mehr Aspergillus-DNA nachgewiesen werden konnte als in einem nichtbetroffenen Bronchus.

Die histologische Sicherung einer pulmonalen Aspergillose erfolgt durch transbronchiale Biopsie, CT-gesteuerte transthorakale Feinnadelaspiration oder offene Lungenbiopsie. Allerdings schließt auch ein negativer Nachweis von Aspergillen in der offenen Lungenbiopsie eine invasive Lungenaspergillose nicht sicher aus (Crawford et al. 1988). Weiterhin kann der serologische Nachweis von Aspergillus-Antigen im ELISA oder Latexagglutinationstest zur Diagnose einer invasiven Aspergillose beitragen (Verweij et al. 1997, Machetti et al. 1998, Ascioğlu et al. 2002).

Die Standardtherapie einer pulmonalen Aspergillose erfolgt mit konventionellem Amphotericin B. Liposomales Amphotericin B (AmBisome®) und Itraconazol stellen eine therapeutische Alternative dar. Neuere für die Second-line-Therapie invasiver

Aspergillose zugelassene Substanzen sind Voriconazol, Caspofungin (Cancidas[®]) und liposomales Nystatin (Nyotran[®]) (Böhme et al. 2001, Maschmeyer und Ruhnke 2002).

2. Candida

Candida-Infektionen nach hämatopoetischer Stammzelltransplantation werden überwiegend durch *Candida albicans* verursacht. Allerdings wurde in den letzten Jahren eine Zunahme der Nicht-*albicans*-Candida-Spezies wie *Candida glabrata*, *Candida parapsilosis*, *Candida tropicalis* und *Candida krusei* beobachtet (Hebart und Einsele 1996, Maschmeyer und Ruhnke 2002). *Candida* species sind Bestandteil der oralen, gastrointestinalen und vaginalen Flora. Prädisponierende Faktoren für die Entstehung und Ausbreitung einer *Candida*-Infektion sind konditionierungsbedingte oder im Rahmen einer GvHD auftretende Alterationen der Schleimhautbarrieren und eine durch Breitspektrum-Antibiotika und Immunsuppression bedingte Überwucherung der Schleimhäute mit *Candida* species (Horak 2004).

Eintrittsstellen sind meist Schleimhautläsionen im Bereich der Mundschleimhaut und des Gastrointestinaltraktes sowie zentrale Venenkatheter. Da die transplantationsbedingte Immunsuppression mit einer Einschränkung der Zahl und Funktion von neutrophilen Granulozyten, T-Helfer-Lymphozyten und Makrophagen einhergeht, die beim Gesunden die Ausbreitung von *Candida* species verhindern, kann eine manifeste Organinfektion mit Dissemination von *Candida* species im Organismus entstehen (Kretschmar und Hof 2002).

Klinisch wird die invasive Candidose in Fungämie (bzw. Candidämie), disseminierte Candidose (akut oder chronisch) und isolierte Organmykose unterteilt (Walsh und Pizzo 1996). Bei Lungenbefall können im Röntgenthoraxbild bilaterale Infiltrate auftreten, im CT zeigen sich in einigen Fällen zahlreiche kleine Rundinfiltrate (miliares noduläres Muster) (von Eiff et al. 1995b, Winer-Muram et al. 1996). Bezüglich der Sensitivität der BAL-Diagnostik bei pulmonaler Candidose schwanken die Literaturangaben zwischen 48-72% (von Eiff et al. 1990, von Eiff et al. 1995a, von Eiff et al. 1995b). Falsch positive BAL-Kulturen für *Candida* species können durch eine Verschleppung aus dem Oropharynx bedingt sein. Histologisch kann die pulmonale Candidose durch transbronchiale Biopsie, CT-gesteuerte transthorakale Feinnadelaspiration oder offene Lungenbiopsie gesichert werden. Weiterhin kann ein positiver Nachweis von *Candida*

species in der Blutkultur zur Diagnose einer invasiven Candidose beitragen (Von Eiff et al. 1995b, Ascioğlu et al. 2002).

Die Therapie erfolgt mit Fluconazol, Amphotericin B oder einer der neueren Substanzen wie Caspofungin oder Voriconazol (Böhme et al. 2001, Maschmeyer und Ruhnke 2002).

2.2.2.4 Pneumocystis carinii –Pneumonie

Die Inzidenz der *Pneumocystis carinii*-Pneumonie (nach neuer Nomenklatur *Pneumocystis jirovecii*) hat seit Einführung der oralen Prophylaxe mit Trimethoprim-Sulfamethoxazol (TMP-SMX) stark abgenommen. Nur noch 1-2% der Patienten mit hämatopoetischer Stammzelltransplantation erkranken an dieser Komplikation und zwar überwiegend dann, wenn die Prophylaxe mit TMP-SMX nicht vertragen oder bei mangelnder Compliance nicht eingenommen wird (McCubbin et al. 1992, Glazer et al. 1998, Saito et al. 2001, Chen et al. 2003). Die meisten *Pneumocystis carinii*-Pneumonien treten später als 2 Monate nach der Transplantation auf, jedoch wurde auch über Erkrankungen bereits zwei Wochen nach der Transplantation berichtet (Saito et al. 2001). Klinisch manifestiert sich die *Pneumocystis carinii*-Pneumonie meist mit Dyspnoe, Husten und Fieber und röntgenologisch nachweisbaren bilateralen Infiltraten der Lunge (Horak 2004). Mittels der bronchoalveolären Lavage kann in den meisten Fällen die Diagnose einer *Pneumocystis carinii*-Pneumonie gestellt werden (von Eiff et al. 1990, von Eiff et al. 1995a, Huaranga et al. 2000). In seltenen Fällen ist eine transbronchiale oder offene Lungenbiopsie zur Diagnosestellung erforderlich (Leroy et al. 2000). Leroy et al. (2000) berichteten über einen stammzelltransplantierten Patienten, der Fieber, Dyspnoe und bilaterale diffuse noduläre Infiltrate der Lunge entwickelte. Eine durchgeführte BAL blieb ohne Ergebnis. Die nachfolgende offene Lungenbiopsie erbrachte den histologischen Nachweis einer granulomatösen Reaktion mit zentraler Nekrose und umgebenden Epitheloid- und Riesenzellen. Durch Färbungen mit Toluidin-Blau und Gomori-Grocott konnte *Pneumocystis carinii* identifiziert werden. Kulturen für Mycobakterien und Pilze blieben negativ.

Die Therapie einer gesicherten *Pneumocystis carinii*-Pneumonie erfolgt mit TMP-SMX und unterstützender Glukokortikoidgabe. Bei chronischer GvHD sollte eine Langzeitprophylaxe (> 1Jahr) mit TMP-SMX durchgeführt werden (Horak 2004).

Nicht-infektiöse Lungenkomplikationen

Die diffuse alveoläre Hämorrhagie, die innerhalb der ersten 30 Tage nach der Transplantation auftritt, stellt eine frühe nicht-infektiöse Komplikation dar. Zu den späten (> 3 Monate nach der Transplantation) nicht-infektiösen pulmonalen Komplikationen - zusammengefasst unter dem Terminus LONIPCs (late-onset, noninfectious pulmonary complications) - zählen restriktive und obstruktive Atemwegserkrankungen wie die Bronchiolitis obliterans (BO), die Bronchiolitis obliterans mit organisierender Pneumonie (BOOP) und das idiopathische Pneumonie-Syndrom (IPS) (Afessa et al. 2001, Patriarca et al. 2004). Palmas et al. (1998) klassifizierten die späten nicht-infektiösen pulmonalen Komplikationen in BO, BOOP, diffusen Alveolarschaden (DAD), lymphozytäre interstitielle Pneumonie (LIP) und nichtklassifizierbare interstitielle Pneumonie (NCIP).

In verschiedenen Studien zeigte sich eine starke Assoziation zwischen den spät auftretenden nicht-infektiösen pulmonalen Komplikationen und dem Vorhandensein einer chronischen GvHD (Schwarer et al. 1992, Palmas et al. 1998, Duncker et al. 2000, Afessa et al. 2001, Sakaida et al. 2003, Patriarca et al. 2004), so dass die spät auftretenden nicht-infektiösen Lungenkomplikationen möglicherweise eine pulmonale Manifestation der chronischen GvHD darstellen. Yousem (1995) analysierte das histologische Spektrum der pulmonalen GvHD anhand von 17 Lungenbiopsien bei Patienten mit Stammzelltransplantation, die alle bis auf 4 auch eine GvHD an anderen Organen aufwiesen. Er klassifizierte die aufgefundenen morphologischen Veränderungen in diffusen Alveolarschaden, lymphozytäre Bronchitis/Bronchiolitis mit interstitieller Pneumonitis, BOOP und BO. Zu den Risikofaktoren später nicht-infektiöser pulmonaler Komplikationen zählen die chronische GvHD, fortgeschrittenes Krankheitsstadium zum Zeitpunkt der Transplantation, eine GvHD-Prophylaxe mit Ciclosporin A und Prednison und eine zu rasche Dosisreduktion der GvHD-Prophylaxe mit Ciclosporin A im vierten und fünften Monat nach der Transplantation (Palmas et al. 1998, Duncker et al. 2000, Sakaida et al. 2003, Patriarca et al. 2004).

2.2.2.5 Diffuse alveoläre Hämorrhagie

Die diffuse alveoläre Hämorrhagie stellt eine nicht-infektiöse Lungenkomplikation dar, die sowohl nach autologer wie auch nach allogener hämatopoetischer Stammzelltransplantation auftritt. Robbins und Kollegen beschrieben 1989 erstmals bei 29 (21%) von 141 Patienten mit autologer Stammzelltransplantation ein Syndrom, das mit Hypoxämie, progressiver Dyspnoe, Husten, diffusen Infiltraten im Röntgenthoraxbild, der Rückgewinnung einer von Fraktion zu Fraktion zunehmend blutigeren Lavageflüssigkeit und dem Fehlen einer Infektion als Ursache der klinischen Symptome verbunden war. Sie bezeichneten das Syndrom als diffuse alveoläre Hämorrhagie. Die alveoläre Hämorrhagie tritt bei 2,5%-20% der Patienten nach hämatopoetischer Stammzelltransplantation auf (Robbins et al. 1989, Chao et al. 1991, Raptis et al. 1999, Lewis et al. 2000, Ho et al. 2001) und geht mit einer Mortalität bis zu 80% einher (Robbins et al. 1989, Sisson et al. 1992, Lewis et al. 2000).

Risikofaktoren für die Entwicklung der diffusen alveolären Hämorrhagie sind Alter >40 Jahre, solider Tumor als Grunderkrankung, Fieber >39° C, ausgeprägte Mukositis, Anstieg der Leukozyten und Niereninsuffizienz (Robbins et al. 1989). Raptis et al. (1999) entdeckten in einer durchgeführten Untersuchung bei 74 Patienten mit allogener Stammzelltransplantation, von denen vier (5%) eine diffuse alveoläre Hämorrhagie entwickelten, dass Patienten mit intensiver Chemotherapie und Patienten, die bereits ihre zweite Transplantation erhielten, signifikant häufiger eine DAH entwickelten als die restlichen Patienten. In einer Studie von Sisson et al. (1992) zeigte sich, dass der Nachweis von mehr als 20% bronchialer Neutrophiler und mehr als 0% Eosinophiler in einer vor der Transplantation durchgeführten BAL, Risikofaktoren für die Entwicklung einer DAH darstellen.

Die Ätiologie und Pathogenese der diffusen alveolären Hämorrhagie ist noch nicht vollständig geklärt. Bei der Entwicklung der DAH scheinen neben einer Lungengewebsschädigung durch Chemotherapie, Ganzkörperbestrahlung oder nicht entdeckte Infektionen auch eine entzündungsbedingte Komponente eine Rolle zu spielen, die wohl durch den Einstrom von Granulozyten im Rahmen des Leukozytenengraftments und durch Zytokin-Freisetzung bedingt ist (Robbins et al. 1989, Mulder et al. 1991, Metcalf et al. 1994, Afessa et al. 2002).

Die diffuse alveoläre Hämorrhagie tritt meist in den ersten 30 Tagen nach der Transplantation auf (der mediane Tag des Auftretens wird in verschiedenen Studien zwischen 12 und 29 Tagen nach der Transplantation angegeben) (Robbins et al. 1989, Srivastava et al. 1995, Raptis et al. 1999, Lewis et al. 2000, Heggen et al. 2002) und steht in Verbindung mit dem Zeitpunkt des Wiederanstiegs der Leukozyten (Metcalf et al. 1994, Lewis et al. 2000, Heggen et al. 2002). Klinisch manifestiert sich die DAH mit progressiver Dyspnoe, trockenem Husten, Hypoxämie und Fieber. Hämoptysen werden selten beobachtet (Robbins et al. 1989). Im initialen Röntgenthoraxbild zeigen sich meist bilaterale interstitielle und seltener alveoläre Infiltrate. In einigen Fällen treten unilaterale Infiltrate auf. Im weiteren Verlauf entwickeln die meisten Patienten ein azinäres Verschattungsmuster (Witte et al. 1991). Mittels der BAL wird die Diagnose einer diffusen alveolären Hämorrhagie gestellt, wenn bronchoskopisch die Aspiration von Blut aus einer lokalisierten Blutungsquelle ausgeschlossen wurde und in der Lavageflüssigkeit mehr als 20% hämosiderinbeladene Makrophagen (ab 2.-3. Tag der Blutung) nachweisbar sind, oder eine von Fraktion zu Fraktion zunehmend blutigere Lavageflüssigkeit zurückgewonnen wird (Teschler et al. 1994).

Die Sensitivität und Spezifität der BAL-Diagnostik bezüglich der DAH ist schwierig zu beurteilen, da die meisten Patienten aufgrund der klinischen Situation keine Lungenbiopsie erhalten. Augustí et al. (1995) überprüften in einer Studie autopsisch gewonnene Daten bei 47 Patienten mit allogener Stammzelltransplantation. 21 der 47 Patienten hatten eine BAL innerhalb von sieben Tagen vor ihrem Tod mit negativem mikrobiologischem Befund. Bei 8 der 21 Patienten konnte in der nachfolgenden Autopsie die Diagnose einer DAH gesichert werden, aber nur vier der acht Patienten hatten in der vorher durchgeführten BAL eine blutige Lavageflüssigkeit. Von den 13 Patienten, die keine DAH in der Autopsie aufwiesen, hatten 7 der 13 Patienten eine blutige BAL-Flüssigkeit. In einer von Huaranga et al. (2000) durchgeführten Studie bei 89 Patienten mit Stammzelltransplantation konnten von 17 Episoden diffuser alveolärer Hämorrhagie 15 (88%) durch die BAL diagnostiziert werden. Nur zwei Fälle wurden erst durch die nachfolgende Autopsie gesichert. Durchgeführte Lungenbiopsien zeigen als histopathologisches Korrelat einer DAH einen diffusen Alveolarschaden (Robbins et al. 1989, Sisson et al. 1992, Augustí et al. 1995, Srivastava et al. 1995).

Die Therapie der diffusen alveolären Hämorrhagie erfolgt durch hochdosierte Glukokortikoidgabe (Chao et al. 1991, Metcalf et al. 1994, Raptis et al. 1999, Lewis et

al. 2000). Chao et al. (1991) berichteten über vier Patienten, die nach autologer Stammzelltransplantation eine diffuse alveoläre Hämorrhagie entwickelten. Die Diagnose erfolgte durch die BAL, die innerhalb von 24 Stunden nach Beginn der Symptome durchgeführt wurde. Die Patienten erhielten 1000 mg/d i.v. Methylprednisolon für 3 Tage, dann 500 mg/d für 3 weitere Tage. Alle 3 Tage wurde die Dosis um weitere 50% bis 60 mg/d reduziert und dann schrittweise über zwei Monate ausgeschlichen. Alle Patienten überlebten und wurden aus dem Krankenhaus entlassen. Kein Patient entwickelte aufgrund der hohen Kortikosteroiddosis infektiöse Komplikationen. Metcalf et al. (1994) verglichen die Behandlung von 63 Patienten mit allogener oder autologer Stammzelltransplantation, die 65 Episoden von DAH entwickelten. Patienten, die hochdosiert Glukokortikoide erhielten (> 30 mg/d) wiesen eine signifikant höhere Überlebenschance auf als Patienten, die nur niedrig dosiert Glukokortikoide (≤ 30 mg/d) oder gar keine Steroide erhielten. Patienten, die mit niedrig dosierten Steroiden behandelt wurden, hatten keine höhere Überlebenschance als Patienten ohne Steroidtherapie.

2.2.2.6 Bronchiolitis obliterans

Die Bronchiolitis obliterans (BO) stellt eine obstruktive Lungenfunktionsstörung mit Befall der kleinen Atemwege dar, die bei 3%-10% der Patienten nach allogener hämatopoetischer Stammzelltransplantation auftritt (Paz et al. 1993a, Philit et al. 1995, Palmas et al. 1998, Sakaida et al. 2003, Patriarca et al. 2004) und mit einer durchschnittlichen Mortalität von 61% einhergeht (Afessa et al. 2001). Nur in einzelnen Fällen wurde über das Auftreten einer Bronchiolitis obliterans nach autologer Stammzelltransplantation berichtet (Paz et al. 1992). Die Diagnose einer BO wird in den meisten Studien aufgrund einer obstruktiven Ventilationsstörung in der Lungenfunktionsanalyse und nach Ausschluss einer infektiösen Genese gestellt, ohne dass eine histologische Bestätigung gefordert wird (Paz et al. 1993a, Palmas et al. 1998, Ooi et al. 1998, Sakaida et al. 2003, Patriarca et al. 2004). Risikofaktoren für die Entwicklung einer BO sind die chronische GvHD, der Einsatz von Methotrexat und niedrige Serum-Immunglobulinspiegel in der Posttransplantationsphase (Soubani et al. 1996, Afessa et al. 2001).

Die Pathogenese der Bronchiolitis obliterans ist nicht eindeutig geklärt. Eine immunologische Ursache erscheint wahrscheinlich, da eine starke Assoziation zwischen dem Auftreten einer BO und dem Vorhandensein einer chronischen GvHD besteht (Paz

et al. 1993a, Crawford und Clark 1993, Philit et al. 1995, Patriarca et al. 2004). Ebenso wurde die BO im Rahmen von Herz-Lungentransplantationen bei Patienten beobachtet, die eine akute Lungenabstoßung aufwiesen (Philit et al. 1995). Die Verbindung zwischen BO und chronischer GvHD lässt vermuten, dass möglicherweise Bronchiolusepithelzellen des Empfängers als Ziel zytotoxischer T-Lymphozyten des Spenders dienen (Crawford und Clark 1993). Abweichungen in histopathologischen Untersuchungen, bronchoalveolärer Zelldifferenzierung und klinischem Verlauf lassen an ein multifaktorielles Geschehen denken (Crawford und Clark 1993).

Klinisch manifestiert sich die Bronchiolitis obliterans im Zeitraum zwischen 3 Monaten und 2 Jahren nach Stammzelltransplantation mit trockenem Husten, zunehmender Luftnot bei Belastung und giemendem Atemnebengeräusch (Afessa et al. 2001, Flowers und Deeg 2004). In der Lungenfunktionsdiagnostik zeigt sich eine obstruktive Ventilationsstörung mit Abnahme des Ein-Sekunden-Volumens (FEV_1) auf $< 80\%$ des Sollwertes und einer FEV_1/FVC (forcierte Vitalkapazität) Ratio $< 70\%$ (Clark et al. 1989). Das Röntgenthoraxbild ist weitgehend unauffällig oder weist Zeichen der Lungenüberblähung und Zwerchfellabflachung auf (Kurzrock et al. 1984, Paz et al. 1993a, Palmas et al. 1998, Patriarca et al. 2004). Mit Hilfe der hochauflösenden Computertomographie der Lunge können Veränderungen wie Hypoattenuierung, Bronchusdilatation, Ektasien der Bronchiolen und Air Trapping-Phänomen (eingefangene Luft) nachgewiesen werden (Ooi et al. 1998, Sakaida et al. 2003). Bei einigen Patienten wurden im Rahmen der Bronchiolitis obliterans wiederholte Pneumothoraces und Pneumomediastina beobachtet (Kurzrock et al. 1984, Kumar und Tefferi 2001, Sakaida et al. 2003). Patienten mit BO weisen eine erhöhte Anfälligkeit für pulmonale Infektionen auf (Kurzrock et al. 1984, Afessa et al. 2001). Um ein infektiöses Geschehen als Ursache der obstruktiven Ventilationsstörung auszuschließen, kann als weitere diagnostische Maßnahme eine BAL durchgeführt werden. Histologisch wird die Diagnose einer Bronchiolitis obliterans durch transbronchiale Biopsie, videoassistierte thorakoskopische oder offene Lungenbiopsie gesichert. Durchgeführte Lungenbiopsien zeigen als histopathologisches Korrelat der BO einen Befall der kleinen Atemwege mit Verschluss des Lumens der Bronchioli durch fibrosierendes Narbengewebe, Pneumozytenatypien und peribronchiale Entzündungsinfiltrate aus Neutrophilen und Lymphozyten (Yousem 1995).

Die Therapie erfolgt mit Glukokortikoiden, Ciclosporin A, FK 506 (Tacrolimus), Mycophenolat Mofetil oder Azathioprin mit anschließender Dosisreduktion je nach Klinik und Lungenfunktion. Allerdings sprechen 75%-83% der Patienten nicht auf eine immunsuppressive Kombinationstherapie an (Palmas et al. 1998, Sakaida et al. 2003, Patriarca et al. 2004). Diese Beobachtung steht in Einklang mit der Hypothese, dass die Bronchiolitis obliterans einen irreversiblen Lungenschaden darstellt (Yousem 1995, Palmas et al. 1998). Aufgrund der anhaltenden Immunsuppression sollte die antibiotische Prophylaxe für *Pneumocystis carinii* und *Streptococcus pneumoniae* beibehalten werden (Afessa et al. 2001). Die prophylaktische Gabe von intravenösem Immunglobulin zeigte keinen Einfluss auf die Inzidenz der Bronchiolitis obliterans (Sullivan et al. 1996). Bei einigen Patienten stellt die Lungentransplantation eine mögliche Therapieoption dar (Yousem 1995, Flowers und Deeg 2004).

2.2.2.7 Idiopathisches Pneumonie-Syndrom

Das klinische Syndrom „interstitielle Pneumonitis“ beschreibt eine diffuse interstitielle Lungenschädigung multifaktorieller Genese, die im Rahmen der hämatopoetischen Stammzelltransplantation sowohl zu einem frühen (in den ersten 100 Tagen nach HSCT) als auch zu einem späten Zeitpunkt (nach 100 Tagen nach HSCT) auftreten kann. Bei einem großen Teil Infekt-assoziiierter interstitieller Pneumonien können Zytomegalieviren nachgewiesen, in seltenen Fällen auch HSV, VZV, ADV, RSV und *Pneumocystis carinii*. Etwa ein Drittel der interstitiellen Pneumonien sind nicht-infektiöser Genese und werden unter dem Begriff „idiopathisches Pneumonie-Syndrom (IPS)“ zusammengefasst (Sale et al. 2004). Die Inzidenz des IPS nach hämatopoetischer Stammzelltransplantation variiert zwischen 2% und 17% (Soubani et al. 1996, Kantrow et al. 1997, Afessa et al. 2001), wobei ein signifikant häufigeres Auftreten nach allogener Stammzelltransplantation beobachtet wird (Afessa et al. 2001). Allerdings zeigte sich in einer von Kantrow et al. (1997) durchgeführten Untersuchung kein signifikanter Unterschied bezüglich der Inzidenzrate des IPS nach autologer (5.7%) und allogener Stammzelltransplantation (7.6%).

Die Diagnose des idiopathischen Pneumonie-Syndroms basiert auf den vom National Heart, Lung and Blood Institute (NHLBI) Workshop erarbeiteten Kriterien (Clark et al. 1993). Geforderte Diagnosekriterien beinhalten den Nachweis eines ausgedehnten Alveolarschadens mit multilobären Infiltraten im Röntgenthoraxbild oder CT, den Nachweis von Symptomen und Zeichen einer Pneumonie, den Nachweis einer

Hypoxämie und einer restriktiven Ventilationsstörung, bei gleichzeitig fehlendem Nachweis einer Infektion der unteren Atemwege. Zum Infektionsausschluss wird die Durchführung einer BAL mit negativem Nachweis von bakteriellen und nichtbakteriellen Pathogenen gefordert, ebenso wie eine transbronchiale Biopsie, sofern es die Situation des Patienten erlaubt, und ein zweiter Bestätigungstest, der 2 bis 14 Tage nach Durchführung des initialen Testes ebenso keinen Anhalt für eine Infektion aufweist (Clark et al. 1993).

Mögliche Risikofaktoren für die Entwicklung eines IPS sind schwere akute GvHD, Transplantation aufgrund maligner Erkrankungen mit Ausnahme von Leukämie, myeloablative Konditionierung, Hochdosis Ganzkörperbestrahlung und höheres Patientenalter (älter als 40 Jahre) (Crawford et al. 1993, Kantrow et al. 1997, Afessa et al. 2001, Fukuda et al. 2003). Wingard et al. (1988) zeigten in einer über neun Jahre durchgeführten Untersuchung, dass Patienten, die aufgrund einer aplastischen Anämie transplantiert wurden, ein geringeres Risiko aufwiesen an einem IPS zu erkranken als Patienten mit malignen Erkrankungen.

Ätiologie und Pathogenese des IPS sind noch nicht vollständig geklärt. Als mögliche ätiologische Faktoren des IPS werden Schäden des Lungenparenchyms durch die Toxizität der Radiochemotherapie (im Rahmen der Grunderkrankung und/oder der Konditionierungsbehandlung), nicht entdeckte Infektionen, zellvermittelte Immunität und die Produktion von Entzündungszytokinen angesehen (Horak 2004). Pathophysiologisch scheinen die Rekrutierung von alloreaktiven T-Zellen des Spenders in die Lunge und die Sekretion von Entzündungszytokinen eine Rolle zu spielen (Clark et al. 1998, Cooke et al. 2000, Hildebrandt et al. 2004a, Hildebrandt et al. 2004b, Hildebrandt et al. 2004c). Tierexperimentell führte die Neutralisation von Tumornekrose-Faktor α (TNF- α) zu einer verminderten Lungenschädigung nach der Stammzelltransplantation (Cooke et al. 2000). Hildebrandt et al. (2004c) zeigten im Tiermodell, dass ein Fehlen von Spender T-Zell abstammenden TNF- α zu einer signifikanten Abnahme der Entzündungsschemokinproduktion in der Lunge und nahezu vollständigen Beseitigung des IPS führte. Weiterhin konnte tierexperimentell durch Blockade von verschiedenen Rezeptor/Ligand-Wechselwirkungen eine Reduktion der Leukozytenrekrutierung in die Lunge und des Schweregrades des IPS nachgewiesen werden (Hildebrandt et al. 2004a, Hildebrandt et al. 2004b). Eine akute GvHD manifestiert sich in den meisten Fällen vor Beginn des IPS, so dass das IPS

möglicherweise eine pulmonale Manifestation der akuten GvHD oder eine Folge des im Rahmen der GvHD auftretenden Multiorganversagens darstellt (Crawford et al. 1993, Kantrow et al. 1997).

Das idiopathische Pneumonie-Syndrom tritt mit einer medianen Latenz von 21 bis 65 Tagen nach Stammzelltransplantation auf (Kantrow et al. 1997, Afessa et al. 2001, Horak 2004) und geht mit einer durchschnittlichen Mortalität von 74% einher (Afessa et al. 2001). Klinisch manifestiert sich das IPS mit Husten, Luftnot, Knisterrasseln, Hypoxämie, restriktiver Ventilationsstörung und diffusen Infiltraten im Röntgenthoraxbild (Clark et al. 1993). Der weitere klinische Verlauf ist durch rasches Auftreten einer respiratorischen Insuffizienz gekennzeichnet, die meist innerhalb von Wochen nach der Transplantation zum Tode führt (Kantrow et al. 1997). Nachfolgende überwiegend fungale und virale Infektionen tragen ebenso wie Leberversagen entscheidend zur Mortalität bei (Crawford und Hackman 1993). Gelegentlich kann das idiopathische Pneumonie-Syndrom bis zur Lungenfibrose mit wabigem Strukturumbau fortschreiten (Horak 2004). Um die Diagnose eines IPS zu stellen, sollte eine Infektion der unteren Atemwege mittels BAL und transbronchialer Lungenbiopsie (nur wenn klinisch tolerabel) ausgeschlossen werden (Clark et al. 1993). Histologisch manifestiert sich das IPS als diffuser Alveolarschaden, organisierende oder akute Pneumonie (Kantrow et al. 1997).

Eine spezifische Therapie zur Behandlung des IPS besteht nicht. Die Behandlung stützt sich auf symptomatische Therapiemaßnahmen einschließlich maschineller Beatmung bei Patienten mit respiratorischer Insuffizienz, Infektionsprophylaxe und Therapie sekundär auftretender Infektionen (Afessa et al. 2001, Horak 2004). Die Anwendung von Glukokortikoiden zeigte in verschiedenen Studien keinen therapeutischen Nutzen (Crawford und Hackman 1993, Kantrow et al. 1997).

2.2.2.8 Lungentoxizität

Die Bestrahlungstherapie und einige der im Rahmen der Konditionierungstherapie verwendeten Zytostatika wie Busulfan, Carmustin (BCNU), Cyclophosphamid und Cytosinarabinosid führen zu toxischen Lungenschäden, die sich klinisch als diffuser Alveolarschaden oder interstitielle Pneumonitis manifestieren (Krowka et al. 1985, Petros und Gilbert 1996). Akasheh et al. (2000) berichteten über 4 von 57 Patienten (7%), die nach Hochdosistherapie mit Melphalan eine diffuse interstitielle Pneumonitis

entwickelten. Die Inzidenz der Lungentoxizität nach Stammzelltransplantation variiert je nach angewandter Konditionierungstherapie. Nach Hochdosischemotherapie mit Cyclophosphamid, Cisplatin und Carmustin (BCNU) und autologer Stammzelltransplantation bei Patienten mit Mamma-Karzinom entwickelte sich in 72% ein verzögertes Lungentoxizitätssyndrom (Bhalla et al. 2000), welches sich durch seine hohe Inzidenz, geringe Mortalität und gutes Ansprechen auf Glukokortikoidtherapie vom idiopathischen Pneumonie-Syndrom unterscheidet (Wilczynski et al. 1998). Eine vorausgegangene oder gleichzeitige Kombination von Strahlentherapie und lungentoxischen Chemotherapeutika kann das Auftreten einer Lungenschädigung verstärken (Todd et al. 1993, Gupta-Burt und Okunieff 1996). Toxisch bedingte spezifische Lungenveränderungen stellen die eosinophile Pneumonie (allergische Granulomatose) nach Methotrexattherapie, die pulmonalvenöse Verschlusskrankheit nach Carmustingabe und das nicht kardial bedingte Lungenödem nach Behandlung mit Cytosinarabinosid dar (Soubani et al. 1996, Burt und Wilson 1996, Horak 2004).

Pathophysiologisch scheinen die direkte Zytotoxizität und die Freisetzung aggressiver Sauerstoffradikale, in einigen Fällen, wie zum Beispiel bei der Methotrexatpneumonitis, auch immunologische Reaktionen eine Rolle zu spielen (Krowka et al. 1985).

Toxische Schäden des Lungenparenchyms durch die radiochemotherapeutische Konditionierungsbehandlung können sowohl früh (Tage) als auch spät (Monate, Jahre) nach Stammzelltransplantation auftreten. Klinisch stellt sich das Lungentoxizitätssyndrom mit Luftnot, unproduktivem Husten, Fieber, Hypoxämie und diffusen interstitiellen Infiltraten im Röntgenthoraxbild dar. In der Lungenfunktionsdiagnostik zeigen sich eine restriktive Ventilationsstörung und eine Abnahme der Diffusionskapazität (Todd et al. 1993, Petros und Gilbert 1996, Wilczynski et al. 1998, Bhalla et al. 2000). Die Durchführung einer BAL sollte zur differentialdiagnostischen Abklärung einer Infektion erfolgen. Eine transbronchiale Lungenbiopsie kann zur Diagnosestellung beitragen (Soubani et al. 1996). Allerdings fallen histologisch unspezifische Entzündungsmerkmale und Atypien der Typ II-Pneumozyten auf, so dass sich diagnostische Schwierigkeiten aufgrund der klinischen oder histologischen Überschneidung mit GvHD und Infektionen ergeben können (Sale et al. 2004). Die Therapie toxischer Lungenschäden erfolgt mit Glukokortikoiden (Todd et al. 1993, Petros und Gilbert 1996, Bhalla et al. 2000).

2.2.3 Die bronchoalveoläre Lavage und Lungenbiopsie

Die bronchoalveoläre Lavage stellt ein sicheres und komplikationsarmes Untersuchungsverfahren zur spezifischen Diagnostik von diffusen und lokalen Lungeninfiltraten dar und kann auch bei Patienten mit schwerer Thrombozytopenie und Immunschwäche durchgeführt werden (Horak 2004). Mittels der BAL können Zellen und pulmonale Mikroorganismen aus den terminalen Bronchiolen und Alveolen, durch fraktionierte Einzelinstillation (5x20ml) physiologischer Kochsalzlösung und nachfolgende Aspiration, zur zytologischen und mikrobiologischen Untersuchung gewonnen werden (Costabel et al. 1988). Transbronchiale Biopsie, CT-gesteuerte transthorakale Feinnadelaspiration, videoassistierte thorakoskopische und offene Lungenbiopsie stellen invasive Methoden zur Gewinnung von Lungengewebe dar, die zum Teil mit erheblichen Komplikationen wie schweren Blutungen und Pneumothorax verbunden sind. Die Durchführung dieser Verfahren scheint nur dann indiziert, wenn andere diagnostische Methoden zur ätiologischen Abklärung der Lungeninfiltrate negativ verlaufen und falls sich daraus wesentliche differentialtherapeutische Ansätze ergeben (Soubani et al. 1996, Maschmeyer et al. 1999, Horak et al. 2004).

2.2.3.1 Aktueller Wissensstand bezüglich der diagnostischen Ergiebigkeit der BAL

Die diagnostische Aussagekraft der BAL bezüglich der ätiologischen Abklärung von Lungenkomplikationen nach Stammzelltransplantation wurde in zahlreichen Studien untersucht. Einen Überblick über die diagnostische Ergiebigkeit der BAL verschiedener Studien gibt Tabelle 2.1. Allerdings finden sich nur wenige Studien, die Auswirkungen der BAL-Ergebnisse oder der im Rahmen der BAL durchgeführten Therapiemodifikationen auf die Überlebenszeit der Patienten überprüft haben (McCubbin et al. 1992, Campbell et al. 1993, von Eiff et al. 1995a, Dunagan et al. 1997, White et al. 1997, Murray et al. 2001, Eikenberry et al. 2005). Einige Studien sollen kurz beschrieben werden.

In einer Studie von Eikenberry et al. (2005) zeigte sich, dass bei 90 Kindern mit Stammzelltransplantation, die zur Abklärung ihrer Lungenkomplikation eine BAL erhielten, die BAL in 46% (42 von 90) einen positiven Pathogennachweis erbrachte. Trotz des verhältnismäßig günstigen diagnostischen Feldes der BAL hatten Patienten mit positiver Erregerisolierung in der BAL keinen Überlebensvorteil gegenüber solchen ohne Erregerisolierung.

Murray et al. (2001) untersuchten bei 25 abwehrgeschwächten onkologischen Patienten (10 davon mit Stammzelltransplantation) die diagnostische Ergiebigkeit der BAL. 9 von 25 BAL (36%) erbrachten ein positives Resultat (in allen Fällen wurden infektiöse Erreger isoliert), und in 7 von 25 Fällen (28%) führte das Ergebnis der BAL zur Therapiemodifikation. Allerdings zeigte sich in durchgeführten Überlebensanalysen, dass weder ein positives Resultat in der BAL (versus negatives Resultat) noch eine Therapiemodifikation (versus keine Therapiemodifikation) einen signifikanten Einfluss auf die Überlebenswahrscheinlichkeit hatten.

Huaringa et al. (2000) berichteten bei 89 Patienten mit Stammzelltransplantation über 52 von 124 BAL (42%) mit positivem Ergebnis, wobei alveoläre Hämorrhagie und bakterielle Pneumonie die am häufigsten durch die BAL diagnostizierten Lungenkomplikationen darstellten. Außerdem zeigte sich, dass Lungenkomplikationen, die bei negativer BAL erst durch zusätzliche Untersuchungsmethoden (transbronchiale Biopsie, Feinnadelaspiration, offene Lungenbiopsie oder Autopsie) aufgedeckt wurden, sowohl infektiöser Genese (v.a. Bakterien, CMV) als auch nicht-infektiöser Genese (v.a. Lungenödem, pulmonale Tumorrezidive, idiopathisches Pneumonie-Syndrom) waren. Huaringa et al. (2000) kamen zu dem Ergebnis, dass die BAL eine brauchbare Aussagekraft bei infektiösen Lungenkomplikationen (v.a. PCP, RSV, Bakterien) und alveolärer Hämorrhagie aufwies, weniger nützlich erschien die BAL bezüglich der Diagnose einer CMV-Pneumonie und eines pulmonalen Tumorrezidivs.

White et al. (1997) überprüften die diagnostische Aussagekraft der Fiberoptik-Bronchoskopie bei 52 Patienten mit Stammzelltransplantation. 16 von 68 BAL (24%) zeigten ein positives Ergebnis, wobei CMV für den Hauptteil der diagnostischen Ausbeute verantwortlich war. Durch zusätzliche Durchführung einer TBB konnten fünf weitere Lungenkomplikationen diagnostiziert werden, vier nicht-infektiöse (2x diffuser Alveolarschaden, 1x BO und BOOP) und eine infektiöse (Candida), ohne dass dies allerdings eine therapeutische Konsequenz zur Folge hatte. White et al. (1997) entschieden, dass der Routineeinsatz von TBB nicht empfohlen werden kann. 17 von 68 BAL (25%) hatten eine Therapiemodifikation zur Folge. Allerdings zeigte sich hier ebenso wie bei Murray et al. (2001), dass sich Patienten mit positiver BAL und Patienten mit Therapiemodifikation im Vergleich zu Patienten mit negativer BAL und zu Patienten ohne Therapiemodifikation hinsichtlich der Überlebenswahrscheinlichkeit nicht unterschieden.

In einer Studie von Dunagan et al. (1997) zeigte sich, dass bei 71 Patienten mit Stammzelltransplantation, bei denen im Rahmen von 71 Fiberoptik-Bronchoskopien (FOB) 64 BAL und 39 geschützte Bürsten durchgeführt wurden, die BAL in 38 % (24 von 64) und die geschützte Bürste in 15 % (6 von 39) ein positives Resultat ergab. 29 von 71 FOB (41%) führten zu einer Therapiemodifikation. Patienten mit Erregerisolierung unterschieden sich bezüglich des Überlebens nicht signifikant von Patienten ohne Erregerisolierung. Untersuchungsassoziierte Komplikationen traten signifikant häufiger bei Patienten mit geschützter Bürste als bei Patienten mit BAL auf.

Von Eiff et al. (1995a) untersuchten 90 Patienten mit hämatologischen Grunderkrankungen, bei denen zur Abklärung ihrer Lungeninfiltrate Fiberoptik-Bronchoskopien mit BAL, bronchialer Spülung und geschützter Bürste durchgeführt wurden. Die Sensitivität der FOB bezüglich der Diagnose von infektiösen Lungenkomplikationen betrug 66%, dagegen konnten nur 4 von 13 nichtinfektiösen Lungenkomplikationen identifiziert werden. Bei 25 (28%) von 90 Patienten konnte durch das Ergebnis der FOB eine bereits empirisch begonnene antimikrobielle Therapie bestätigt werden, bei 34 (38%) von 90 Patienten erfolgte eine Therapiemodifikation. Patienten, bei denen die FOB eine bereits bestehende Therapie bestätigte, wiesen mit 88% die höchste Überlebensrate auf. Patienten, die aufgrund des Ergebnisses der FOB eine Therapiemodifikation erhielten, hatten eine Überlebensrate von 59%. Die niedrigste Überlebensrate (35%) zeigte sich bei Patienten mit negativer FOB.

Campbell et al. (1993) untersuchten bei 27 Patienten mit Stammzelltransplantation die diagnostische Ausbeute der FOB mit BAL. In vier Fällen wurde neben der BAL auch eine TBB durchgeführt. 18 von 27 BAL (67%) und 2 von 4 TBB erbrachten eine spezifische Diagnose. Durch die TBB konnte eine Busulfan verursachte Lungentoxizität und eine Bronchiolitis obliterans diagnostiziert werden. Bei 17 (63%) von 27 Patienten erfolgte aufgrund der FOB eine Therapiemodifikation, aber nur bei 5 Patienten führte dies zu einer Überlebenszeit über einen Monat.

Tabelle 2.1: Diagnostische Ergiebigkeit der BAL in verschiedenen Studien

Autor	Diagnostische (positive) BAL n (%) [*]	Nichtdiagnostische (negative) BAL n (%) [*]	Häufigste durch BAL ermittelte LK ²	BAL/Patienten
Cordonnier et al. 1985	26 (50)	26 (50)	Infektionen, v.a. CMV	52/36 ⁴
Milburn et al. 1987	32 (80)	8 (20)	Infektionen, v.a. CMV	40/30 ⁴
McCubbin et al. 1992	15 (52)	14 (48)	Infektionen, v.a. CMV	29/27 ⁵
Campbell et al. 1993	18 (67) 20 (74) (+TBB) ¹	9 (33) 7 (26) (+TBB) ¹	Infektionen, v.a. Parainfluenza 111 Virus	27/27 ⁶
White et al. 1997	16 (24) 21 (31) (+TBB) ¹	52 (76) 47 (69) (+TBB) ¹	Infektionen, v.a. CMV	68/52 ⁶
Glazer et al. 1998	49 (62) 53 (67) (+TBB) ¹	30 (38) 26 (33) (+TBB) ¹	Infektionen, v.a. Pilze und AH ³	79/62 ⁶
Huaranga et al. 2000	52 (42)	72 (58)	Infektionen, v.a. Bakterien und AH ³	124/89 ⁶
Ben-Ari et al. 2001	27 (31)	59 (69)	Infektionen, v.a. CMV	86/52 ⁵
Murray et al. 2001	9 (36)	16 (64)	Infektionen, v.a. Pilze	25/25 ⁷
Eikenberry et al. 2005	42 (46)	48 (54)	Keine Angabe	90/90 ⁵

Anmerkungen. ¹ TBB (transbronchiale Biopsie) diagnostiziert v.a. nicht-infektiöse Lungenkomplikationen; ² LK, Lungenkomplikationen; ³ AH, alveoläre Hämorrhagie; ⁴ nur Patienten mit allogener HSCT, ⁵ nur Kinder mit HSCT, ⁶ Patienten mit autologer und allogener HSCT, ⁷ sowohl Patienten mit hämatologischen Grunderkrankungen als auch mit HSCT, * %-Angaben beziehen sich auf Gesamtzahl der in jeweiligen Studie durchgeführten BAL

2.2.3.2 Aktueller Wissensstand bezüglich der diagnostischen Ergiebigkeit der OLB

Der Stellenwert der offenen Lungenbiopsie in der ätiologischen Klärung von Lungenkomplikationen bei Patienten mit Stammzelltransplantation wird in verschiedenen Studien kontrovers diskutiert. Auf einige Studien soll hier näher eingegangen werden.

Hayes-Jordan et al. (2002) untersuchten 19 offene Lungenbiopsien bei 19 pädiatrischen Patienten mit Stammzelltransplantation. 6 von 19 OLB (32%) ergaben ein positives Resultat für Infektionen, und in 13 Fällen wurde histologisch ein nicht-infektiöses Geschehen gesichert (5x BOOP, 4x IP, 4x andere). Eine Therapiemodifikation erfolgte in 17 Fällen (90%) aufgrund des Ergebnisses der OLB, aber nur bei 3 Patienten (2 davon mit BOOP) führte die Therapiemodifikation zu klinischer Besserung mit Langzeitüberleben. Die Komplikationsrate nach OLB betrug 47% und die 30-Tage-Mortalitätsrate 37%.

In einer Studie von Shaikh et al. (2002) zeigte sich, dass von 12 OLB, die bei Stammzelltransplantierten Patienten durchgeführt wurden, nur 4 (33%) eine spezifische Diagnose (alle 4 infektiös bedingt) ergaben. In 8 der 12 OLB (67%) fielen unspezifische Diagnosen wie organisierende Alveolitis, interstitielle Fibrose und diffuser Alveolarschaden auf. Nur in 3 Fällen führte die OLB zur Therapiemodifikation (25%). 7 Patienten hatten vor der OLB bereits eine BAL. Die Ergebnisse beider Untersuchungsverfahren korrelierten in 29% (2 von 7 BAL+OLB). Untersuchungsbedingte Komplikationen wurden nicht beobachtet.

White et al. (2000) untersuchten 63 hämatologische Patienten (25 davon mit Stammzelltransplantation) mit 67 offenen Lungenbiopsien. In 62% der OLB konnte eine spezifische Diagnose eruiert werden. 57% aller durchgeführten OLB und 69% der OLB, die ein spezifisches Resultat (Def.: infektiös, tumorös, BOOP, granulomatöse Entzündung, Lungentoxizität durch Chemotherapeutika) erbrachten, führten zur Therapiemodifikation. Patienten mit spezifischer Diagnose in der OLB wiesen im Vergleich zu Patienten mit unspezifischer Diagnose in der OLB eine signifikant niedrigere 30- und 90-Tage-Mortalitätsrate auf. Stammzelltransplantierte Patienten mit spezifischer Diagnose in der OLB hatten eine 90-Tage-Mortalitätsrate von 8% verglichen mit 62% bei Patienten mit unspezifischer Diagnose ($p = .01$). Außerdem zeigte sich, dass Patienten mit radiologisch nachgewiesenen fokalen Lungeninfiltraten signifikant häufiger eine spezifische Diagnose in der OLB aufwiesen als Patienten mit diffusen Lungeninfiltraten. Komplikationen traten bei 13% der OLB auf.

Ellis et al. (1995) führten bei 13 hämatologisch erkrankten Patienten (5 davon mit Stammzelltransplantation) eine Pilotstudie durch, bei der die ätiologische Klärung von Lungenkomplikationen sowohl durch die bronchoalveoläre Lavage als auch durch die offene Lungenbiopsie erfolgte, um so die diagnostische Ausbeute der jeweiligen Untersuchungsmethode zu eruieren und zu vergleichen. 12 von 13 offenen Lungenbiopsien (92%) und 4 von 13 BAL (31%) erbrachten ein positives Ergebnis. In keinem Fall fand sich eine vollständige Übereinstimmung der Resultate der BAL mit denen der OLB, wenngleich sich die Ergebnisse in zwei Fällen teilweise deckten. Keiner der fünf Patienten mit einer unspezifischen interstitiellen/alveolären Entzündungsreaktion in der OLB konnte durch die BAL diagnostiziert werden. Bei 8 von 13 Patienten (62%) führte das Resultat der OLB zur Therapiemodifikation. Die

Mortalitätsrate am Tag 28 betrug 62% (8 von 13 Patienten), wobei in keinem Fall ein Zusammenhang mit einer der Untersuchungsmethoden gesehen wurde.

Eine gute Korrelation der histologischen Befunde der OLB mit den Ergebnissen der BAL wurde von Snyder et al. (1990), Habicht et al. (1997) und Ben-Ari et al. (2001) mit jeweils 67%, 57% und 67% beschrieben. Shaikh et al. (2002) berichteten über eine Korrelation der Ergebnisse beider Untersuchungsverfahren in 29%.

Abschließend kann vermerkt werden, dass die BAL eine brauchbare diagnostische Aussagekraft bei infektiösen Lungenkomplikationen und alveolärer Hämorrhagie aufweist weniger aber zur Klärung nicht-infektiöser Lungenkomplikationen wie IPS, BOOP und chemotherapeutikainduzierter Lungentoxizität beiträgt (Campbell et al. 1993, von Eiff et al. 1995a, White et al. 1997, Glazer et al. 1998, Huaranga et al. 2000). Die OLB scheint besonders bezüglich der Diagnose nicht-infektiöser Lungenkomplikationen der BAL überlegen zu sein (Ellis et al. 1995, Hayes-Jordan et al. 2002). Bei Patienten mit fokalen Lungeninfiltraten stellt die OLB ein Untersuchungsverfahren mit guter diagnostischer Ausbeute dar (White et al. 2000, Gulbahce et al. 2004). Die Befundlage bezüglich der Auswirkungen einer spezifischen Diagnose auf die Überlebenszeit der Patienten scheint noch uneindeutig (Snyder et al. 1990, Ellis et al. 1995, White et al. 2000, Hayes-Jordan et al. 2002).

3 Material und Methoden

3.1 Durchführung der Untersuchung

Alle Patienten, die eine allogene Fremdspendertransplantation im Zeitraum von Januar 1998 bis Dezember 2001 hatten und zum Zeitpunkt der Transplantation älter als 18 Jahre waren, sollten auf die Entwicklung pulmonaler Komplikationen und die nachfolgende Diagnostik zur Ursachenabklärung untersucht werden.

3.1.1 Prinzip der Auswahl des untersuchten Patientenkollektivs

Über die Knochenmarktransplantationsabteilung des Universitätsklinikums Eppendorf wurde eine Liste aller in diesem Zeitraum transplantierten allogenen Fremdspender erstellt. Patienten bis 18 Jahre wurden ausgeschlossen. Die restlichen Patientenakten wurden im festgelegten Beobachtungszeitraum (Januar 1998 bis Mai 2002) auf die Entwicklung von Lungenkomplikationen geprüft. Zusätzlich konnte über die bronchoskopische Abteilung des Universitätsklinikums Eppendorf eine Liste aller Patienten erstellt werden, bei denen im beobachteten Zeitraum eine bronchoalveoläre Lavage als diagnostische Maßnahme durchgeführt wurde. Nach Abgleich der Patientenakten mit der Patientenliste der Bronchoskopie erfolgte die Einteilung der Patienten in zwei Gruppen, wobei Patientengruppe eins im für die Untersuchung relevanten Zeitraum Lungenkomplikationen entwickelte und Patientengruppe zwei keine Lungenerkrankungen aufwies.

3.1.2 Patientenakten

Zur Erhebung der erforderlichen Daten erfolgte die Einsichtnahme in die Patientenakten der Knochenmarktransplantationsstation, der Medizinischen Kern- und Poliklinik, der Internistischen und Kardiologischen Intensivstation und in die Akten der Hämatologischen und Onkologischen Abteilung im Zentralarchiv. Des Weiteren war die Einsicht in Sektionsprotokolle des Pathologischen Instituts, in Zytologiebefunde der bronchoalveolären Lavage des Labors für Hämatologie und Onkologie und in Bronchoskopiebefunde der pneumologischen Abteilung erforderlich.

3.1.3 Genehmigung zur Akteneinsicht

Die Genehmigung zur Akteneinsicht in den erforderlichen Archiven wurde durch eine von Professor Zander schriftlich ausgestellte Bescheinigung gewährt. Vor

Einsichtnahme der jeweiligen Patientenakten erfolgte die Zustimmung durch die entsprechende Klinikleitung.

3.2 Beschreibung des Patientenkollektivs

Zwischen Januar 1998 bis Dezember 2001 erhielten 111 Patienten über 18 Jahre eine allogene Fremdspendertransplantation in der Einrichtung für Knochenmarktransplantation des Universitätsklinikums Eppendorf in Hamburg.

3.2.1 Alters- und Geschlechtsverteilung

Das mediane Alter bei Transplantation betrug 41 Jahre. Der jüngste transplantierte Patient war 19 Jahre alt und der älteste Patient 66 Jahre. 71 (64%) der 111 Patienten waren männlich und 40 (36%) weiblich. Patienten mit weiblichem Geschlecht hatten ein mittleres Alter von 40.1 Jahren und unterschieden sich damit nur unwesentlich von Patienten mit männlichem Geschlecht mit einem mittleren Alter von 40.6 Jahren.

3.2.2 Grunderkrankungen

46 (41 %) der 111 Patienten litten an einer chronischen myeloischen Leukämie, 12 an einer akuten myeloischen Leukämie und 17 an einer akuten lymphatischen Leukämie. In 14 Fällen wurde die Indikation für eine Knochenmarktransplantation aufgrund eines Multiplen Myeloms gestellt, in sechs Fällen wegen eines Non-Hodgkin-Lymphoms und zwei Patienten wurden aufgrund eines Morbus Hodgkin transplantiert. 12 Patienten kamen mit einem myelodysplastischen Syndrom zur Aufnahme und 2 Patienten waren an Osteomyelofibrose erkrankt.

Tabelle 3.1: Zugrunde liegende maligne Erkrankungen bei 111 Patienten mit allogener Fremdspendertransplantation

Diagnose	Anzahl (%)
Chronische myeloische Leukämie (CML)	46 (41.4)
Akute lymphatische Leukämie (ALL)	17 (15.3)
Multipl. Myelom (MM)	14 (12.6)
Akute myeloische Leukämie (AML)	12 (10.8)
Myelodysplastische Syndrome (MDS)	12 (10.8)
Non-Hodgkin-Lymphome (NHL)	6 (5.4)
Morbus Hodgkin (HD)	2 (1.8)
Osteomyelofibrose (OMF)	2 (1.8)

3.2.3 HLA-Kompatibilität und Knochenmarktransplantationstyp

91 (82%) der 111 Patienten erhielten Knochenmark oder Blutstammzellen eines HLA-identischen Fremdspenders, wobei eine vollständige Übereinstimmung in den HLA-A, -B, -DRB1 und -DQB1 Antigenen zwischen Spender und Empfänger bestand. Bei 20 Patienten (18%) konnte kein HLA-identischer Fremdspender gefunden werden (Tabelle 3.2). Insgesamt wurden 111 allogene Fremdspendertransplantationen durchgeführt, 68 (61.3%) als Knochenmarktransplantation und 43 (38.7%) als periphere Blutstammzelltransplantation.

Tabelle 3.2: HLA-Kompatibilität bei 111 allogenen Fremdspendertransplantationen

HLA-Typisierung	Anzahl (%)
Identisch (match)	91 (82)
HLA-A nicht identisch (mismatch)	3 (2.7)
HLA-B nicht identisch (mismatch)	3 (2.7)
HLA-DRB1 nicht identisch (mismatch)	6 (5.4)
HLA-DQB1 nicht identisch (mismatch)	4 (3.6)
2 loci nicht identisch (mismatch)	4 (3.6)

3.2.4 Konditionierungstherapie und GvHD-Prophylaxe

Der größte Teil der Patienten (34 von 111 Patienten) wurde mit Busulfan (Bu) und Cyclophosphamid (Cy) behandelt. 19 Patienten erhielten eine Kombinationschemotherapie aus Busulfan, Cyclophosphamid und Etoposid (Vp). Bei 16 Patienten bestand die Konditionierungsbehandlung aus einer Ganzkörperbestrahlung (TBI) (Gesamtdosis 12 Gray in sechs Fraktionen über drei Tage) und nachfolgender Chemotherapie mit Cyclophosphamid (Cy) und Etoposid (Vp). Ein Patient erhielt eine totale Markbestrahlung (TMI, total marrow irradiation mit 9 Gray) in Kombination mit Busulfan und Cyclophosphamid. Die Konditionierungsbehandlungen der restlichen 41 Patienten wurden alle unter Beteiligung von Fludarabin (Fludara) durchgeführt. Tabelle 3.3 zeigt die verwendeten Konditionierungsschemata.

Tabelle 3.3: Konditionierungsregime vor Transplantation

Konditionierung	Anzahl (%)
TBI-Cy-Vp	16 (14.4)
Bu-Cy	34 (30.6)
Bu-Cy-Vp	19 (17.1)
Bu-Fludara	17 (15.3)
Fludara-Melph	14 (12.6)
Fludara-Cy-Thiotepa	3 (2.7)
Fludara-TBI 2 Gray	3 (2.7)
Andere	5 (4.5)

Anmerkungen. TBI, Ganzkörperbestrahlung (total body irradiation); Cy, Cyclophosphamid; Vp, Etoposid; Bu, Busulfan; Fludara, Fludarabin; Melph, Melphalan.

Bei allogener Transplantation erfolgt eine GvHD-Prophylaxe mit Ciclosporin A (CSA) und Methotrexat (MTX).

MTX: 15 mg/m² KO i.v. an Tag 1
 10 mg/m² KO i.v. an Tag 3, 6, 11

oder

MTX: 10 mg/m² KO i.v. an Tag 1,3,6

CSA: 3 mg/kg KG als 24 Stunden Dauerinfusion ab Tag -1 spiegeladaptiert

Die Umstellung auf orale Therapie erfolgt sobald sich die Patienten von der konditionierungsbedingten gastrointestinalen Toxizität erholt haben.

12.5 mg/kg KG/Tag p.o. bis Tag 50

10 mg/kg KG/Tag p.o. bis Tag 84

8 mg/kg KG/Tag p.o. bis Tag 99

4 mg/kg KG/Tag p.o. bis Tag 180 spiegeladaptiert

Zusätzlich bekamen alle 111 Patienten Antithymozyten-Globulin von Kaninchen (ATG), das bei 41 Patienten in einer Dosierung von 30 mg/kg Körpergewicht über 12 Stunden an den Tagen -3, -2 und -1 vor der Transplantation gegeben wurde. Die restlichen 70 Patienten erhielten kumulative ATG-Dosen zwischen 20 und 60 mg/kg Körpergewicht.

3.3 Methoden der Untersuchung

3.3.1 Untersuchung möglicher Risikofaktoren für Lungenkomplikationen

Zur Evaluierung von Risikofaktoren wurden die Patienten mit und ohne Lungenkomplikationen in verschiedenen prä- und posttransplantären Merkmalen verglichen.

3.3.1.1 Alter und Geschlecht

Transplantationsbedingte Komplikationen treten mit höherem Alter zunehmend häufiger auf. Für allogene Stammzelltransplantationen mit verwandten Spendern gilt deshalb eine obere Altersgrenze von 55 Jahren, für Transplantationen mit nichtverwandten Spendern von 45 Jahren. Die autologe Transplantation erfolgt bei männlichen und weiblichen Patienten bis 60 Jahre. Die angegebenen Altersbegrenzungen gelten lediglich als Richtlinien, von denen im Einzelfall abgewichen werden kann (Link et al. 1997).

3.3.1.2 Grunderkrankung

Indikationen für eine allogene Transplantation hämatopoetischer Stammzellen sind in drei Viertel der Fälle akute und chronische Leukämien. Ein Viertel aller allogenen Transplantationen werden bei Patienten mit Lymphomen, schwerer aplastischer Anämie und kombinierten Immundefekten durchgeführt (Gratwohl 1996). Im Gegensatz dazu hat sich die autologe Transplantation vor allem bei der Behandlung von Lymphomen und soliden Tumoren etabliert, wobei Non-Hodgkin-Lymphome und Mamma-Karzinome zu den häufigsten Indikationen zählen (Gratwohl 1996, Zander und Kabisch 1992).

3.3.1.3 CMV-Status von Spender und Empfänger

Vor der Transplantation wird der CMV- Antikörper- Status von Spender und Empfänger im Serum mittels quantitativer Ig G-Bestimmung (BEP III, Behring) im ELISA ermittelt. Für einen seronegativen Patienten sollte möglichst ein ebenfalls CMV-negativer Spender gefunden werden, da dadurch eine Neuinfektion durch das Transplantat vermieden werden kann (Schaefer und Beelen 1991, Schuler und Ehninger 1992, Phillips 1992). Je nach CMV-Status von Spender und Empfänger liegt eine unterschiedliche Gefährdung der Patienten vor. CMV-seropositive Empfänger haben im Vergleich zu seronegativen Patienten ein erhöhtes Risiko nach der Transplantation an

einer symptomatischen CMV-Infektion zu erkranken (Schaefer und Beelen 1991, Hebart und Einsele 1996, Kröger et al. 2001a). Eine große Gefahr für CMV-positive Patienten stellt hierbei die CMV-assoziierte interstitielle Pneumonie dar (Wingard et al. 1988, Winer-Muram et al. 1996, Soubani et al. 1996).

CMV-negative Patienten erhalten CMV-seronegative Blutprodukte. Bei einer Fremdspendertransplantation mit einem seronegativen Spender und Empfänger erfolgt die CMV-Prophylaxe mit Aciclovir und anti-CMV-Hyperimmunglobulinen, bei einer Fremdspendertransplantation mit einem seropositiven Spender und/oder Empfänger kommt zusätzlich noch Ganciclovir zur Anwendung.

3.3.1.4 Konditionierungsbehandlung und ATG

Unterschiedliche Konditionierungsprotokolle wurden entsprechend der jeweils bestehenden Grunderkrankung angewandt. Die angewandten Konditionierungsschemata wurden in volle und reduzierte Konditionierungen unterteilt (Tabelle 3.4).

Tabelle 3.4: Einteilung der Konditionierungsschemata

Volle Konditionierung:

TBI-Cy-Vp
TMI-Bu-Cy
Bu-Cy
Bu-Cy-Vp

Reduzierte Konditionierung:

Bu-Fludara
Bu-Fludara-Thiotepa
Fludara-Melph
Fludara
Fludara-TBI 2 Gray
Fludara-Cy-Thiotepa
Fludara-Ara-C-BCNU-Vp-Melph

Anmerkungen. TBI, Ganzkörperbestrahlung (total body irradiation); TMI, totale Markbestrahlung (total marrow irradiation); Cy, Cyclophosphamid; Vp, Etoposid; Bu, Busulfan; Fludara, Fludarabin; Melph, Melphalan; BCNU, Carmustin; Ara C, Cytarabin.

Bei dem verwendeten Anti-Human-T-Lymphozytenglobulin (ATG; Fresenius, Bad Homburg, Deutschland) handelt es sich um ein gegen Epitope auf Humanlymphozyten gerichtetes polyklonales Immunglobulin, das durch Immunisierung von Kaninchen mit Zellen einer T-lymphoblastischen Zelllinie gewonnen wurde. ATG bindet entsprechend an diese Epitope auf T-Lymphozyten und führt über Komplementaktivierung zur Lyse der Zellen mit resultierender T-Zellentleerung (T-Zell-Depletion) (Kröger et al. 2001b). Die jeweilige ATG-Dosierung erfolgt nach den aktuellen Konditionierungsprotokollen.

3.3.1.5 HLA-Kompatibilität und Herkunft der Stammzellen

Um eine erfolgreiche Transplantation zu gewährleisten, sollten Spender und Empfänger in ihren HL-Antigenen (humane Leukozyten-Antigene) vollständig übereinstimmen (Zander und Kabisch 1992). Die Bestimmung der HLA-Merkmale erfolgt mit serologischen, biochemischen und molekulargenetischen Testverfahren. Zusätzlich wird zur Überprüfung der Gewebeverträglichkeit die gemischte Lymphozytenkultur (MLC, mixed lymphocyte culture) zwischen Lymphozyten von Patient und Spender durchgeführt (Link et al. 1997). Eine vollständige Übereinstimmung in den HLA-A, -B, -DRB1 und -DQB1 Antigenen zwischen Spender und Empfänger wurde als HLA-match definiert.

Zwei verschiedene Methoden zur Gewinnung von hämatopoetischen Vorläuferzellen wurden angewendet. Im ersten Fall erfolgte die Stammzellgewinnung aus dem Knochenmark, wobei das Mark in Narkose durch mehrfache Punktionen aus dem Beckenkamm entnommen wurde (Schaefer und Beelen 1991). Im zweiten Fall wurden die Vorläuferzellen durch Chemotherapie oder Wachstumsfaktoren wie G-CSF oder GM-CSF ins periphere Blut mobilisiert und über eine Leukapherese gewonnen (Gratwohl 1996).

3.3.1.6 CD34⁺-Zelldosis

Die Anzahl der transplantierten CD34⁺-Zellen kann als indirekter Parameter für die hämatopoetischen Stammzellen verwendet werden (Bender et al. 1991, Krause et al. 1996, Siena et al. 2000). Die Bestimmung der CD34⁺-Zellzahl im peripheren Blut und im Knochenmark erfolgt mittels Durchflußzytometrie (Krause et al. 1996, Siena et al. 2000).

3.3.1.7 Graft-versus-Host-Disease (GvHD)

Die Einteilung der akuten Graft-versus-Host-Disease erfolgte nach dem Ausmaß der Organbeteiligung in vier Schweregrade (Glucksberg et al. 1974, Thomas et al. 1975, Przepiorka et al. 1995). Staging (klinische Stadieneinteilung) und Grading (klinische Schweregrade) der akuten GvHD sind in Tabelle 3.5 und Tabelle 3.6 dargestellt.

Tabelle 3.5: Klinische Stadieneinteilung der Organbeteiligung der akuten Graft-versus-Host-Disease (Thomas et al. 1975)

Stadium	Haut	Leber	Darm
+	Makulopapulöses Exanthem <25% der KO	Bilirubin 2-3 mg/dl	> 500 ml Diarrhoe/Tag
++	Makulopapulöses Exanthem 25-50% der KO	Bilirubin 3-6 mg/dl	> 1000 ml Diarrhoe/Tag
+++	Generalisierte Erythrodermie	Bilirubin 6-15 mg/dl	> 1500 ml Diarrhoe/Tag
++++	Generalisierte Erythrodermie mit Blasenbildung und Desquamation	Bilirubin >15 mg/dl	Starke Bauchschmerzen mit und ohne Ileus

Tabelle 3.6: Klinische Schweregrade der akuten Graft-versus-Host-Disease (Thomas et al. 1975)

Grad	Haut	Leber	Darm	Klin. Allgemeinzustand
I	+ bis ++	0	0	normal
II	+ bis +++	+ oder	+	leicht reduziert
III	++ bis +++	++ bis +++ oder	++ bis +++	deutlich reduziert
IV	++ bis ++++ oder	++ bis ++++	++ bis ++++	sehr stark reduziert

Die Entwicklung einer chronischen Graft-versus-Host-Disease wurde definitionsgemäß auf den Tag 80 nach Transplantation festgelegt (Zander et al. 1999, Kröger et al. 2001a), das heißt nur Patienten, die mindestens bis Tag 80 nach Transplantation überlebten, konnten in die Auswertung eingeschlossen werden. Patienten, die vor Tag 80 verstarben, wurden ausgeschlossen. Die Stadieneinteilung der chronischen GvHD erfolgte in Abhängigkeit vom Ausmaß der Organbeteiligung in begrenzte (limited) chronische GvHD und ausgedehnte (extensive) chronische GvHD (Shulman et al. 1980, Przepiorka et al. 1995) (Tabelle 3.7).

Tabelle 3.7: Stadieneinteilung bei chronischer Graft-versus-Host-Disease (Shulman et al. 1980)**I Begrenzte (limited) chronische GvHD**

1. Lokalisierter Hautbefall und/oder
2. Leberdysfunktion durch cGvHD

II Ausgedehnte (extensive) chronische GvHD

1. Generalisierter Hautbefall oder
2. Lokalisierter Hautbefall und/oder Leberdysfunktion durch cGvHD und zusätzlich
 - a) Leberhistologie mit chronisch aggressiver Hepatitis oder brückenbildenden Nekrosen oder Zirrhose
 - b) Augenbeteiligung: Im Schirmer-Test weniger als 5 mm Befeuchtung oder
 - c) Beteiligung der kleinen Speicheldrüsen oder der Mundschleimhaut, gesichert durch Lippenbiopsie oder
 - d) Beteiligung eines anderen Zielorgans (Darm, Lunge)

Die Therapie einer akuten GvHD erfolgte durch Steroide. Patienten mit chronischer GvHD wurden mit Ciclosporin A und Steroiden behandelt.

3.3.1.8 Engraftment der Leukozyten

Das Engraftment der Leukozyten wurde als erster von drei aufeinander folgenden Tagen nach der Transplantation mit einer Leukozytenzahl von $1,0/\text{nl}$ oder mehr definiert. Patienten, die vor Engraftment der Leukozyten verstarben, wurden aus der Analyse ausgeschlossen. Primäres Transplantatversagen (graft failure) lag vor, wenn bis Tag 28 nach der Transplantation kein Engraftment der Leukozyten erreicht wurde. Als Aplasiedauer ist der Zeitraum festgelegt, in dem der Patient eine Leukozytenzahl von $<1,0/\text{nl}$ hat.

3.3.1.9 Absoluter Lymphozytenwert 30 Tage post HSCT

Als Lymphozytenreferenzwert wurde das Erreichen einer Lymphozytenzahl $\geq 500/\mu\text{l}$ im Zeitraum 20 bis 43 Tage nach der Transplantation (Median 30 Tage) definiert. Blieben die Lymphozytenzahlen im festgesetzten Zeitraum kleiner als $500/\mu\text{l}$, wurde dies als Nichterreichen des Referenzwertes gewertet. Patienten, die vor Tag 20 nach Transplantation verstarben oder bei denen keine Angaben zur Lymphozytenzahl verfügbar waren, wurden ausgeschlossen.

3.3.2 Diagnostik der Lungeninfiltrate

Diese erfolgte unter Einsatz bildgebender, bronchoskopischer und mikrobiologischer Verfahren.

3.3.2.1 Röntgen-Thorax- und CT-Befunde

Die Röntgen-Thoraxaufnahmen in zwei Ebenen (postero-anteriorer und seitlicher Strahlengang) wurden am stehenden Patienten an einem Optimus® (Philips, Best, Niederlande) in maximaler Inspiration mit Streustrahlenraster mit 125 kV Röhrenspannung und einer automatischen Belichtung aufgenommen. Thoraxaufnahmen im Liegen (Bettaufnahmen) erfolgten im antero-posterioren Strahlengang in maximaler Inspiration unter Verwendung eines digitalen filmlosen Speichersystems (ADC, Agfa Digital Center, Agfa, Köln, Deutschland) mit einer Spannung von 80 kV und einer Belichtung von 2 mAs.

Die Computertomographien wurden mit einem Somatom Volume Zoom, einem Mehrzeilen-(16-Zeilen) Spiral-CT, durchgeführt. Die Aufnahmen wurden in

maximalem inspiratorischem Atemstillstand mit 120 kV Röhrenspannung, einer Strahlendosis von 40 mAs und mit einer Röhrenrotationszeit von 0.75 Sekunden durchgeführt. Die Kollimation (Schichtdicke) wurde auf 4 x 2.5 mm festgelegt. Das gewählte Rekonstruktionsinkrement betrug 6 mm. Die Dokumentation erfolgte in einem Lungenfenster mit einer Mittellage von -400 Hounsfield-Einheiten (HE) und einer Breite von 1500 HE. Die Berechnung der HR-(high resolution) Schichten (Schichtdicke 1 mm) wurde mit einem speziellen Rekonstruktionsalgorithmus aus dem Rohdatenvolumensatz durchgeführt.

3.3.2.2 Erregerisolierung im Blut durch serologische oder kulturelle Verfahren

Blutkulturen (sterile Überführung von 5-10 ml Venenblut in je eine aerobe und anaerobe Blutkulturflasche) wurden mindestens dreimal pro Tag im Abstand von einigen Stunden abgenommen. Eine gesicherte Infektion lag vor, wenn ein Erregernachweis (kulturelle Anzucht) in ≥ 2 aufeinander folgenden Blutkulturen erfolgte. Die Blutkulturen wurden nach standardisierten Bedingungen aufbereitet (Brenner und Kuntz 1989).

Der CMV-Nachweis erfolgte durch Bestimmung des pp65 immediate-early-Antigens (Schnellnachweis durch indirekte Immunfluoreszenz-Markierung des pp65 immediate early Antigens durch monoklonale Antikörper (Clonab CMV-Antikörper, Biotest, Dreieich, Deutschland) auf Leukozyten) und Anlegen einer CMV-Kurzkultur (shell-vial-test, indirekte Immunfluoreszenz-Markierung des p72 early-Antigens durch monoklonalen Antikörper (9221; DuPont de Nemours, Bad Homburg, Deutschland) auf Kultur-Fibroblasten). Eine aktive CMV-Infektion lag vor, wenn entweder das CMV-pp65 Antigen oder die CMV-Kurzkultur positiv ausfiel.

Aspergillus-spezifisches Antigen wurde im Blutserum im EIA (Enzymimmunoassay) und im Latexagglutinationstest bestimmt. Beim Enzymimmunoassay (auch ELISA, enzyme-linked immunosorbent assay) werden spezifische Antikörper an eine feste Phase (z.B. Plastikfläche) gebunden. Enthält das zu untersuchende Patientenserum homologe Antigene, so binden sich diese an die Antikörper der Festplatte. Nach einem Waschvorgang werden enzymmarkierte Sekundärantikörper hinzugefügt (Konjugat), die gegen das gleiche Antigen wie die Festphasenantikörper gerichtet sind und an die Antikörper-Antigen-Komplexe binden. Nach einem zweiten Waschvorgang wird ein

farbloses Substrat zugegeben, das durch das am Antikörper gebundene Enzym in ein farbiges Produkt umgewandelt wird. Die optische Dichte der Lösung kann photometrisch gemessen werden. Die Farbintensität entspricht dem Antigengehalt (Mersch-Sundermann 1989, Hof 2002). Beim Latexagglutinationstest werden mit Antikörpern beladene Latexpartikel (Polystyrolpartikel) durch Antigene im Patientenserum agglutiniert (Kayser 2001, Hof 2002). Ein signifikanter Titeranstieg wurde über einen Anstieg um mindestens 2 Verdünnungsstufen (vierfacher Titeranstieg) definiert und galt als Beweis für eine akute Infektion. Serologische Methoden zum Nachweis von Antikörpern wurden aufgrund des begrenzten diagnostischen Wertes bei immunsupprimierten Patienten (fehlende regelrechte Antikörperantwort) nicht angewandt.

3.3.2.3 C-reaktives Protein

Das C-reaktive Protein gehört zu den Akute-Phase-Proteinen. Seine diagnostische Bedeutung beruht darauf, dass es von allen Akute-Phase-Proteinen bei bakteriellen Entzündungen am schnellsten und am stärksten ansteigt. Ebenso erfolgt ein rascher Abfall bei erfolgreicher antibiotischer Therapie. Im Gegensatz dazu bewirken Virusinfektionen in der Regel keine oder nur eine geringe CRP-Erhöhung. Auch viele unspezifische Entzündungen, Gewebnekrosen (auch Transplantatabstoßung) und maligne Erkrankungen können eine leichte CRP-Erhöhung hervorrufen. Das CRP dient als Suchtest und Verlaufskontrolle bei bakteriellen Infektionen und bei neoplastischen und nekrotisierenden Erkrankungen und spielt bei der differentialdiagnostischen Abklärung von bakteriellen und viralen Infektionen eine entscheidende Rolle (Höffler und Shah 1997, Dörner 1998, Whicher 2000). Als Referenzbereich werden vom UKE Zentrallaboratorium Werte bis 5 mg/l angegeben.

3.3.2.4 Bronchoalveoläre Lavage

Die bronchoalveoläre Lavage wurde im Rahmen einer fiberbronchoskopischen Untersuchung durchgeführt. Untersucht wurde mit den Olympus-Bronchoskopen BF P 40, BF 1 T 40 und BF 30. Nach Lokalanästhesie mit 0,8% Lidocain-Lösung wurde das Bronchoskop transnasal oder transoral soweit in den zu drainierenden Bronchus eingeführt, bis das Bronchiallumen durch die Instrumentenspitze abgedichtet wurde. Durch den Instrumentierkanal des Bronchoskops wurden dann 100 ml einer sterilen, physiologischen Kochsalzlösung in 5 Einzelfraktionen à 20 ml instilliert. Nach der Instillation jeder Einzelfraktion wurde sofort sanft aspiriert, entweder von Hand in die

Instillationsspritze zurück oder mit sanftem Sog über eine Saugvorrichtung. Das Aspirat der ersten 20-ml-Portion wurde verworfen. Bei lokalisierten Infiltraten wurde das radiologisch befallene Segment lavagiert, bei disseminierten Lungeninfiltraten wurde die bronchoalveoläre Lavage im Bereich der Mittellappen- bzw. der Lingulasegmente durchgeführt. Die BAL-Flüssigkeit wurde in silikonierten Gefäßen oder Plastikbehältern gesammelt und zur zytologischen und mikrobiologischen Untersuchung versandt.

Im Zytologielabor des UKE wurden nach Zentrifugation der BAL-Flüssigkeit hergestellte Ausstriche nach Papanicolaou gefärbt und bezüglich des Vorhandenseins von Pilzhyphen, Sprosspilzsporen, Viruseinschlusskörpern und malignen Zellen geprüft. Spezialfärbungen wie Ziehl-Neelsen zum Nachweis von säurefesten Stäbchen oder Eisenfärbungen zur Identifizierung von hämosiderinbeladenen Makrophagen wurden nur bei Anforderung angefertigt.

Im mikrobiologischen Labor des UKE wurden nach Zentrifugation der BAL aus dem Zentrifugationspellet ein Gram-Präparat und der darauf folgende mikrobiologische Ansatz angefertigt. Das Gram-Präparat wurde semiquantitativ bezüglich des Vorhandenseins von Bakterien, Pilzen und Leukozyten ausgewertet. In allen Fällen wurden Kulturen für Bakterien und Pilze angelegt und virusspezifische Nachweise erbracht. Zusätzliche Kulturen auf säurefeste Stäbchen wurden nur bei besonderen Verdachtsfällen angelegt. Zytomegalie-, Adeno-, Influenza-, Herpes simplex- und Varizella-Zoster-Viren wurden durch Zellkulturassays auf folgenden Zelllinien nachgewiesen: Hep 2, BG-M und MRC 5-Fibroblasten. Der CMV-p72 early Antigen-Nachweis (CMV-Kurzkultur, shell-vial-test) erfolgte durch indirekte Immunfluoreszenz-Markierung mit monoklonalem Antikörper (9221; DuPont de Nemours, Bad Homburg, Deutschland) auf Kultur-Fibroblasten. Pneumocystis carinii wurde ebenfalls über indirekte Immunfluoreszenz-Markierung durch monoklonalen Antikörper (Biorad, Marnes, Frankreich) nachgewiesen.

Die diagnostische Ergiebigkeit der bronchoalveolären Lavage wurde über die im Rahmen der BAL gewonnenen positiven Ergebnisse (Definition siehe Kapitel 3.3.3) definiert. Ein Nachweis der in Kapitel 3.3.3 definierten Kontaminationskeime wurde als negatives BAL-Ergebnis gewertet.

3.3.2.5 Therapie

Die Beurteilung der eingesetzten medikamentösen Therapie erfolgte anhand radiologischer Kontrollbefunde, einer Verlaufskontrolle des C-reaktiven Proteins und einer Prüfung des Allgemeinzustandes. Eine Besserung des Allgemeinzustandes wurde über eine klinische Besserung der respiratorischen Situation mit Abnahme der Dyspnoe und/oder Extubation oder Entlassung aus dem Krankenhaus definiert.

Therapieansprechen/Therapieerfolg: Dieser wurde über einen Rückgang der Infiltrate, eine Abnahme des CRP-Wertes und eine Besserung der respiratorischen Situation definiert.

Therapiemodifikation: Eine Therapiemodifikation bei durchgeführter BAL wurde als Absetzen oder Hinzunahme oder Austausch eines Medikamentes definiert.

Therapiebestätigung: Eine Therapiebestätigung lag vor, wenn das Ergebnis der BAL die bereits begonnene medikamentöse Therapie sicherte.

3.3.2.6 Autopsiebefunde

Die Todesursache wurde anhand von Autopsiebefunden und klinischer Diagnose festgelegt, da nicht bei allen verstorbenen Patienten eine nachfolgende Autopsie durchgeführt wurde.

3.3.3 Diagnose-Kriterien für ätiologische Klassifikation der Lungenkomplikationen

Die Einteilung der Patienten in die Gruppe mit Lungenkomplikationen erfolgte aufgrund folgender Kriterien: (1) Infiltrate in Röntgen-Thorax- oder CT-Befunden und/oder (2) unerklärte respiratorische Symptome (Dyspnoe) und/oder (3) obstruktive oder restriktive Störungen in der Lungenfunktionsdiagnostik.

Bakterielle Pneumonie: Die Diagnose einer bakteriellen Pneumonie wurde bei positiver kultureller Erregeranzucht aus der BAL und gleichzeitigem mikroskopischen Nachweis von Leukozyten (Hinweis auf Infektgeschehen) in der BAL oder bei Ansprechen auf erregerspezifische Therapie oder aufgrund des Autopsiebefundes gestellt.

Bakterielle Kontamination: Wenn in der mikroskopischen Befundung der BAL keine Leukozyten nachgewiesen werden konnten, wurde bei folgenden Keimen von einer Kontamination ausgegangen: Vergrünende Streptokokken, Koagulase-negative

Staphylokokken, *Corynebacterium* species, *Staphylococcus haemolyticus*, *Neisseria* species, *Staphylococcus epidermidis* und *Staphylococcus intermedius*.

Viruspneumonie: Eine CMV-Ätiologie wurde als gesichert bezeichnet, wenn die CMV-Kurzkultur aus der BAL positiv ausfiel und mikroskopisch Leukozyten nachgewiesen wurden.

Pilzpneumonie: Die Diagnose einer Pilzpneumonie wurde bei positiver kultureller Erregeranzucht aus der BAL und gleichzeitigem mikroskopischen Nachweis von Leukozyten in der BAL oder bei entsprechendem Nachweis in der Autopsie gestellt. Ferner wurden antibiotikarefraktäre Lungeninfiltrate als Pilzpneumonie gewertet, wenn nach Einleitung einer systemischen antimykotischen Therapie ein Therapieerfolg mit Rückgang der Infiltrate, Abnahme des CRP-Wertes und Besserung der respiratorischen Situation festgestellt wurde.

Fungale Kontamination: Wenn zugleich bakterielle Keime der Kontamination nachgewiesen werden konnten, wurde ein vereinzelter Pilznachweis in der BAL-Kultur bei fehlendem Nachweis von Leukozyten in der BAL-Mikroskopie als Kontamination gewertet.

Pneumocystis carinii-Pneumonie (PCP): Die Diagnose einer PCP wurde durch positiven Nachweis von *Pneumocystis carinii* aus der BAL mittels des indirekten Immunfluoreszenztestes gestellt.

Diffuse alveoläre Hämorrhagie: Die Diagnose wurde mittels BAL oder Autopsie gestellt und beruht bei der BAL auf der Rückgewinnung einer von Fraktion zu Fraktion zunehmend blutiger werdenden Lavageflüssigkeit.

Bronchiolitis obliterans: Die Diagnose einer Bronchiolitis obliterans erfolgte aufgrund des klinischen Bildes (zunehmende Dyspnoe, Husten) und der in der Lungenfunktionsprüfung festgestellten obstruktiven Ventilationsstörung.

Lungentoxizität: Die Diagnose wurde anhand einer in der Lungenfunktionsdiagnostik nachgewiesenen restriktiven Ventilationsstörung oder aufgrund des histopathologischen Befundes gestellt.

Unklare Lungenkomplikationen: Die Definition erfolgte aufgrund negativer Befunderhebung aus der BAL oder einem fehlenden Ansprechen auf erregerspezifische Therapie oder einem fehlenden Autopsiebefund zur Ursachenabklärung.

3.4 Datensammlung und Datenanalyse

Die Datensammlung erfolgte in dem Tabellenkalkulationsprogramm Excel (Microsoft® Excel 2002). Die Auswertung der Daten wurde mit dem Statistikprogramm SPSS (Version 11.5.2.1) auf einem Windows-PC durchgeführt. Zum Mittelwertsvergleich von zwei Gruppen wurde der unabhängige t-Test eingesetzt. Ein Vergleich von Häufigkeitsunterschieden zweier Merkmale erfolgte mit dem Chi-Quadrat-Test (χ^2 -Test). Das Auftreten einer Lungenkomplikation wurde nach der Methode von Kaplan und Meier analysiert und die zu untersuchenden Risikofaktoren für die Entwicklung pulmonaler Komplikationen mit Hilfe des Logrank-Testes verglichen. Die Zeitvariable bezieht sich auf die Tage nach der Transplantation bis zum Auftreten der ersten Lungenkomplikation oder bei Patienten ohne Lungenkomplikationen auf die Tage nach der Transplantation bis zum Zeitpunkt der letzten Beobachtung. Das Eintreten von Lungenkomplikationen wurde als Ereignis definiert. Patienten, die im beobachteten Zeitraum keine Lungenkomplikationen entwickelten, wurden zensiert. Die Überlebenszeit bezieht sich auf das Datum der Transplantation oder das Datum der ersten bronchoalveolären Lavage bis zum Eintreten des Todes oder dem letzten Zeitpunkt der Beobachtung. Der Tod eines Patienten wurde als Ereignis definiert. Patienten, die im beobachteten Zeitraum nicht verstarben, wurden zensiert und das letzte Datum der Beobachtung in die Analyse aufgenommen. Zum Vergleich von Überlebenszeiten zwischen zwei Gruppen wurde ebenfalls der Logrank-Test eingesetzt. Wenn Patienten für eine Lungenepisode mehr als eine BAL erhielten, gingen die Daten der ersten BAL in die Analyse nach Kaplan-Meier ein. Um den Einfluss mehrerer Faktoren auf die Überlebenszeit zu untersuchen, wurde eine multivariate Analyse unter Verwendung des Cox-Regressionsmodells durchgeführt. Als Methode der Variablenselektion wurde das Verfahren der schrittweisen Vorwärtselimination (Wald Kriterium) gewählt. Das Signifikanzniveau wurde auf $p < .05$ festgesetzt.

4 Ergebnisse

4.1 Risikofaktorenanalyse für die Entwicklung pulmonaler Komplikationen

Im Zeitraum von Januar 1998 bis Dezember 2001 wurden 111 allogene Fremdspondertransplantationen bei Patienten über 18 Jahren durchgeführt. 53 (48%) der 111 Patienten entwickelten im beobachteten Zeitraum (Januar 1998 – Mai 2002) Lungenkomplikationen (Patientengruppe 1) und 58 Patienten (52%) wiesen keine Lungenkomplikationen (Patientengruppe 2) auf.

Zur Evaluierung von Risikofaktoren für die Entwicklung von Lungenkomplikationen wurden die beiden Patientengruppen in den Merkmalen Alter, Geschlecht des Empfängers, Grunderkrankung, Konditionierungstherapie, ATG-Dosis, CMV-Status, HLA-Kompatibilität, Art der Transplantation, transplantierte CD34⁺-Zellzahl, akute und chronische GvHD, Engraftment der Leukozyten und absoluter Lymphozytenwert 30 Tage nach der Transplantation verglichen.

4.1.1 Mittelwertsvergleich der zwei Patientengruppen in den Merkmalen Alter, Engraftment der Leukozyten, CD34⁺-Zellzahl und ATG-Dosis

Es ergeben sich keine signifikanten Unterschiede im Mittelwertsvergleich der untersuchten Merkmale (Tabelle 4.1). Patienten ohne Lungenkomplikationen (Gruppe 2) waren im Durchschnitt mit 41.2 Jahren nur wenig älter als Patienten mit Lungenkomplikationen (Gruppe 1) mit einem mittleren Alter von 39.6 Jahren.

46 Patienten der Gruppe 1 (86.8%) hatten ein Engraftment der Leukozyten im Zeitraum von 6 bis 27 Tagen (Mittelwert 16.4 Tage, Median 16 Tage), 6 Patienten (11.3%) verstarben ohne ein Engraftment zu erreichen, ein Patient (1.9%) hatte ein primäres Transplantatversagen (graft failure) und verstarb daran. In Patientengruppe 2 engrafteten 55 Patienten (94.8%) im Zeitraum von 10 bis 26 Tagen (Mittelwert 15.7 Tage, Median 16 Tage), 3 Patienten (5.2%) verstarben vor Engraftment der Leukozyten.

Die mittlere Anzahl an CD34⁺-Zellen, die transfundiert wurden, lag bei Gruppe 1 bei $5.02 \times 10^6/\text{kg KG}$ (Median $3.3 \times 10^6/\text{kg KG}$, Range $0.35\text{-}30.7 \times 10^6/\text{kg KG}$) und bei Gruppe 2 bei $5.23 \times 10^6/\text{kg KG}$ (Median $4.15 \times 10^6/\text{kg KG}$, Range $0.81\text{-}23.3 \times 10^6/\text{kg KG}$).

Patienten mit Lungenkomplikationen erhielten im Durchschnitt eine ATG-Dosis von 60.5 mg/kg KG (Median 45 mg/kg KG, Range 20-90 mg/kg KG) und unterschieden sich damit nur unwesentlich von Patienten ohne Lungenkomplikationen mit einer mittleren ATG-Dosis von 58.8 mg/kg KG (Median 45 mg/kg KG, Range 20-90 mg/kg KG).

Tabelle 4.1: Vergleich der Patienten mit bzw. ohne Lungenkomplikationen bezogen auf die zu untersuchenden Risikofaktoren Alter, Engraftment der Leukozyten, CD34⁺-Zellzahl und ATG-Dosis

Merkmal	Keine Lungen- komplikationen		Lungen- komplikationen		t-Test		
	<i>M</i>	<i>SD</i>	<i>M</i>	<i>SD</i>	<i>df</i>	<i>t</i>	<i>p(t)</i>
Alter	41.19	12.61	39.64	11.27	109	0.68	.498
Engraftment Leukozyten ¹	15.71	3.33	16.39	4.58	99	-0.87	.389
CD34 ⁺ -Zellzahl (10 ⁶ /kg KG)	5.23	4.10	5.02	4.75	107	0.25	.805
ATG-Dosis (mg/kg KG)	58.79	24.07	60.47	25.22	109	-0.36	.720

Anmerkungen. ¹ in Tagen post Transplantation bis Erreichen von Leukozyten-Wert 1,0/nl

4.1.2 Vergleich von Häufigkeiten der zwei Patientengruppen in den Merkmalen Geschlecht, Diagnose, Art der Transplantation, Lymphozytenwert, CMV-Status, aGvHD, cGvHD, Konditionierung und HLA-Kompatibilität

Die beiden Patientengruppen unterscheiden sich beim Vergleich der Häufigkeiten in den Merkmalen Geschlecht, Art der Transplantation, Diagnose, HLA-Kompatibilität, akute GvHD nach Grad 1-4 und Konditionierung nicht signifikant (Tabelle 4.2). Die Häufigkeit des Auftretens einer akuten GvHD Grad 4 ist bei Patienten mit pulmonalen Komplikationen mit 15% im Vergleich zu 5% bei Patienten ohne Lungenkomplikationen scheinbar höher.

Signifikante Unterschiede zeigen sich in den Merkmalen CMV-Status ($p = .026$), chronische GvHD nach Grad der Ausbreitung ($p = .014$) und absoluter Lymphozytenwert ($p = .001$) (Tabelle 4.2).

36 % der Patienten mit Lungenkomplikationen waren CMV positiv bei CMV negativem Spender. Im Gegensatz dazu war dieser CMV-Status (Patient positiv/Spender negativ) nur bei 17% der Patientengruppe ohne pulmonale Ereignisse vorhanden. Die Ergebnisse zeigen, dass die Konstellation eines CMV positiven Patienten-Status und CMV

negativen Spender-Status signifikant häufiger bei Patienten mit Lungenkomplikationen auftritt ($p = .026$).

Eine ausgedehnte (extensive) chronische GvHD entwickelten 42% der Patienten mit Lungenkomplikationen und nur 15% der Patienten ohne Lungenkomplikationen. 22 Patienten der Gruppe 1 (mit Lungenkomplikationen) und 6 Patienten der Gruppe 2 (ohne Lungenkomplikationen) verstarben vor Tag 80 nach Transplantation und mussten deshalb ausgeschlossen werden. Die Auswertung zeigt, dass Patienten mit pulmonalen Komplikationen signifikant häufiger eine chronische GvHD hatten als Patienten ohne Lungenkomplikationen ($p = .014$).

Bei 78% der Patienten mit pulmonalen Komplikationen wurde ein Referenzwert ≥ 500 Lymphozyten/ μl im Zeitraum 20 bis 43 Tage (Mittelwert 29.7 Tage, Median 30 Tage) nach Transplantation nicht erreicht und nur 22% dieser Patientengruppe erreichte den angestrebten Lymphozytenwert. Im Vergleich dazu konnte eine Lymphozytenzahl von mindestens 500/ μl im angegebenen Zeitraum bei 53% der Patienten ohne Lungenkomplikationen beobachtet werden. Vier Patienten der Gruppe 1 und zwei Patienten der Gruppe 2 verstarben vor Tag 20 nach Transplantation und wurden ausgeschlossen. Weitere vier Patienten wurden aufgrund fehlender Angaben zur Lymphozytenzahl ausgeschlossen. Die Analyse zeigt, dass bei Patienten mit Lungenkomplikationen signifikant häufiger der Referenzwert ≥ 500 Lymphozyten / μl nicht erreicht wurde ($p = .001$).

Tabelle 4.2: Vergleich von Häufigkeiten der Patienten mit bzw. ohne Lungenkomplikationen bezüglich der Risikofaktoren Geschlecht, Diagnose, Art der Transplantation, Lymphozytenwert, CMV-Status, aGvHD, cGvHD, Konditionierung und HLA-Kompatibilität

Merkmal		Keine Lungen- komplikationen n (%)	Lungen- komplikationen n (%)	χ^2 -Test	
				χ^2	p
Geschlecht	Männlich	33 (56.9)	38 (71.7)	2.63	.105
	Weiblich	25 (43.1)	15 (28.3)		
Transplantation	KM	34 (58.6)	34 (64.2)	0.36	.550
	PBSC	24 (41.4)	19 (35.8)		
Diagnose	AML	4 (6.9)	8 (15.1)	8.38	.211
	CML	22 (37.9)	24 (45.3)		
	ALL	7 (12.1)	10 (18.9)		
	Lymphome	5 (8.6)	3 (5.7)		
	MM	9 (15.5)	5 (9.4)		
	MDS	9 (15.5)	3 (5.7)		
	andere	2 (3.4)	0 (0.0)		
HLA	match	49 (84.5)	42 (79.2)	0.51	.473
	mismatch	9 (15.5)	11 (20.8)		

Merkmal		Keine Lungen- komplika-tionen n (%)	Lungen- komplika-tionen n (%)	χ^2 -Test	
				χ^2	<i>p</i>
absoluter Lymphozyten- wert	Referenzwert nicht erreicht ¹	26 (47.3)	36 (78.3)	10.15	.001
	Referenzwert erreicht ¹	29 (52.7)	10 (21.7)		
Akute GvHD	Keine aGvHD	27 (46.6)	27 (50.9)	8.54	.074
	Grad 1	9 (15.5)	9 (17.0)		
	Grad 2	15 (25.9)	4 (7.5)		
	Grad 3	4 (6.9)	5 (9.4)		
	Grad 4	3 (5.2)	8 (15.1)		
Chronische GvHD	Keine cGvHD	27 (51.9)	14 (45.2)	8.6	.014
	limited	17 (32.7)	4 (12.9)		
	extensive	8 (15.4)	13 (41.9)		
Konditionierung	reduziert	23 (39.7)	18 (34.0)	0.39	.535
	voll	35 (60.39)	35 (66.0)		
Konditionierung	Non-TBI ²	49 (84.5)	42 (79.2)	0.51	.473
	TBI ²	9 (15.5)	11 (20.8)		
CMV-Status	Pat.pos./ Spender neg.	10 (17.2)	19 (35.8)	4.97	.026
	Andere	48 (82.8)	34 (64.2)		
CMV-Status	Pat.pos./ Spender pos.	15 (25.9)	8 (15.1)	1.96	.162
	Andere	43 (74.1)	45 (84.9)		
Pat.CMV	Pat.CMV neg.	33 (56.9)	26 (49.1)	0.68	.408
	Pat.CMV pos.	25 (43.1)	27 (50.9)		

Anmerkungen. ¹ als Referenzwert wurde das Erreichen ≥ 500 Lymphozyten/ μl im Zeitraum 20-43 Tage nach Transplantation definiert

² TBI, Ganzkörperbestrahlung (total body irradiation)

4.1.3 Univariate Analyse der Risikofaktoren für die Entwicklung pulmonaler Komplikationen mit Hilfe des Logrank-Testes

Die Wahrscheinlichkeit des Auftretens von Lungenkomplika-tionen ist signifikant erhöht für Empfänger mit männlichem Geschlecht ($p = .044$) und für Patienten, die einen Referenzwert ≥ 500 Lymphozyten/ μl im Zeitraum 20 bis 43 Tage (Median 30 Tage) nach Transplantation nicht erreicht haben ($p = .001$) (Tabelle 4.3, Abbildung 4.1, Abbildung 4.2).

Die Analyse nach Kaplan-Meier zeigt, dass Patienten, die einen Referenzwert ≥ 500 Lymphozyten/ μl erreicht haben, eine signifikant niedrigere Wahrscheinlichkeit aufweisen, Lungenkomplika-tionen zu entwickeln im Vergleich zu Patienten, die den Lymphozytenreferenzwert nicht erreicht haben ($p = .001$) (Abbildung 4.1).

Ebenso ist die Wahrscheinlichkeit pulmonale Komplikationen zu entwickeln für Empfänger mit weiblichem Geschlecht signifikant niedriger als für Empfänger mit männlichem Geschlecht ($p = .044$) (Abbildung 4.2).

Bei den Merkmalen Art der Transplantation, Diagnose, HLA-Kompatibilität, akute GvHD, chronische GvHD, Konditionierung, CMV-Status, Alter, CD34⁺-Zellzahl, Engraftment der Leukozyten und ATG-Dosis konnten keine signifikanten Unterschiede bezüglich der Wahrscheinlichkeit des Auftretens von Lungenkomplikationen gefunden werden (Tabelle 4.3).

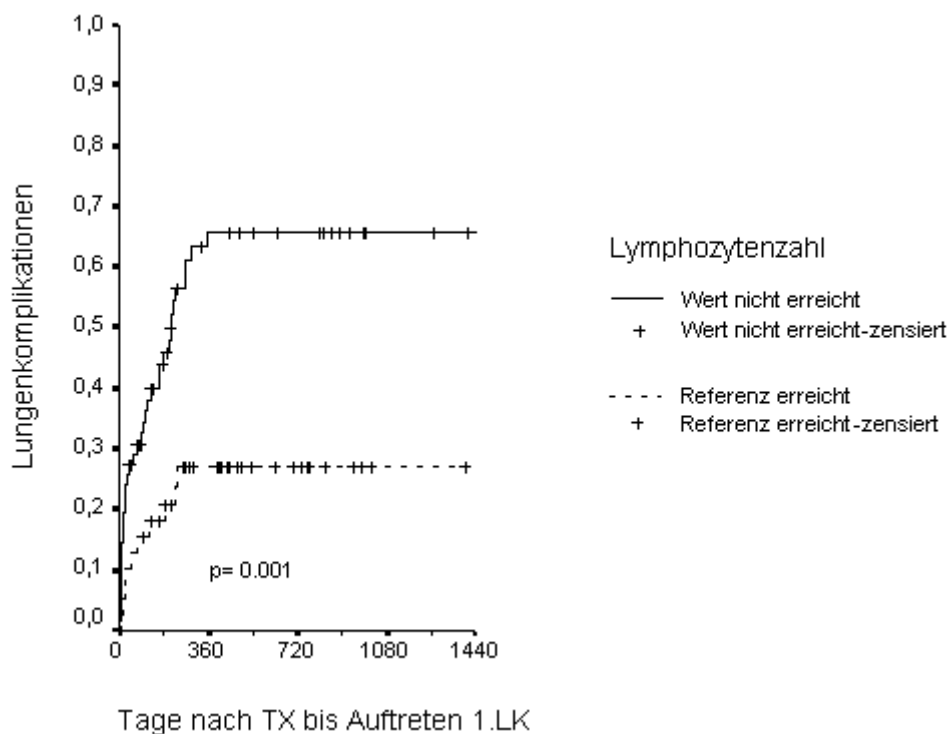


Abbildung 4.1: Auftreten von Lungenkomplikationen entsprechend der erreichten Lymphozytenzahl (Referenzwert ≥ 500 Lymphozyten/ μ l). TX, Transplantation; LK, Lungenkomplikation.

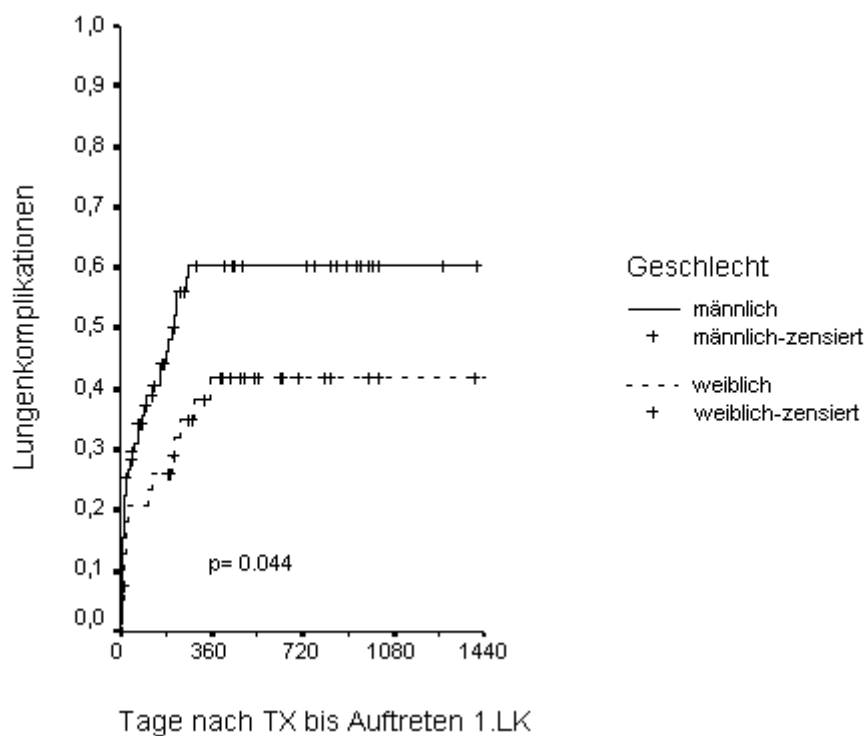


Abbildung 4.2: Auftreten von Lungenkomplikationen entsprechend dem Geschlechtstatus des Empfängers. TX, Transplantation; LK, Lungenkomplikation.

Tabelle 4.3: Univariate Analyse der Tage bis zum Auftreten von Lungenkomplikationen bezüglich der Risikofaktoren Geschlecht, Art der Transplantation, Diagnose, HLA-Kompatibilität, Lymphozytenwert, aGvHD, cGvHD, Konditionierung, Alter, Engraftment der Leukozyten, CD34⁺-Zellzahl, ATG-Dosis und CMV-Status

Merkmalsname	Merkmalswert	Anzahl Events (Lungenkompli- kation)	Keine Lungen- komplika- tionen (zensiert) n (%)	Gesamt n	Logrank- Test <i>P</i>
Geschlecht	weiblich	15	25 (62.5)	40	.044
	männlich	38	33 (46.5)	71	
	Total	53	58 (52.3)	111	
Alter	Bis 30	13	13 (50.0)	26	.74
	> 30	40	45 (52.9)	85	
	Total	53	58 (52.3)	111	
Transplantation	KM	34	34 (50)	68	.733
	PBSC	19	24 (55.8)	43	
	Total	53	58 (52.3)	111	
Diagnose	CML	24	22 (47.8)	46	.755
	Andere	29	36 (55.4)	65	
	Total	53	58 (52.3)	111	
HLA	mismatch	11	9 (45)	20	.637
	match	42	49 (53.9)	91	
	Total	53	58 (52.3)	111	

Merkmal		Anzahl Events (Lungenkompli- kation)	Keine Lungen- komplifikationen (zensiert) n (%)	Gesamt n	Logrank- Test P
absoluter Lymphozyten- wert	Referenzwert nicht erreicht ¹	36	26 (42)	62	.001
	Referenzwert erreicht ¹	10	29 (74.4)	39	
	Total	46	55 (54.5)	101	
aGvHD	0/Grad 1	36	36 (50.0)	72	.378
	Grad 2-4	17	22 (56.4)	39	
	Total	53	58 (52.3)	111	
cGvHD	Keine	14	27 (65.9)	41	.758
	limited/extensive	17	25 (59.5)	42	
	Total	31	52 (62.7)	83	
Konditionierung	reduziert	22	25 (53.2)	41	.822
	voll	24	30 (55.6)	70	
	Total	46	55 (54.5)	111	
Konditionierung	Non-TBI ²	42	49 (53.9)	91	.222
	TBI ²	11	9 (45)	20	
	Total	53	58 (52.3)	111	
CMV-Status	Pat.pos./Sp.neg.	19	10 (34.5)	29	.065
	Andere	34	48 (58.5)	82	
	Total	53	58 (52.3)	111	
CMV-Status	Pat.pos./Sp.pos.	8	15 (65.2)	23	.292
	Andere	45	43 (48.9)	88	
	Total	53	58 (52.3)	111	
Pat.CMV	Pat.CMV neg.	26	33 (55.9)	59	.458
	Pat.CMV pos.	27	25 (48.1)	52	
	Total	53	58 (52.3)	111	
CD34 ⁺ -Zellzahl (10 ⁶ /kg KG)	Bis 5.00	36	32 (47.1)	68	.327
	> 5.00	17	24 (58.5)	41	
	Total	53	56 (51.4)	109	
Engraftment Leukozyten ³	1-16 Tage	29	37 (56.1)	66	.313
	> 16 Tage	17	18 (51.4)	35	
	Total	46	55 (54.5)	101	
ATG-Dosis (mg/kg KG)	< 90 mg	32	38 (54.3)	70	.665
	90 mg	21	20 (48.8)	41	
	Total	53	58 (52.3)	111	

Anmerkungen. ¹ als Referenzwert wurde das Erreichen ≥ 500 Lymphozyten/ μ l im Zeitraum 20-43 Tage nach Transplantation definiert

² TBI, Ganzkörperbestrahlung (total body irradiation)

³ in Tagen post Transplantation bis Erreichen von Leukozyten-Wert 1.0/nl

4.2 Einfluss der Risikofaktoren und Lungenkomplikationen auf die Überlebenszeit der Patienten

4.2.1 Univariate Analyse der Risikofaktoren und Lungenkomplikationen für das Gesamtüberleben mit Hilfe des Logrank-Testes

Die durchgeführten univariaten Analysen zeigen, dass die Überlebenswahrscheinlichkeit signifikant besser ist für Patienten mit CML ($p = .016$), chronischer GvHD ($p = .014$), einem Leukozytenengraftment bis 16 Tage nach der Transplantation ($p = .005$) und für Patienten, die einen Lymphozytenreferenzwert $\geq 500/\mu\text{l}$ im Zeitraum 20 bis 43 Tage nach der Transplantation erreicht haben ($p = .001$) (Abbildung 4.5, Abbildung 4.6, Abbildung 4.7, Abbildung 4.8, Tabelle 4.4). Ebenso weisen Patienten ohne Ganzkörperbestrahlung ($p = .024$) und ohne Lungenkomplikationen ($p = .000$) eine signifikant bessere Überlebenswahrscheinlichkeit auf (Abbildung 4.3, Abbildung 4.4, Tabelle 4.4). 45 (85%) der 53 Patienten mit Lungenkomplikationen sind im beobachteten Zeitraum verstorben. Im Vergleich dazu verstarben nur 15 (26%) der 58 Patienten ohne Lungenkomplikationen.

Bei den Merkmalen Art der Transplantation, HLA-Kompatibilität, akute GvHD, Konditionierung (volle versus reduzierte), CMV-Status, Alter, Geschlecht, CD34⁺-Zellzahl und ATG-Dosis konnten keine signifikanten Unterschiede bezüglich der Überlebenswahrscheinlichkeit gefunden werden (Tabelle 4.4).

Tabelle 4.4: Überlebensanalyse bezüglich der Merkmale Geschlecht, Art der Transplantation, Diagnose, HLA-Kompatibilität, Lymphozytenwert, aGvHD, cGvHD, Konditionierung, Alter, Engraftment der Leukozyten, CD34⁺-Zellzahl, ATG-Dosis, CMV-Status und Lungenkomplikationen (LK)

Merkmal		Anzahl Ereignisse (Tod)	Überlebende (zensiert) n (%)	Gesamtzahl n	Logrank- Test P
Geschlecht	weiblich	17	23 (57.5)	40	.065
	männlich	43	28 (39.4)	71	
	Total	60	51 (46)	111	
Transplantation	KM	39	29 (42.7)	68	.897
	PBSC	21	22 (51.2)	43	
	Total	60	51 (46)	111	
Diagnose	CML	20	26 (56.5)	46	.016
	Andere	40	25 (38.5)	65	
	Total	60	51 (46)	111	
HLA	mismatch	11	9 (45)	20	.994
	match	49	42 (46.2)	91	
	Total	60	51 (46)	111	

Merkmal		Anzahl Ereignisse (Tod)	Überlebende (zensiert) n (%)	Gesamtzahl n	Logrank- Test P
absoluter Lymphozyten- wert	Referenzwert nicht erreicht ¹	39	23 (37.1)	62	.001
	Referenzwert erreicht ¹	11	28 (71.8)	39	
	Total	50	51 (50.5)	101	
aGvHD	0/Grad 1	41	31 (43.1)	72	.557
	Grad 2-4	19	20 (51.3)	39	
	Total	60	51 (46)	111	
cGvHD	Keine	20	21 (51.2)	41	.014
	limited/extensive	12	30 (71.4)	42	
	Total	32	51 (61.5)	83	
Konditionierung	reduziert	24	17 (41.5)	41	.373
	voll	36	34 (48.6)	70	
	Total	60	51 (46)	111	
Konditionierung	Non-TBI ²	45	46 (50.6)	91	.024
	TBI ²	15	5 (25)	20	
	Total	60	51 (46)	111	
CMV-Status	Pat.pos./Sp.neg.	20	9 (31)	29	.175
	Andere	40	42 (51.2)	82	
	Total	60	51 (46)	111	
CMV-Status	Pat.pos./Sp.pos.	11	12 (52.2)	23	.77
	Andere	49	39 (44.3)	88	
	Total	60	51 (46)	111	
Pat.CMV	Pat.CMV neg.	29	30 (50.9)	59	.339
	Pat.CMV pos.	31	21 (40.4)	52	
	Total	60	51 (46)	111	
Alter	Bis 30	11	15 (57.7)	26	.225
	> 30	49	36 (42.4)	85	
	Total	60	51 (46)	111	
CD34 ⁺ -Zellzahl (10 ⁶ /kg KG)	Bis 5.00	40	28 (41.2)	68	.495
	> 5.00	19	22 (53.7)	41	
	Total	59	50 (45.9)	109	
Engraftment Leukozyten ³	1-16 Tage	26	40 (60.6)	66	.005
	> 16 Tage	24	11 (31.4)	35	
	Total	50	51 (50.5)	101	
ATG-Dosis (mg/kg KG)	< 90 mg	37	33 (47.1)	70	.99
	90 mg	23	18 (43.9)	41	
	Total	60	51 (46)	111	
Lungen- komplikationen	keine LK	15	43 (74.1)	58	.000
	LK	45	8 (15.1)	53	
	Total	60	51 (46)	111	

Anmerkungen. ¹ als Referenzwert wurde das Erreichen ≥ 500 Lymphozyten/ μ l im Zeitraum 20-43 Tage nach Transplantation definiert

² TBI, Ganzkörperbestrahlung (total body irradiation)

³ in Tagen post Transplantation bis Erreichen von Leukozyten-Wert 1.0/nl

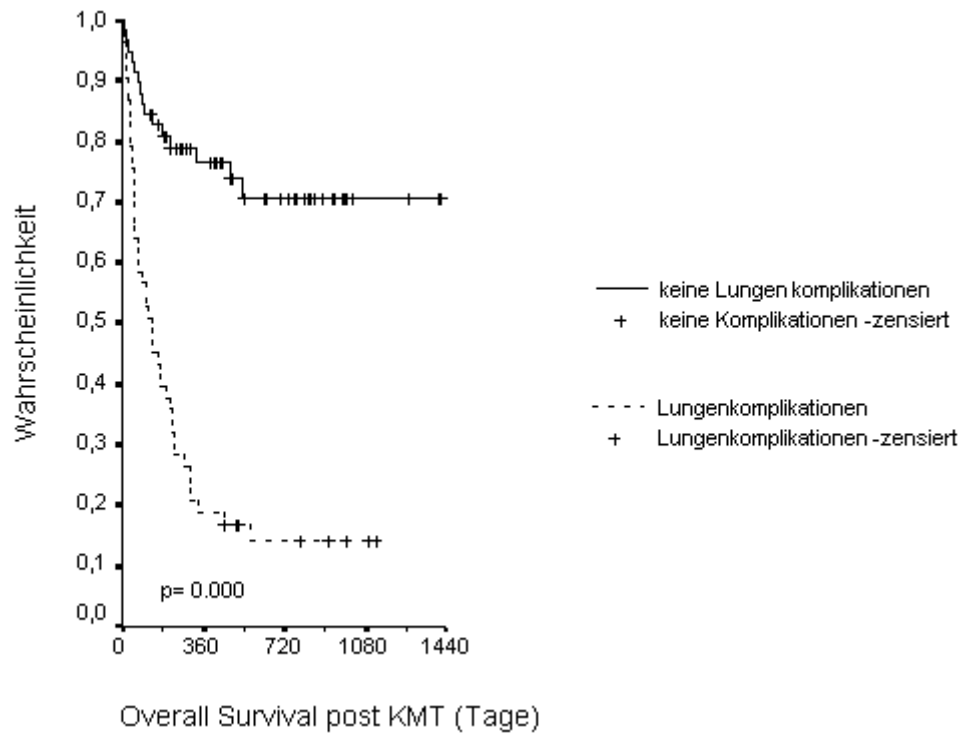


Abbildung 4.3: Überlebenswahrscheinlichkeit nach Transplantation entsprechend dem Auftreten von Lungenkomplikationen. KMT, Knochenmarktransplantation.

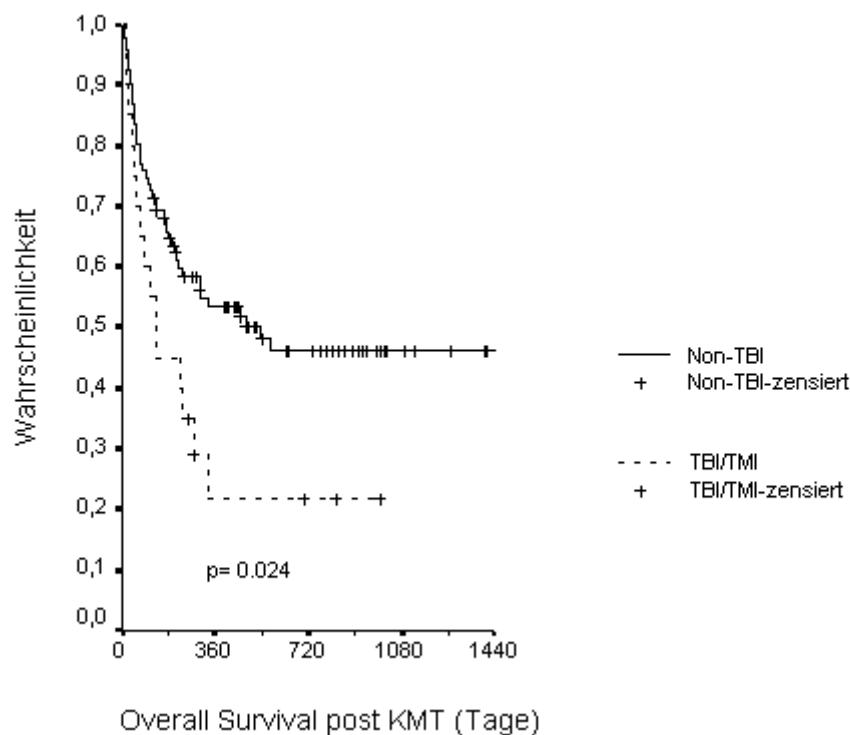


Abbildung 4.4: Überlebenswahrscheinlichkeit nach Transplantation bezüglich der verwendeten Konditionierungstherapie. KMT, Knochenmarktransplantation; TBI, Ganzkörperbestrahlung (total body irradiation); TMI, totale Markbestrahlung (total marrow irradiation).

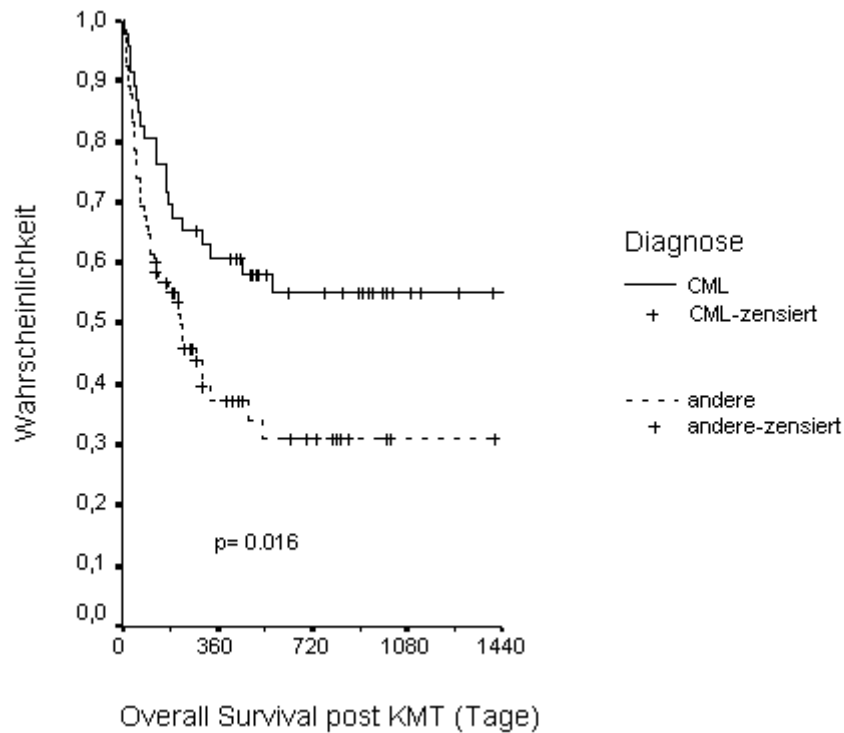


Abbildung 4.5: Überlebenswahrscheinlichkeit nach Transplantation bezüglich der zugrunde liegenden Erkrankung. KMT, Knochenmarktransplantation; CML, chronische myeloische Leukämie.

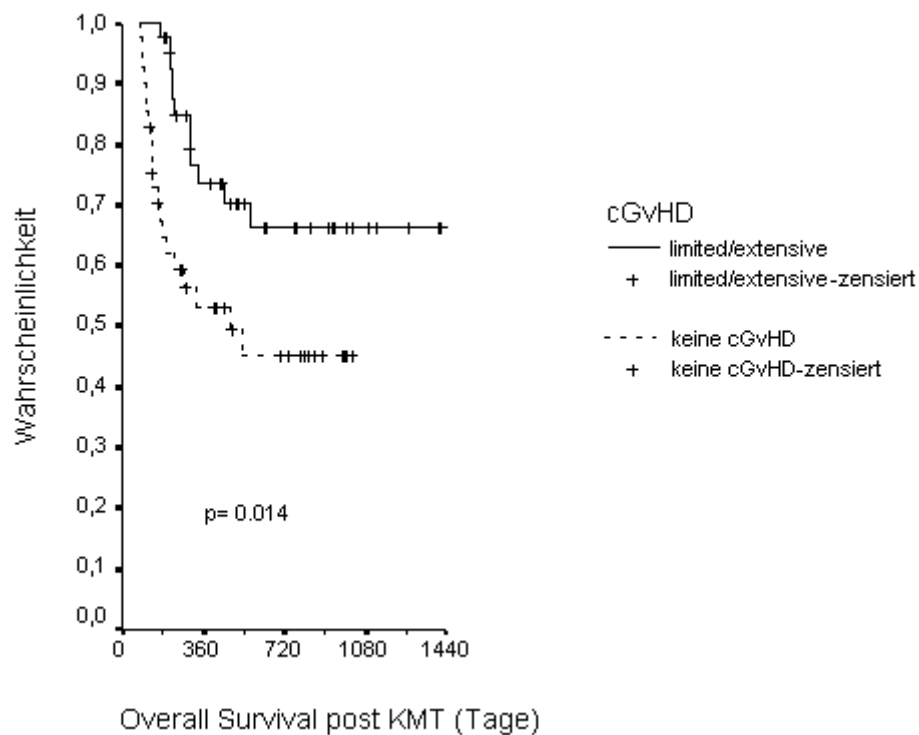


Abbildung 4.6: Überlebenswahrscheinlichkeit nach Transplantation bezüglich des Auftretens einer chronischen GvHD. KMT, Knochenmarktransplantation.

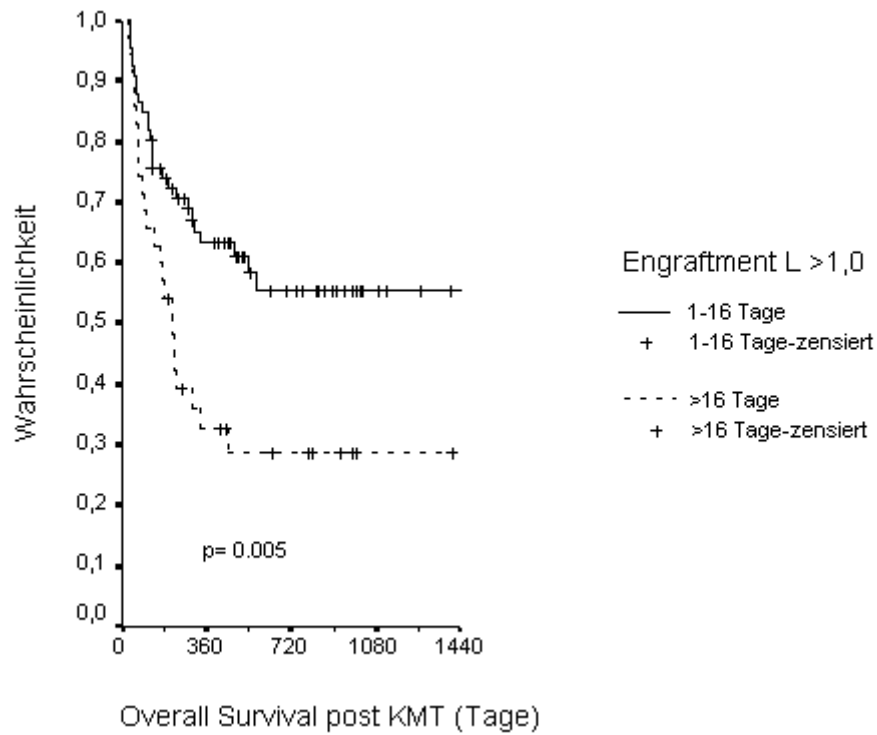


Abbildung 4.7: Überlebenswahrscheinlichkeit nach Transplantation bezüglich des Engraftments (>1,0/nl) der Leukozyten (L). KMT, Knochenmarktransplantation.

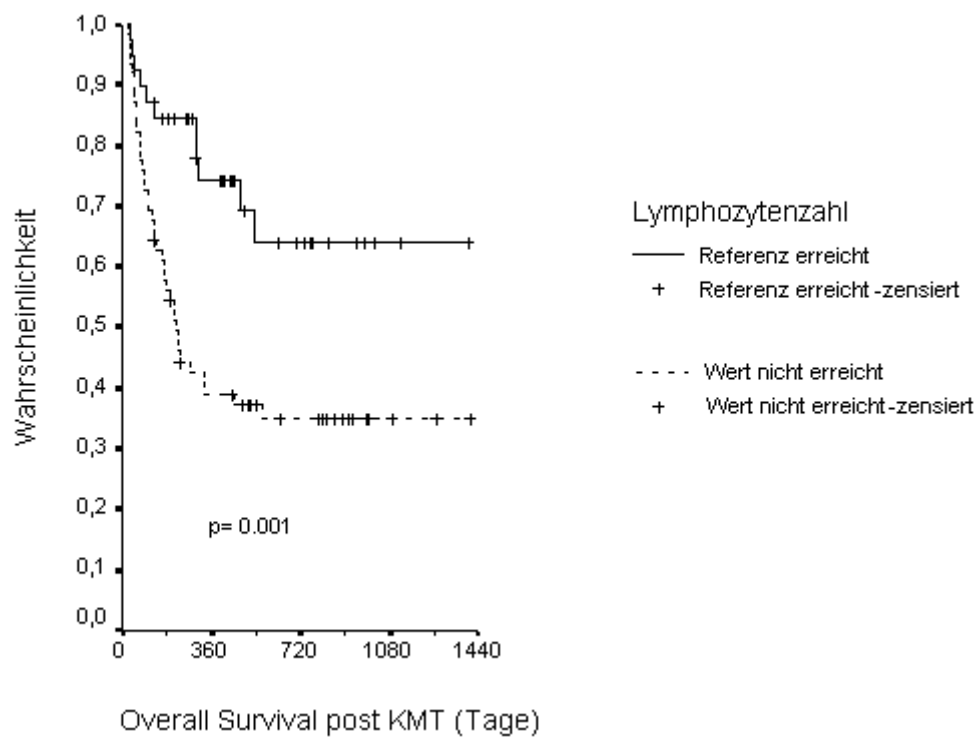


Abbildung 4.8: Überlebenswahrscheinlichkeit nach Transplantation bezüglich der erreichten Lymphozytenzahl (Referenzwert ≥ 500 Lymphozyten/ μ l). KMT, Knochenmarktransplantation.

4.2.2 Multivariate Analyse der Risikofaktoren und Lungenkomplikationen für das Gesamtüberleben mit Hilfe des Cox-Regressionsmodells

Merkmale, die in der vorab durchgeführten univariaten Analyse die Überlebensrate mit $p < 0.1$ beeinflussten, wurden in das Modell der Cox-Regression eingeschlossen. Hierbei handelt es sich um die Merkmale Geschlecht ($p = .065$), Diagnose ($p = .016$), Konditionierungstherapie (Non-TBI versus TBI, $p = .024$), Engraftment der Leukozyten ($p = .005$), Lymphozytenreferenzwert ($p = .001$) und Lungenkomplikationen ($p = .000$). Die klinische Variable chronische GvHD ($p = .014$) wurde aus der Cox-Regressionsanalyse ausgeschlossen, da dadurch die Anzahl der fehlenden Fälle von 28 auf 12 reduziert werden konnte.

Eine schrittweise durchgeführte Cox-Regression auf die Beeinflussung der Überlebenszeit mit den unabhängigen klinischen Variablen Diagnose (CML versus andere), Geschlecht, Konditionierungstherapie (Non-TBI versus TBI), Engraftment der Leukozyten (1-16 Tage versus > 16 Tage), Lymphozytenreferenzwert (Erreichen ≥ 500 Lymphozyten/ μl versus Nichterreichen) und Lungenkomplikationen (LK versus keine LK) ergab ein Endmodell mit den signifikanten Prädiktoren Diagnose (RR: 2.7, KI: 1.5-5.0, $p = .002$) und Lungenkomplikationen (RR: 6.8, KI: 3.5-13.3, $p = .000$) (Tabelle 4.5).

Die Cox-Regressionsanalyse zeigt, dass Patienten mit Lungenkomplikationen und Patienten mit einer anderen Grunderkrankung als CML ein signifikant erhöhtes Risiko (RR: 6.8, KI: 3.5-13.3, $p = .000$ und RR: 2.7, KI: 1.5-5.0, $p = .002$) haben zu versterben im Vergleich zu Patienten ohne Lungenkomplikationen und zu Patienten mit CML. Lungenkomplikationen bleiben auch in der durchgeführten multivariaten Analyse der wichtigste Einflussfaktor auf die Überlebenszeit.

Tabelle 4.5: Multivariate Analyse der Merkmale für Gesamtüberleben (Endmodell)

Gesamtüberleben	Relatives Risiko (RR)	95% Konfidenzintervall (KI)	p
Lungenkomplikationen (LK)			.000
Keine LK	1		
LK	6.84	3.51-13.34	
Diagnosen			.002
CML	1		
andere	2.71	1.46-5.04	

4.3 Lungenkomplikationen und Diagnostik

4.3.1 Beschreibung der Patienten mit Lungenkomplikationen

53 (48%) von 111 Patienten entwickelten im beobachteten Zeitraum (Januar 1998 - Mai 2002) 74 pulmonale Episoden. 40 Patienten (76%) hatten eine Lungenkomplikation, je 6 Patienten (11%) hatten zwei und je 6 Patienten (11%) hatten drei verschiedene Lungenepisoden. Ein Patient (2%) entwickelte vier Lungenkomplikationen.

Die erste Lungenkomplikation trat durchschnittlich 89 Tage nach der Transplantation auf (Median 35 Tage). Der längste Zeitraum zwischen Transplantation und Auftreten der Lungenkomplikation betrug 357 Tage, der kürzeste 1 Tag. 20 (27%) der 74 pulmonalen Komplikationen fielen in den Zeitraum der Aplasie. In acht Fällen (40%) waren Pilze die Ursache und siebenmal (35%) blieb die Genese der Lungenkomplikation unklar. Alle fünf Episoden von alveolärer Hämorrhagie traten in der Aplasie auf.

Bei 29 (39%) der 74 Lungenkomplikationen konnte trotz diagnostischer Maßnahmen keine Ursache gefunden werden. Infektionen traten in 30 Fällen (41%) auf. In 11 Fällen (15%) waren die Lungenkomplikationen nicht-infektiöser Genese und in 4 Fällen (5%) wurden nicht-infektiöse und infektiöse Ursachen gleichzeitig nachgewiesen. Die Ursachen der 74 pulmonalen Komplikationen und die entsprechenden Diagnosemethoden sind in Tabelle 4.6 dargestellt. Für 17 der 74 pulmonalen Komplikationen erfolgte keine BAL zur diagnostischen Abklärung.

22 (73%) der 30 infektiösen Lungenkomplikationen wurden durch Pilze entweder allein (15 Fälle) oder gemeinsam mit Bakterien (7 Fälle) verursacht. Drei Fälle von Lungentoxizität traten auf, die in zwei Fällen durch Autopsie und transbronchiale Biopsie histologisch gesichert wurden. In einen Fall bestand der Verdacht auf Lungentoxizität aufgrund einer starken Restriktion in der Lungenfunktionsdiagnostik und einer fehlenden Erregerisolierung in der bronchoalveolären Lavage. Die Therapie erfolgte mit Prednison, wodurch eine rasche Besserung der respiratorischen Situation eintrat. Zwei der drei Patienten mit Lungentoxizität überlebten. In zwei Fällen bestand der klinische Verdacht auf eine Bronchiolitis obliterans im Rahmen einer extensiven chronischen GvHD mit Beteiligung der Leber und Mundschleimhaut. Beide Patienten zeigten in der Lungenfunktionsdiagnostik eine schwere Obstruktion. Nur in einem der beiden Fälle wurde zusätzlich eine BAL durchgeführt, die kulturell den Nachweis von

Penicillium species erbrachte. Eine histologische Sicherung der Diagnose erfolgte in keinem der beiden Fälle. Der weitere klinische Verlauf wurde in beiden Fällen durch die zusätzliche Entwicklung einer Aspergilluspneumonie bestimmt, an der beide Patienten verstarben.

Tabelle 4.6: Ursachen der 74 pulmonalen Komplikationen und Methode der Diagnose

Art der Lungenkomplikation	Anzahl n (%)	Methode der Diagnose (Anzahl positiver Befunde)		
		BAL	TBB	Autopsie
Unklar	29 (39.2)	20	0	1
Pilze allein	15 (20.3)	10	0	8
Pilze + Bakterien	7 (9.5)	7	0	0
Bakterien allein	4 (5.4)	3	0	1
CMV allein	2 (2.7)	2	0	0
CMV + AH ¹	1 (1.4)	1	0	0
P.carinii	1 (1.4)	1	0	0
AH ¹ allein	3* (4.1)	2	0	0
AH ¹ + Bakterien	2 (2.7)	1	0	2
Lungentoxizität	3 (4.1)	0	1	1
BO ²	1 (1.4)	0	0	0
BO ² + Penicillium	1 (1.4)	1	0	0
Lungenödem	3 (4.1)	0	0	3
Lungeninfiltrate eines NHL ³	1 (1.4)	0	0	1
Toxoplasmosenbefall der Lunge	1 (1.4)	0	0	1

Anmerkungen. ¹ AH, alveoläre Hämorrhagie

² BO, Bronchiolitis obliterans

³ NHL, Non-Hodgkin-Lymphom

* in einem Fall bestand der klinische V.a. eine AH aufgrund von Ruhedyspnoe und blutig schaumigem Auswurf

Von den 53 Patienten mit Lungenkomplikationen wurden 33 (62%) intensivpflichtig. 32 der Patienten auf Intensivstation (97%) verstarben. 25 (47%) der 53 Patienten mit pulmonalen Komplikationen mussten intubiert und beatmet werden. Von diesen 25 Patienten überlebte nur ein Patient.

Insgesamt verstarben 45 (85%) der 53 Patienten mit Lungenkomplikationen. In 34 Fällen war die Lungenkomplikation allein (18 Fälle) oder gemeinsam mit einer anderen Erkrankung (16 Fälle) todesursächlich. Die lungenkomplikationsbedingte Mortalität

betrug somit 64% (34/53). Bei neun Patienten war der Tod nicht durch die Lungenepisode bedingt und bei zwei Patienten, die zu Hause verstarben, blieb die Todesursache unklar. Eine Auflistung der Ursachen der 34 an Lungenkomplikationen verstorbenen Patienten befindet sich in Tabelle 4.7. Die häufigsten zum Tode führenden Lungenkomplikationen, die bei 16 (47%) der 34 Patienten auftraten, waren Pilzpneumonien. Eine Autopsie wurde bei 18 (40%) der 45 Verstorbenen durchgeführt.

Acht Patienten überlebten. Die mittlere Überlebenszeit dieser Patienten betrug im beobachteten Zeitraum 800.5 Tage (Median 852.5 Tage, Range 457-1128 Tage). Vier Patienten (50%) der acht Überlebenden entwickelten im Beobachtungszeitraum je eine Lungenkomplikation unklarer Genese. Der Verdacht auf Lungentoxizität wurde in einem Fall aufgrund einer starken Restriktion in der Lungenfunktionsdiagnostik und einem fehlenden Erregernachweis in der bronchoalveolären Lavage geäußert. Eine *Pneumocystis carinii*-Pneumonie konnte bei einem weiteren der acht Überlebenden mittels der BAL nachgewiesen werden. Ein Patient, der 1128 Tage nach Transplantation noch lebte, entwickelte vier Lungenkomplikationen. Zweimal blieb die Ursache unklar, einmal wurde CMV und einmal *Staphylococcus aureus* und *Streptococcus pneumoniae* als Ursache gesichert. Der letzte der acht Überlebenden wies drei pulmonale Episoden auf, von denen eine durch *Aspergillus fumigatus* verursacht wurde. Die Genese der zwei anderen Episoden blieb unklar.

Tabelle 4.7: Ursachen der in 34 Fällen zum Tode führenden Lungenkomplikationen

Ursache	Anzahl n (%)	Autopsie n
Pilzpneumonie	16 (47.1)	8
Aspergillus allein	8	5
Aspergillus+Bakterien	3	0
Candida	4	3
Aspergillus+Candida	1	0
CMV-Pneumonie	1 (2.9)	0
Bakterielle Pneumonie	1 (2.9)	1
AH ¹	3 (8.8)	0
AH ¹ +Pneumonie	2 (5.9)	2
Pneumonie unklarer Genese	9 (26.5)	1
Toxoplasmosebefall der Lunge	1 (2.9)	1
Lungentoxizität	1 (2.9)	1
Total	34 (100)	14

Anmerkungen. ¹ AH, alveoläre Hämorrhagie

4.3.2 Anzahl der zur diagnostischen Klärung der pulmonalen Episoden durchgeführten BAL

82 bronchoalveoläre Lavagen wurden zur Klärung von 57 pulmonalen Episoden bei 44 der 53 Patienten mit Lungenkomplikationen durchgeführt. Neun Patienten mit je einer Lungenkomplikation erhielten keine BAL. 44 Patienten hatten mindestens eine BAL.

Bei 16 Patienten wurden zur Klärung einer Lungenkomplikation mehrere aufeinander folgende BAL durchgeführt. Davon hatten elf Patienten für eine pulmonale Episode zwei BAL, vier Patienten hatten drei BAL und ein Patient erhielt zur Abklärung und Verlaufskontrolle einer pulmonalen Komplikation sieben BAL.

Neun Patienten erhielten für verschiedene Lungenkomplikationen mindestens je eine BAL. Davon hatten sechs Patienten mindestens je eine BAL zur diagnostischen Klärung von zwei verschiedenen Lungenkomplikationen, zwei Patienten erhielten mindestens je eine BAL für drei pulmonale Episoden und bei einem Patient wurde je eine BAL für vier verschiedene Lungenkomplikationen durchgeführt.

4.3.3 Gesamtdarstellung der Ergebnisse der durchgeführten BAL

29 (51%) von 57 Lungenepisoden wurden durch 42 (51%) von 82 BAL diagnostisch gesichert. Die BAL/Patienten-Ratio betrug 1.86 (82 BAL/44 Patienten). Hierbei wurden die BAL-Ergebnisse der Patienten eingeschlossen, die für eine pulmonale Episode mehrere BAL erhielten wie auch die der Patienten, bei denen bronchoalveoläre Lavagen für verschiedene Lungenepisoden durchgeführt wurde (siehe Kapitel 4.3.2). In 21 (50%) von 42 positiven BAL wurden Pilze entweder allein (11 BAL) oder gemeinsam mit Bakterien (7 BAL), Viren (1 BAL) oder alveolärer Hämorrhagie (2 BAL) isoliert. Die anderen Ursachen positiver bronchoalveolärer Lavagen sind in Tabelle 4.8 dargestellt.

42 (51%) der 82 BAL führten zu einem Ergebnis. Eine Therapiemodifikation erfolgte bei 30 (37%) der durchgeführten BAL, und eine bereits vor der BAL begonnene Therapie konnte in 28 Fällen (34%) bestätigt werden. 67 (82%) der 82 BAL wurden unter bereits bestehender Antibiose durchgeführt. Eine Isolierung von Kontaminationskeimen (Definition Material und Methoden) erfolgte in 22 (27%) der durchgeführten BAL.

Tabelle 4.8: Positive Ergebnisse der 82 durchgeführten bronchoalveolären Lavagen

Diagnose	Positive BAL (n)
CMV allein	3
+ alveoläre Hämorrhagie	2
Aspergillus allein	5
+ Candida krusei	1
+ Bakterien	3
Klebsiella pneumoniae	1
Pseudomonas aeruginosa	1
Enterococcus species	1
+ Candida und Actinebacter baumannii	1
+ Candida und CMV	1
Candida allein	4
+ Bakterien	2
Enterococcus species	1
Actinebacter baumannii	1
Bakterielle Pneumonie allein	6
Haemophilus influenzae	1
Staphylococcus aureus (Staph.aureus)	3
Staph.aureus u. Streptococcus pneumoniae	1
Stenotrophomonas maltophilia	1
Penicillium species allein	1
+ Streptococcus pneumoniae	1
Alveoläre Hämorrhagie allein	6
+ Bakterien	3
Actinebacter baumannii	1
Enterobacter	2
+ Enterobacter u. CMV	1
+ Candida rhodotorula	1
+ Candida u. Enterococcus species	1
Positive BAL gesamt	42

Bei 15 Patienten, die vor ihrem Tod eine BAL erhielten, wurde eine Autopsie durchgeführt. In drei Fällen (Tabelle 4.9, Patient 1, 2, 6) mit negativer BAL wurden in jeweils 26, 5 und 27 Tage später durchgeführten Autopsien zweimal ein Lungenödem und einmal eine Lungentoxizität diagnostiziert. In weiteren drei Fällen (Tabelle 4.9, Patient 3, 4, 5) mit negativer BAL konnten in der jeweils fünf Tage später folgenden Autopsie im ersten Fall Lungeninfiltrate eines EBV-assoziierten sekundären Non-Hodgkin-Lymphoms, im zweiten Fall alveoläre Hämorrhagie und bakterielle Pneumonie und im dritten Fall ein Toxoplasmosebefall der Lunge nachgewiesen werden. In sechs Fällen (Tabelle 4.9, Patient 10, 11, 12, 13, 14, 15) erbrachten BAL und nachfolgende Autopsie die gleichen Ergebnisse. Die erhaltenen BAL- und Autopsieergebnisse sind in Tabelle 4.9 dargestellt. Im Durchschnitt betrug der Abstand zwischen der letzten durchgeführten BAL und darauf folgender Autopsie 19 Tage (Median 17 Tage, Range 3 bis 60 Tage).

Tabelle 4.9: Vergleich der letzten vor dem Tod erhaltenen BAL-Befunde mit Autopsieergebnissen

Patient	BAL-Ergebnis	Autopsieergebnis	Zeitraum zw. BAL und Autopsie in Tagen
1	negativ	Lungenödem	26
2	negativ	Lungenödem	5
3	negativ	Lungeninfiltrate eines NHL ¹	5
4	negativ	AH ² u. bakterielle Pneumonie	5
5	negativ	Toxoplasmosebefall der Lunge	5
6	negativ	Lungentoxizität	27
7	negativ	Pilzpneumonie (Candida)	14
8	bakteriell	Pilzpneumonie (Aspergillus)	30
9	Pilz (Candida)	Pilzpneumonie (Aspergillus)	60
10	Pilz (Candida)	Pilzpneumonie (Candida)	31
11	Pilz u. Bakterien (Aspergillus)	Pilzpneumonie (Aspergillus)	18
12	Pilz (Candida)	Pilzpneumonie (Candida)	3
13	negativ	unklarer Lungenbefund	17
14	bakteriell	Bakterielle Pneumonie	28
15	AH ²	AH ² u. bakterielle Pneumonie	7

Anmerkungen. ¹ NHL, Non-Hodgkin-Lymphom

² AH, alveoläre Hämorrhagie

4.3.4 Erste nach Transplantation durchgeführte BAL

44 Patienten erhielten zur Klärung ihrer Lungenkomplikation eine BAL. Bei 12 Patienten wurde nach der ersten BAL eine weitere BAL für die gleiche pulmonale Episode durchgeführt. Bei diesen Patienten gingen die Daten der ersten BAL in die Analyse ein.

Die erste bronchoalveoläre Lavage wurde durchschnittlich 105 Tage nach der Transplantation durchgeführt, wobei der kürzeste Abstand zwischen Transplantation und erster BAL 9 Tage und der längste Zeitraum 358 Tage betrug. 27 Patienten (61%) erhielten ihre erste BAL im Zeitraum bis 100 Tage nach der Transplantation. Bei 17 Patienten (39%) erfolgte die erste BAL erst nach 100 Tagen.

Der Abstand zwischen Auftreten einer klinisch bzw. radiologisch dokumentierten pulmonalen Episode und darauf folgender erster BAL betrug im Durchschnitt vier Tage (Median 1 Tag, Range 0 bis 52 Tage). Bei 23 Patienten (52%) wurde die BAL entweder noch am gleichen Tag (6 Patienten) oder einen Tag nach Auftreten der Lungenkomplikation (17 Patienten) durchgeführt. 34 (77%) der 44 Patienten erhielten zum Zeitpunkt der ersten BAL bereits eine antimikrobielle Behandlung. Bei 10 (23%)

Patienten erfolgte die Durchführung der BAL ohne bestehende Antibiose. Neun Patienten waren zum Zeitpunkt der ersten BAL intubiert und beatmet.

4.3.4.1 Diagnostik vor erster bronchoalveolärer Lavage

Vor Durchführung der ersten BAL wurden 36 Röntgen-Thorax- und 33 CT-Befunde erhoben, die in Tabelle 4.10 dargestellt sind. Aufgrund von computertomographisch nachgewiesenen Rundinfiltraten wurde in zehn Fällen (30%) der Verdacht auf eine Pilzpneumonie geäußert. Dieser Verdacht konnte in sieben Fällen durch die nachfolgende BAL bestätigt werden. In fünf Fällen, in denen eine Pilzisolierung durch die BAL erfolgte, zeigten sich im CT bei zwei Patienten lokalisierte Infiltrate und bei einem Patienten kein Infiltrat, in zwei Fällen wurde kein computertomographischer Befund erhoben. In vier Fällen, in denen röntgenologisch kein Infiltrat nachgewiesen werden konnte, zeigten sich im darauf folgenden CT zweimal lokalisierte Infiltrate und zweimal bestand der Verdacht auf Pilzpneumonie, der aber durch die nachfolgende BAL nicht bestätigt werden konnte.

Tabelle 4.10: Röntgen- und computertomographisches Korrelat pneumonischer Infiltrate unterschiedlicher Ätiologie

Ätiologie (n)	Röntgen Infiltrate				CT Infiltrate			
	kein	lokalisiert	diffus	V.a.Pilze	kein	lokalisiert	diffus	V.a.Pilze
negativ (26)	7	12	4	0	3	9	6	2
Bakterien (2)	0	1	0	0	0	1	0	0
Pilze+andere (12)	1	6	0	2	1	2	0	7
AH (2)	0	1	1	0	0	0	0	1
CMV (1)	0	0	1	0	0	0	0	0
P.carinii (1)	0	0	0	0	0	0	1	0

Die CRP-Werte, die vor der ersten BAL erhoben wurden, lagen im Durchschnitt bei 139 mg/l (Median 122 mg/l, Range 4-464 mg/l). Der höchste CRP-Wert von 464 mg/l wurde durch eine Haemophilus influenzae-Pneumonie verursacht. Niedrige CRP-Werte von 4-5 mg/l lagen bei unklaren Lungenveränderungen und im Falle einer CMV-Pneumonie vor.

In 32 (73%) der 44 vor der BAL durchgeführten Blutuntersuchungen konnte kein Erreger isoliert werden. In fünf Fällen (11%) konnten die Erreger der Blutuntersuchung in der nachfolgenden BAL bestätigt werden. Dabei handelte es sich um Aspergillus (Nachweis Aspergillus-Antigen mit signifikantem Titeranstieg), Candida krusei, Candida guilliermondii, CMV und Haemophilus influenzae.

Zweimal erfolgte ein Nachweis von *Candida krusei* in mindestens 2 aufeinander folgenden Blutkulturen, ohne dass der Erreger in der BAL isoliert werden konnte. In vier Fällen mit positivem CMV-Antigen und/oder positiver CMV-Kurzkultur konnte in der BAL kein CMV nachgewiesen werden. Auch ein in der Blutkultur isolierter *Staphylococcus epidermidis* führte in der nachfolgenden BAL zu keiner kulturellen Anzucht.

4.3.4.2 Ergebnisse der ersten bronchoalveolären Lavage

Bei 26 Patienten (59%) war der Befund der bronchoalveolären Lavage entweder negativ (11 Patienten) oder es konnten nur Kontaminationskeime (15 Patienten) (Definition siehe Material und Methoden) isoliert werden. Eine detaillierte Auflistung der isolierten Kontaminationskeime findet sich in Tabelle 4.12. Die entsprechenden zytologischen Befunde waren bis auf eine Ausnahme ebenfalls negativ. In diesem Fall wurden zytologisch Hyphen und Sporen diagnostiziert, in der nachfolgenden Mikroskopie fanden sich aber keine Leukozyten und kulturell konnten nur Kontaminationskeime angezüchtet werden.

Bei 18 (41%) der 44 Patienten konnte durch die BAL ein positives Resultat erzielt werden. Die BAL/Patienten-Ratio betrug 1 (44 BAL/44 Patienten). In 2 (11%) der 18 Fälle mit positiver BAL wurde die Diagnose einer diffusen alveolären Hämorrhagie gestellt, in 16 Fällen (89%) wurden infektiöse Erreger isoliert. Dabei wurden Pilze entweder allein (8 Fälle) oder gemeinsam mit Bakterien (4 Fälle) in 12 (75%) der 16 Fälle nachgewiesen. In fünf Fällen, in denen *Aspergillus fumigatus* entweder allein oder mit anderen Erregern isoliert wurde, konnten zytologisch nur in einem Fall aspergilluspezifische Hyphen nachgewiesen werden. Bei einem weiteren Patienten, der in der BAL-Kultur *Penicillium species* aufwies, bestand zusätzlich aufgrund einer starken obstruktiven Störung in der Lungenfunktionsdiagnostik und einer gleichzeitig bestehenden extensiven chronischen GvHD der Verdacht auf eine Bronchiolitis obliterans. Eine Biopsieentnahme zur histologischen Bestätigung erfolgte nicht. Die Ergebnisse der BAL mit zytologischen Befunden sind in Tabelle 4.11 dargestellt.

Tabelle 4.11: Ergebnisse der ersten BAL mit entsprechendem zytologischen Befund

BAL-Befund	Anzahl (%)	Zytologie-Befund (Anzahl)				
		negativ	Hyphen(H.)	Sporen(S.)	H.+S.	Viruseinschlusskörper
negativ	11 (25)	11	0	0	0	0
Kontamination	15(34.1)	14	0	0	1	0
CMV+AH ¹	1(2.3)			fehlt		
AH ¹	2(4.5)	2	0	0	0	0
P.carinii	1(2.3)			fehlt		
H.influenzae	1(2.3)	1	0	0	0	0
Staph.aureus	1(2.3)	1	0	0	0	0
C.albicans	1(2.3)	0	0	0	1	0
+C.glabrata	1(2.3)	1	0	0	0	0
C.guilliermondii	1(2.3)	0	0	1	0	0
C.krusei	1(2.3)	1	0	0	0	0
C.kefyr+Enteroco.	1(2.3)	1	0	0	0	0
Penicillium	1(2.3)	1	0	0	0	0
+Strep.pneumoniae	1(2.3)	1	0	0	0	0
Asp.fumigatus	2(4.5)	2	0	0	0	0
+Kleb.pneumoniae	1(2.3)	0	1	0	0	0
+Ps.aeruginosa	1(2.3)	1	0	0	0	0
+C.krusei	1(2.3)	0	0	1	0	0
Gesamt	44(100)	37	1	2	2	0

Anmerkungen. ¹ AH, alveoläre Hämorrhagie

Tabelle 4.12: Isolierte Kontaminationskeime der ersten BAL

Kontaminationskeime in der BAL	Anzahl
Kontamination gesamt	15
Koagulase-negative Staphylokokken allein	7
+vergrünende Streptokokken u. Corynebacterium species	1
+Candida species	3
+Candida species u. vergrünende Streptokokken	1
Staphylococcus epidermidis	1
Corynebacterium species u. Candida species	1
Vergrünende Streptokokken	1

Mittels der mikroskopischen Untersuchung der bronchoalveolären Lavage konnten in 15 Fällen Leukozyten als Hinweis auf ein Infektgeschehen nachgewiesen werden. Bei einem dieser Patienten wurden neben Leukozyten auch Hefen isoliert. Bei diesem Patienten gelang in mehreren Blutkulturen der Nachweis von *Candida guilliermondii*. Der zytologische Befund wies Pilzsporen auf und in der kulturellen Anzucht der BAL konnte ebenfalls *Candida guilliermondii* nachgewiesen werden. Die Ergebnisse der Bronchiallavage konnten in einer 31 Tage später folgenden Autopsie bestätigt werden. Bei den zwei Patienten mit alveolärer Hämorrhagie wurden in einem Fall Leukozyten nachgewiesen. Kulturell konnten bei keinem der beiden Patienten Erreger angezüchtet werden. In einem Fall konnte *Pneumocystis carinii* über den indirekten Immunfluoreszenztest nachgewiesen und erfolgreich behandelt werden.

27 BAL wurden im Zeitraum bis 100 Tage nach der Transplantation durchgeführt, und 17 BAL wurden nach 100 Tagen durchgeführt. Der Anteil der negativen BAL betrug bei früher Durchführung (0-100 Tage post KMT) 67% (18 Fälle) und bei später Durchführung (>100 Tage post KMT) 47% (8 Fälle). Diagnosen bei früher Durchführung waren eine CMV-Pneumonie, die 46 Tage nach der Transplantation auftrat, und zwei Fälle von alveolärer Hämorrhagie, die am Tag 14 und 16 nach der Transplantation auftraten. Nur eine Pneumocystis carinii-Pneumonie wurde beobachtet. Diese trat 225 Tage nach der Transplantation auf. Beide Fälle bakterieller Pneumonien waren späte Komplikationen, die erst nach über 160 Tagen erschienen. Der Anteil der Pilz- und Mischpneumonien (Pilze und Bakterien) bei früher BAL (0-100 Tage) betrug 15% (4 Fälle) Pilz- und 7% (2 Fälle) Mischpneumonien und bei später BAL (>100 Tage) 24% (4 Fälle) Pilz- und 12% (2 Fälle) Mischpneumonien. Der Zeitraum der Durchführung der bronchoalveolären Lavage und die entsprechenden Diagnosen sind in Abbildung 4.9 dargestellt.

Beim Vergleich der Häufigkeiten der Patienten mit früher (0-100 Tage post KMT) bzw. später (> 100 Tage) BAL bezüglich der Art des Ergebnisses der ersten BAL (negativ, Bakterien, Pilze, Mischinfektion, Viren, alveoläre Hämorrhagie und Pneumocystis carinii) zeigen sich keine signifikanten Unterschiede ($p = .239$).

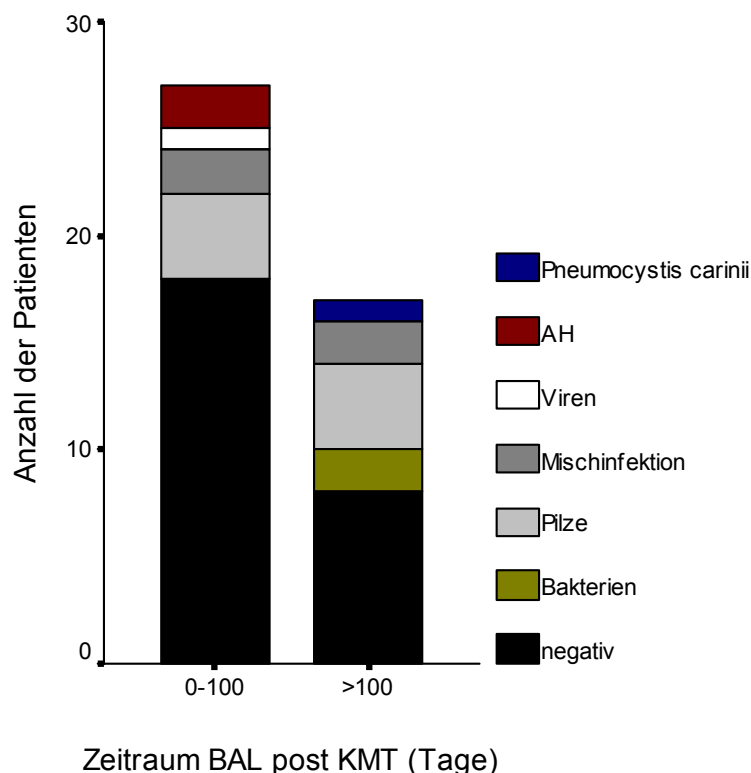


Abbildung 4.9: Verteilung der mittels der BAL gewonnenen Diagnosen bezogen auf den Zeitraum der Durchführung. AH, alveoläre Hämorrhagie.

Eine bereits vor der Durchführung der bronchoalveolären Lavage begonnene Therapie konnte durch den nachfolgenden BAL-Befund bei zehn Patienten (23%) bestätigt werden. In 16 Fällen (36%) wurde die Therapie aufgrund des Ergebnisses der BAL modifiziert.

4.3.4.3 Vergleich von Häufigkeiten der Patienten mit bzw. ohne antimikrobielle Therapie bezüglich des Ergebnisses der ersten BAL

Bei 80% der Patienten, die vor der Durchführung der bronchoalveolären Lavage unter keiner antibiotischen, antiviralen und antifungalen Therapie standen, führte die BAL zu einer diagnostischen Klärung der Ursache der pulmonalen Komplikation. Im Vergleich dazu konnte nur bei 29% der Patienten, die zum Zeitpunkt der BAL bereits eine antimikrobielle Therapie (antibiotisch und/oder virostatisch und/oder antifungal) erhielten, ein Ergebnis erzielt werden. Bei 71% dieser Patientengruppe erbrachte die BAL keinen Hinweis für die Ursache der pulmonalen Episode (Tabelle 4.13).

Die Ergebnisse zeigen, dass Patienten, bei denen die bronchoalveoläre Lavage ohne antimikrobielle Therapie durchgeführt wurde, signifikant häufiger ein positives Ergebnis hatten als Patienten, die zum Zeitpunkt der BAL unter antimikrobieller Behandlung standen ($p = .004$).

Tabelle 4.13: Vergleich von Häufigkeiten der Patienten mit bzw. ohne antimikrobielle Therapie bezüglich des Ergebnisses der ersten BAL

Merkmal		Keine antimikrobielle Therapie n (%)	Antimikrobielle Therapie n (%)	χ^2 -Test	
				χ^2	p
Ergebnis	negativ	2 (20)	24 (70.6)	8.18	.004
	positiv	8 (80)	10 (29.4)		

4.3.4.4 Logrank-Test für den Vergleich der Patienten mit bzw. ohne Therapiemodifikation an Hand des Überlebens nach der ersten BAL

Die Überlebensanalyse nach Kaplan-Meier zeigt, dass Patienten mit Therapiemodifikation im Vergleich zu Patienten ohne Therapiemodifikation keine Unterschiede bezüglich der Überlebenswahrscheinlichkeit aufweisen (Logrank-Test; $p = .606$) (Abbildung 4.10, Tabelle 4.14).

Tabelle 4.14: Überlebensanalyse bezüglich der Therapiemodifikation

Merkmal		Gesamtanzahl	Ereignisse (Tod)	Zensiert (%) (Überlebende)	Logrank-Test p
Modifikation	keine	28	23	5 (18)	.606
	vorhanden	16	13	3 (19)	
Gesamt		44	36	8 (18)	

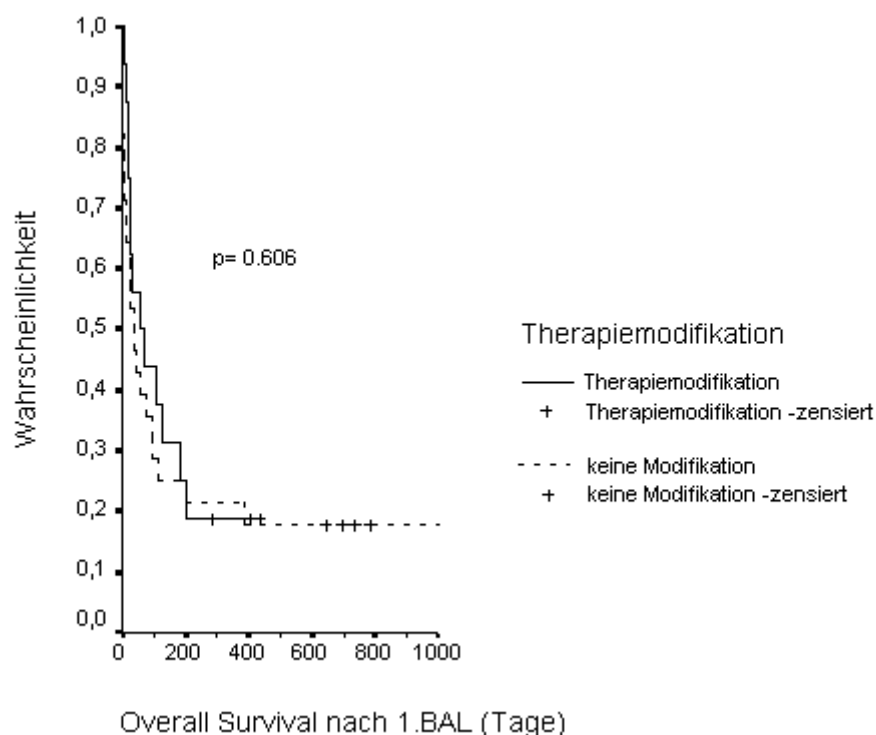


Abbildung 4.10: Überlebenswahrscheinlichkeit nach erster BAL bezüglich der Therapiemodifikation

4.3.4.5 Logrank-Test für den Vergleich der Patienten mit bzw. ohne Therapiebestätigung an Hand des Überlebens nach der ersten BAL

Die Analyse nach Kaplan-Meier zeigt, dass sich Patienten mit Therapiebestätigung im Vergleich zu Patienten ohne Therapiebestätigung hinsichtlich der Überlebenswahrscheinlichkeit nicht unterscheiden (Logrank-Test; $p = .069$) (Abbildung 4.11, Tabelle 4.15).

Tabelle 4.15: Überlebensanalyse bezüglich der Therapiebestätigung

Merkmal		Gesamtanzahl	Ereignisse (Tod)	Zensiert (%) (Überlebende)	Logrank-Test p
Bestätigung	keine	34	26	8 (24)	.069
	vorhanden	10	10	0	
Gesamt		44	36	8 (18)	

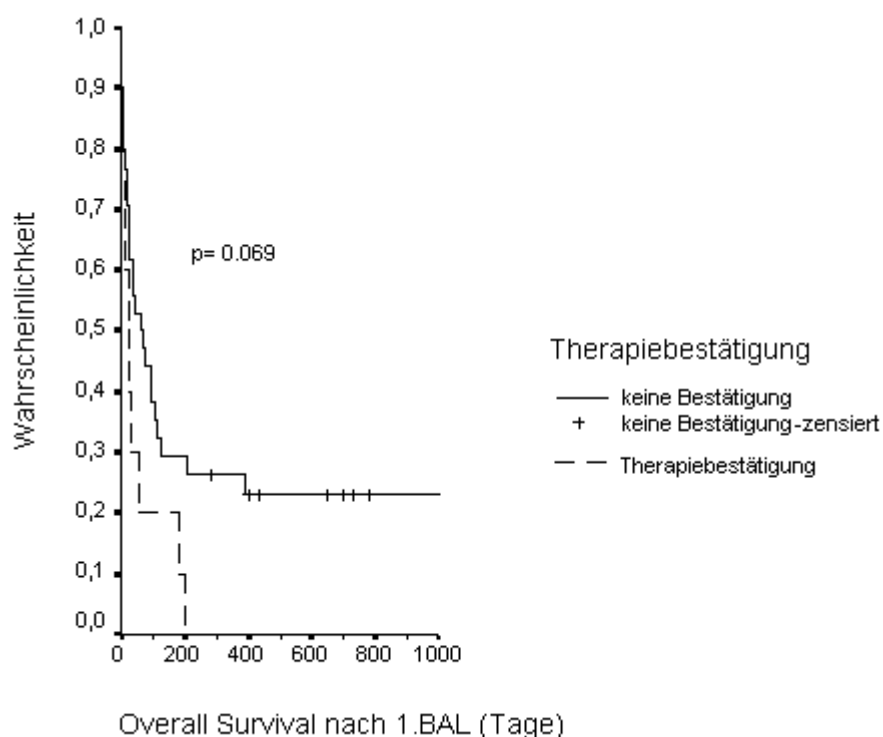


Abbildung 4.11: Überlebenswahrscheinlichkeit nach erster BAL bezüglich der Therapiebestätigung

4.3.4.6 Logrank-Test für den Vergleich der Patienten mit bzw. ohne diagnostisches Ergebnis der BAL an Hand des Überlebens nach der ersten BAL

Ein Vergleich des Überlebens der Patienten mit und ohne positives BAL-Ergebnis nach Kaplan-Meier zeigt, dass sich Patienten mit positivem BAL-Ergebnis im Vergleich zu Patienten mit negativem BAL-Ergebnis hinsichtlich der Überlebenswahrscheinlichkeit nicht unterscheiden (Logrank-Test; $p = .372$) (Abbildung 4.12, Tabelle 4.16).

Tabelle 4.16: Überlebensanalyse bezüglich des Ergebnisses der BAL

Merkmals		Anzahl	Ereignisse (Tod)	Zensiert (%) (Überlebende)	Logrank-Test p
Ergebnis	positiv	18	16	2 (11)	.372
	negativ	26	20	6 (23)	
Gesamt		44	36	8 (18)	

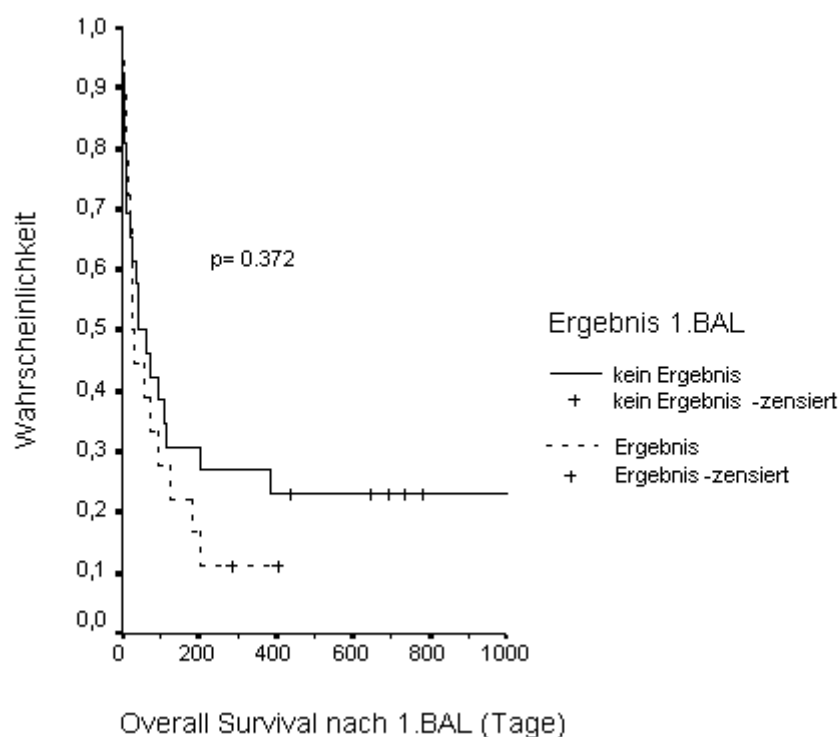


Abbildung 4.12: Überlebenswahrscheinlichkeit nach der ersten BAL bezüglich des gewonnenen Ergebnisses

4.3.4.7 Klinischer Verlauf nach BAL

Röntgen- oder CT-Befunde, die in der ersten Woche nach Durchführung der BAL zur Therapiekontrolle erhoben wurden, zeigten bei 13 (30%) von 44 Patienten einen Rückgang der Infiltrate. Bei 10 Patienten (23%) kam es zu keiner Befundbesserung und in 17 Fällen (39%) zeigte sich ein Progress der Infiltrate. Bei 14 (41%) der 34 Patienten, bei denen das Ergebnis der BAL nicht zu einer Bestätigung der bereits begonnenen Therapie führte, kam es zu einem Progress der Infiltrate. Ein Rückgang der Infiltrate trat bei vier (40%) der zehn Patienten auf, bei denen durch den BAL-Befund die Therapie bestätigt wurde. Die bildgebenden Kontrollbefunde bei Therapiemodifikation sind in Tabelle 4.17 dargestellt. Beim Vergleich der Häufigkeiten entweder der Patienten mit bzw. ohne Therapiebestätigung oder der Patienten mit bzw. ohne Therapiemodifikation bezüglich des bildgebenden Kontrollbefundes (unauffällig, keine Besserung, Rückgang, Progress der Infiltrate) zeigen sich keine signifikanten Unterschiede ($p = .854$ und $p = .643$).

In 27 (63%) der 44 Fälle konnte innerhalb der ersten Woche nach der BAL ein Rückgang des CRP-Wertes beobachtet werden. 11 (69%) der 16 Patienten mit Therapiemodifikation wiesen verminderte CRP-Werte auf (Tabelle 4.17). Die Patienten mit bzw. ohne Therapiemodifikation unterschieden sich beim Vergleich der Häufigkeiten bezüglich des CRP-Befundes nicht signifikant ($p = .297$).

24 Patienten (55%) zeigten nach Durchführung der ersten BAL keine klinische Besserung der respiratorischen Situation. Von den neun bereits bei Durchführung der BAL intubierten Patienten wurden zwei Patienten nach jeweils fünf und elf Tagen Beatmung extubiert und überlebten die erste Lungenkomplikation, deren Ursache in beiden Fällen unklar blieb. Die anderen sieben Patienten blieben bis zu ihrem Tod beatmet. Acht weitere Patienten wurden im Durchschnitt 6 Tage (Median 5.5 Tage, Range 1-11 Tage) nach Durchführung der BAL intubiert und beatmet. Zwei dieser Patienten wurden nach 8 und 13 Tagen extubiert, aber bereits nach einem Tag wieder reintubiert und verstarben dann. Die anderen sechs Patienten verstarben ohne vorherige Extubation. Insgesamt mussten 17 (39%) von 44 Patienten aufgrund der pulmonalen Komplikation intubiert und beatmet werden. 15 (88%) der 17 Patienten verstarben. Die mittlere Beatmungszeit betrug 12 Tage (Median 9 Tage, Range 0-37 Tage).

18 (41%) der 44 Patienten überlebten die erste Lungenkomplikation. 10 der 18 Überlebenden verstarben im weiteren Beobachtungszeitraum, sechs davon an neu aufgetretenen Lungenkomplikationen nach erfolgreicher Behandlung der ersten pulmonalen Komplikation. Die sechs neuen, tödlich endenden Lungenkomplikationen traten durchschnittlich 128 Tage (Median 94 Tage, Range 49-370 Tage) nach der ersten pulmonalen Komplikation auf. Die mittels der BAL gewonnenen Ursachen der Lungenkomplikationen der Überlebenden sind in Tabelle 4.18 dargestellt.

26 (59%) der 44 Patienten verstarben nach der ersten Lungenkomplikation. Von den 12 Patienten, bei denen die Lungenkomplikation durch Pilze entweder allein oder gemeinsam mit anderen Pathogenen verursacht wurde, verstarben 7 (58%). Bei 21 der 26 Verstorbenen war die Lungenkomplikation allein oder gemeinsam mit einer anderen Erkrankung todesursächlich. Eine Autopsie erfolgte in 15 Fällen. Ein Vergleich der BAL- und Autopsieergebnisse findet sich in Tabelle 4.9 (bei Patienten, die für die gleiche Lungenkomplikation mehrere BAL erhielten, wurde das letzte vor dem Tod gewonnene BAL-Ergebnis berücksichtigt).

Tabelle 4.17: Vergleich von Häufigkeiten der Patienten mit bzw. ohne Therapiemodifikation bezüglich der durchgeführten Kontrolldiagnostik

Kontrolldiagnostik		Keine Therapie- modifikation n (%)	Therapie- modifikation n (%)	χ^2 -Test	
				χ^2	p
CT/Röntgen	unauffällig	2 (7.1)	2 (12.5)	1.67	.643
	idem	8 (28.6)	2 (12.5)		
	Rückgang	8 (28.6)	5 (31.3)		
	Progress	10 (35.7)	7 (43.8)		
CRP	Normal ¹	1 (3.7)	2 (12.5)	3.69	.297
	Kein Rückgang	4 (14.8)	0		
	Rückgang	16 (59.3)	11 (68.8)		
	Anstieg	6 (22.2)	3 (18.8)		
Allgemein- zustand	Keine Besserung	16 (57.1)	8 (50.0)	0.21	.647
	Besserung ²	12 (42.9)	8 (50.0)		

Anmerkungen. ¹ bis 5 mg/l

² definiert über Besserung der respiratorischen Situation

Tabelle 4.18: Ursachen der ersten Lungenkomplikation bei Überlebenden

BAL-Befund	Überleben (n= 18)
negativ	12
Penicillium	1
+Streptococcus pneumoniae	1
Aspergillus fumigatus	1
+Pseudomonas aeruginosa	1
Pneumocystis carinii	1
Candida kefyr+Enterococcus	1

4.4 Patienten mit Lungenkomplikation ohne BAL

Neun Patienten, die je eine Lungenkomplikation nach der Transplantation entwickelten, erhielten keine bronchoalveoläre Lavage. Lungenkomplikationen traten bei diesen Patienten im Durchschnitt 50 Tage nach der Transplantation auf (Median 11 Tage, Range 1-161 Tage). Sieben Patienten (78%) entwickelten pulmonale Episoden im Zeitraum bis 100 Tage nach der Transplantation und zwei Patienten erst nach 100 Tagen.

4.4.1 Ergebnisse der diagnostischen Untersuchungen der Lungenkomplikationen

Drei (33%) der neun Lungenkomplikationen wurden durch Pilze verursacht. Die Diagnose erfolgte in zwei Fällen durch Autopsie und in einem Fall durch Ansprechen auf antimykotische Therapie. Die klinischen Merkmale der Pilzpneumonien sind in Tabelle 4.19 dargestellt. In fünf Fällen blieb die endgültige Ursache der pulmonalen Episode aufgrund fehlender Autopsiebefunde und fehlendem Ansprechen auf erregerspezifische Therapie unklar. Bei einem Patienten wurde in einer vier Tage nach Auftreten der Lungenkomplikation folgenden Autopsie als Ursache ein Lungenödem gesichert. In einem Fall wurde der Verdacht auf alveoläre Hämorrhagie aufgrund von Ruhedyspnoe und blutig schaumigen Auswurf geäußert.

Zur diagnostischen Klärung der Lungenkomplikationen wurden sechs Röntgen-Thorax- und drei CT-Befunde erhoben. In zwei Fällen wurde aufgrund des computertomographischen Bildes, das Rundinfiltrate mit Einschmelzungen zeigte, der Verdacht auf eine Pilzpneumonie geäußert, der im ersten Fall durch nachfolgende Autopsie bestätigt wurde. Im zweiten Fall wurde keine Autopsie durchgeführt. Aber ein Ansprechen auf antimykotische Therapie mit Rückgang der Infiltrate und des CRP-Wertes und klinischer Besserung der respiratorischen Situation sowie der Nachweis eines Aspergillus-Abszesses im CCT und die histopathologische Bestätigung eines subkutanen Aspergillus-Abszesses führten zur Verdachtsbestätigung. Beide Patienten wiesen eine positive Aspergillus-Serologie auf (Aspergillus-Antigen positiv im EIA und/oder Aspergillus-Antigen positiv im Latexagglutinationstest) (Tabelle 4.19).

Tabelle 4.19: Klinische Merkmale der drei Patienten mit Pilzpneumonien

Patient	Art der LK ¹	Röntgen-Befund	CT-Befund	CRP (mg/l)	Blut	Autopsie	Tage nach LK ¹ bis Tod
1	Pilze	fehlt	diffus	312	kein Erreger	Aspergillus-pneumonie	26
2	Pilze	fehlt	V.a.Pilze	236	Asperg. ²	Aspergillus-pneumonie	12
3	Pilze	fehlt	V.a.Pilze	128	Asperg. ²	keine	64

Anmerkungen. ¹ LK, Lungenkomplikation

² Aspergillus-Antigen positiv im EIA und/oder positiver Antigen-Nachweis im Latexagglutinationstest

Die CRP-Werte lagen in den drei Fällen von Pilzpneumonie im Durchschnitt bei 225 mg/l (Median 236 mg/l) und waren damit höher als die mittleren CRP-Werte von 110 mg/l (Median 67 mg/l) bei unklaren Pneumonien.

In vier Fällen wurde in der durchgeführten Blutuntersuchung ein Erreger isoliert. Einmal wurden in mehreren aufeinander folgenden Blutkulturen Corynebakterien isoliert, und zweimal konnte Aspergillus-Antigen im EIA und/oder im Latexagglutinationstest nachgewiesen werden. Ein Patient wies einen signifikanten Titeranstieg von Aspergillus-Antigen auf, ohne aber auf entsprechende Therapie zu reagieren (Anstieg des CRP-Wertes und Progress der Infiltrate). Eine Autopsie zur weiteren Abklärung wurde nicht durchgeführt.

4.4.2 Klinischer Verlauf der Lungenkomplikationen

Innerhalb der ersten Woche nach Auftreten der Lungenkomplikation erhobene Röntgen- oder CT-Befunde zeigten in drei Fällen gleich bleibende Infiltrate, in vier Fällen einen Progress der Infiltrate und nur in zwei Fällen einen Rückgang. In fünf (56%) von neun Fällen konnte ein CRP-Rückgang beobachtet werden, in drei Fällen (33%) ein Anstieg. Sieben Patienten (78%) zeigten keine klinische Besserung der respiratorischen Situation. Nur bei zwei Patienten, die gleichzeitig auch einen Rückgang der Infiltrate und des CRP-Wertes aufwiesen, kam es zu einer Besserung der respiratorischen Situation. Vier Patienten (44%) wurden im weiteren Verlauf intubiert und beatmet. Die mittlere Beatmungsdauer betrug drei Tage. Alle vier Patienten verstarben ohne vorherige Extubation.

Keiner der neun Patienten überlebte. Die mittlere Überlebenszeit nach Auftreten der Lungenkomplikation betrug 16 Tage (Median 7 Tage, Range 2-64 Tage). In sieben Fällen (78%) war die Lungenkomplikation allein oder gemeinsam mit einer anderen Erkrankung todesursächlich. Autopsien wurden bei drei Patienten durchgeführt. In zwei Fällen bestätigte der Autopsiebefund den klinischen Verdacht einer Aspergilluspneumonie. Der dritte Autopsiebefund ergab einen protrahierten Schock als Todesursache.

4.5 Pilzinfektionen der Lunge

21 (40%) der 53 Patienten mit Lungenkomplikationen entwickelten fungale pulmonale Episoden. Zwei der 21 Patienten hatten je zwei Pilzinfektionen der Lunge. Bei diesen Patienten gingen die Daten der ersten Pilzinfektion in die Analyse ein.

5 der 53 Patienten mit Lungenkomplikationen hatten vor der Transplantation bereits eine Pilzinfektion der Lunge (1x *Candida albicans*, 4x *Aspergillus*). Eine Reaktivierung der prätransplantär bestehenden Pilzinfektion wurde nach der Transplantation bei zwei der fünf Patienten beobachtet. Von den 21 Patienten mit Pilzpneumonien hatten 4 bereits eine fungale Lungenkomplikation vor der Knochenmarktransplantation. Hierbei handelte es sich in drei Fällen um eine Aspergillose der Lunge und in einem Fall um eine *Candida albicans*-Pneumonie. Eine Reaktivierung der *Candida albicans*-Pneumonie wurde posttransplantär nicht beobachtet. Eine Reaktivierung der in der Vorgeschichte bestehenden Aspergillose erfolgte nach der Transplantation in zwei der drei Fälle. Ein Patient überlebte die Reaktivierung. Der zweite Patient verstarb an der reaktivierten Aspergilluspneumonie.

18 (86%) der 21 Patienten hatten ein Engraftment der Leukozyten im Zeitraum von 10 bis 27 Tagen (Mittelwert 17.4 Tage, Median 16 Tage). Zehn Patienten (56%) engrafteten im Zeitraum bis Tag 16 nach Transplantation. Drei Patienten verstarben in der Aplasie. Pulmonale Pilzinfektionen traten durchschnittlich 101 Tage nach der Transplantation auf (Median 63 Tage, Range 9-301 Tage). 11 fungale Pneumonien fielen in den Zeitraum bis 100 Tage nach der Transplantation, 10 traten erst nach 100 Tagen auf.

4.5.1 Pilzpneumonien in der Aplasie

Bei 8 (38%) der 21 Patienten entwickelten sich die fungalen Lungenkomplikationen im Zeitraum der Aplasie. Drei dieser Patienten verstarben an der Pilzinfektion ohne ein Engraftment der Leukozyten zu erreichen. Eine nach Kaplan-Meier durchgeführte Überlebensanalyse zeigt, dass Patienten mit Pilzpneumonien in der Aplasie eine signifikant niedrigere Überlebenswahrscheinlichkeit aufweisen als Patienten mit nicht in der Aplasie auftretenden Pilzinfektionen (Logrank-Test; $p = .003$) (Tabelle 4.20, Abbildung 4.13).

Tabelle 4.20: Überlebensanalyse bezüglich dem Zeitpunkt des Auftretens einer Pilzpneumonie

Merkmal		Gesamtanzahl	Ereignisse (Tod)	Zensiert (%) (Überlebende)	Logrank- Test p
Pilzpneumonie	nicht in Aplasie	13	12	1 (7.7)	.003
	in Aplasie	8	8	0	
Gesamt		21	20	1 (4.8)	

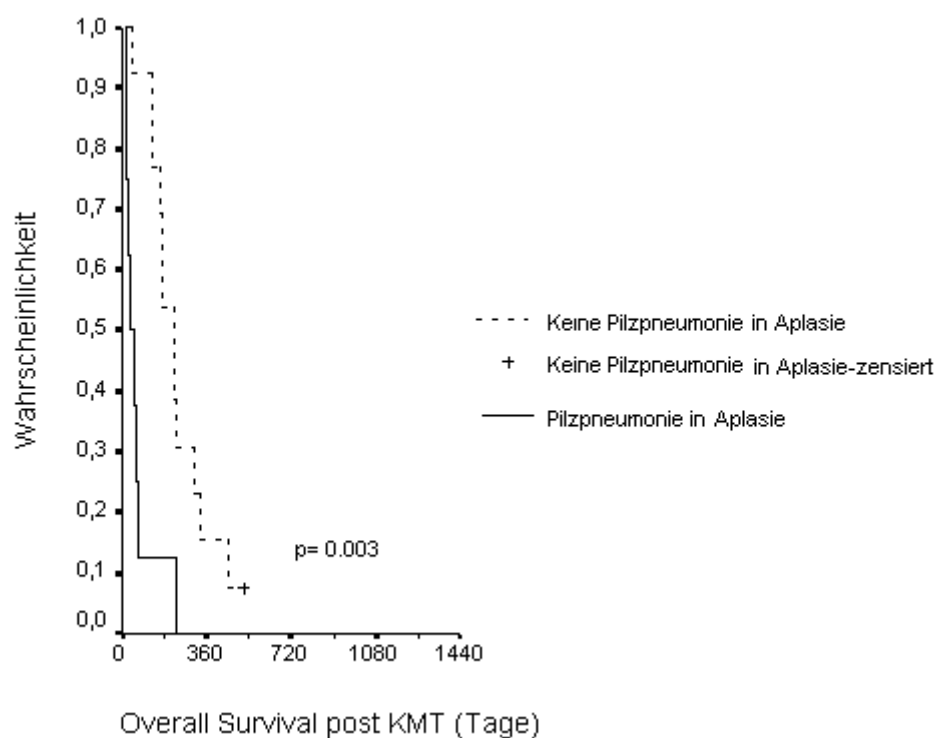


Abbildung 4.13: Überlebenswahrscheinlichkeit nach Transplantation entsprechend dem Zeitpunkt des Auftretens von Pilzpneumonien.

16 (76%) der 21 Patienten erhielten eine antimykotische Prophylaxe durch Fluconazol (Diflucan[®]). Bei 4 Patienten (19%) mit gesicherter Pilzinfektion in der Vorgeschichte erfolgte die antimykotische Prophylaxe durch liposomales Amphotericin B (AmBisome[®]). Ein Patient, bei dem vor der Transplantation der Verdacht auf eine hepatolienale Candidiasis bestand, erhielt ebenso liposomales Amphotericin B.

4.5.2 Pilzpneumonien bei GvHD

13 (62%) der 21 Patienten mit pulmonalen Pilzinfektionen hatten entweder eine akute oder chronische GvHD (Tabelle 4.21). Bei acht Patienten (38%) trat keine GvHD auf. Diese acht Patienten entwickelten die fungale Lungenkomplikation im Zeitraum der Aplasie.

Tabelle 4.21: Vorkommen einer GvHD bei 21 Patienten mit fungalen Lungeninfektionen

	Anzahl der Patienten
Akute GvHD gesamt	5
Grad 1	1
Grad 2	1
Grad 3	2
Grad 4	1
Chronische GvHD gesamt	8
limited	2
extensive	6

4.5.3 Laborparameter und radiologische Befunde der pulmonalen Pilzinfektionen

Die CRP-Werte bei fungalen Lungenkomplikationen lagen im Durchschnitt bei 150 mg/l (Median 128 mg/l), wobei der niedrigste CRP-Wert 5 mg/l und der höchste 357 mg/l betrug. 15 (71%) der 21 im Rahmen der Pilzpneumonien durchgeführten Blutuntersuchungen erbrachten keine Erregerisolierung. In sechs Fällen (29%) konnten die Erreger der Blutuntersuchung in der nachfolgenden BAL, Biopsie oder Autopsie bestätigt werden (Tabelle 4.22, Patient 5, 10, 12, 16, 20 und 21). Drei Patienten wiesen eine positive Aspergillus-Serologie auf. Hierbei erfolgte zweimal ein positiver Aspergillus-Antigen-Nachweis im Latexagglutinationstest und/oder im EIA, und einmal konnte ein signifikanter Titeranstieg des Aspergillus-Antigen nachgewiesen werden. Zweimal erfolgte der Nachweis von *Candida krusei* in mehreren aufeinander folgenden Blutkulturen, und in einem Fall erbrachten die abgenommenen Blutkulturen ein positives Ergebnis für *Candida guilliermondii*.

13 Röntgen-Thorax- und 17 CT-Befunde wurden zur Abklärung der 21 pulmonalen Pilzinfektionen erhoben. Bei vier Patienten wurde keine computertomographische Untersuchung durchgeführt. Pilztypische radiologische Veränderungen wie Rundinfiltrate konnten bei 13 (77%) der 17 durchgeführten Computertomographien gefunden werden. Drei Patienten wiesen zusätzlich Einschmelzungen auf. Aspergilluspezifische Befunde wie das Halo-Zeichen (Dichteanhebung um die Konsolidierung) und Kavernenbildung zeigten sich zusätzlich bei zwei Patienten. Ein Patient mit positiven Blutkulturen für *Candida krusei* und mit einem unauffälligen Röntgen-Thorax-Befund zeigte im nachfolgenden CT mehrere rundliche Fleckschatten. In der anschließenden Autopsie konnte eine Pilzpneumonie durch *Candida* bestätigt werden. In Tabelle 4.22 sind die computertomographischen Befunde gemeinsam mit den Ergebnissen der bronchoalveolären Lavagen und der Autopsien dargestellt.

4.5.4 Diagnose der Pilzpneumonien

Die Diagnose der Pilzinfektionen erfolgte durch BAL-, Biopsie- und Autopsiebefunde. Als Ursache der 21 pulmonalen Pilzinfektionen konnten in 12 Fällen (57%) *Aspergillus species* (in zwei Fällen gemeinsam mit Bakterien), in sechs Fällen (29%) *Candida species* (zweimal mit Bakterien), in zwei Fällen (10%) *Penicillium species* und in einem Fall *Candida* und *Aspergillus species* gemeinsam gefunden werden.

18 (86%) der 21 Patienten mit Pilzinfektionen erhielten zur diagnostischen Abklärung eine BAL, die in 16 Fällen zur kulturellen Pilzanzucht führte. Bei 6 (33%) der 18 Patienten mit BAL wurde eine nachfolgende Autopsie durchgeführt. Das Ergebnis der BAL konnte in drei Fällen durch die Autopsie bestätigt werden (Tabelle 4.22, Patient 7, 11 und 12). Bei drei Patienten wiesen BAL-Befunde und Autopsieergebnisse Differenzen auf, wobei der Zeitraum zwischen BAL und nachfolgender Autopsie 30, 60 und 14 Tage betrug (Tabelle 4.22, Patient 8, 10 und 16).

In drei Fällen wurde keine BAL zur Abklärung der fungalen Lungenkomplikation durchgeführt. Eine nachfolgende Autopsie erbrachte in zwei der drei Fälle die Diagnose einer Aspergilluspneumonie (Tabelle 4.22, Patient 19 und 20). Im dritten Fall erfolgte die Diagnose der Pilzinfektion durch die Biopsie eines subkutanen Abszesses mit histopathologischem Nachweis von *Aspergillus species*. Zusätzlich hatte dieser Patient im Blutserum einen positiven Aspergillus-Antigen-Nachweis im Latexagglutinationstest, einen Aspergillus-Abszess im CCT, Rundinfiltrate mit

Einschmelzungen im thorakalen CT und eine extensive GvHD (Tabelle 4.22, Patient 21).

Tabelle 4.22: Klinische Merkmale der 21 Patienten mit Pilzinfektionen

Patient	Blut	CT-Befund	BAL		Diagnosekriterien	Tage zw. BAL u. Autopsie	Tage nach LK bis Tod
			Zytologie	Kultur			
1	o.B.	V.a.Pilze ¹	o.B.	A.fumigatus	BAL		15
2	o.B.	V.a.Pilze ¹	Hyphen	A.fumigatus	BAL		41
3	o.B.	fehlt	Hyphen	A.fumigatus	BAL		10
4 ⁺	o.B.	V.a.Pilze ¹	o.B.	A.fumigatus	BAL		405 ⁺
5	Asp. ²	V.a.Pilze ¹	o.B.	A.fumigatus	BAL		6
6	o.B.	V.a.Pilze ¹	o.B.	A.f.+P.aer.	BAL		207
7	o.B.	V.a.Pilze ¹	Hyphen	A.f.+K.pn.	BAL, Autopsie	18	18
8	o.B.	fehlt	o.B.	Steno.malt.	Autopsie(Asp.)	30	44
9	o.B.	V.a.Pilze ¹	Sporen	A.f.+C.kr.	BAL		34
10	C.kr. ³	V.a.Pilze ¹	o.B.	C.krusei	Autopsie(Asp.)	60	60
11	o.B.	fehlt	H.+S.	C.albicans	BAL, Autopsie	3	2
12	C.gu. ³	lokalisiert	Sporen	C.gu.	BAL, Autopsie	31	27
13	o.B.	V.a.Pilze ¹	o.B.	C.a.+C.glab.	BAL		13
14	o.B.	lokalisiert	o.B.	C.kef.+Ent.	BAL		128
15	o.B.	V.a.Pilze ¹	Sporen	C.a.+A.bau.	BAL		67
16	C.kr. ³	V.a.Pilze ¹	o.B.	o.B.	Autopsie(Candida)	14	12
17 ⁺⁺	o.B.	o.B.	o.B.	Penic. ⁺⁺	BAL		79
18	o.B.	fehlt	o.B.	Penic.+S.pn.	BAL		184
19	o.B.	diffus	Keine BAL		Autopsie(Asp.)		26
20	Asp. ⁴	V.a.Pilze ¹	Keine BAL		Autopsie(Asp.)		12
21	Asp. ⁴	V.a.Pilze ¹	Keine BAL		Hautbiopsie(Asp.), Therapieansprechen		64

Anmerkungen. ¹ Rundinfiltrate, Einschmelzungen, Halo-Zeichen, Kavernenbildung; ² Aspergillus-Antigen mit signifikantem Titeranstieg; ³ Blutkultur-Nachweis; ⁴ Aspergillus-Antigen positiv im EIA und/oder im Latexagglutinationstest; ⁺ Patient lebt; ⁺⁺ gleichzeitig bestand der Verdacht auf eine Bronchiolitis obliterans im Rahmen einer chronisch extensiven GvHD

Abkürzungen. LK, Lungenkomplikation; o.B., ohne Befund; A.f., Aspergillus fumigatus; P.aer., Pseudomonas aeruginosa; K.pn., Klebsiella pneumoniae; Steno.malt., Stenotrophomonas maltophilia; C.kr., Candida krusei; C.gu., Candida guilliermondii; C.a., Candida albicans; C.glab., Candida glabrata; C.kef., Candida kefyr; Ent., Enterococcus; A.bau., Actinobacter baumannii; Penic., Penicillium; S.pn., Streptococcus pneumoniae; H.+S., Hyphen und Sporen, Asp., Aspergillus.

4.5.4.1 BAL-Befunde bei pulmonalen Pilzinfektionen

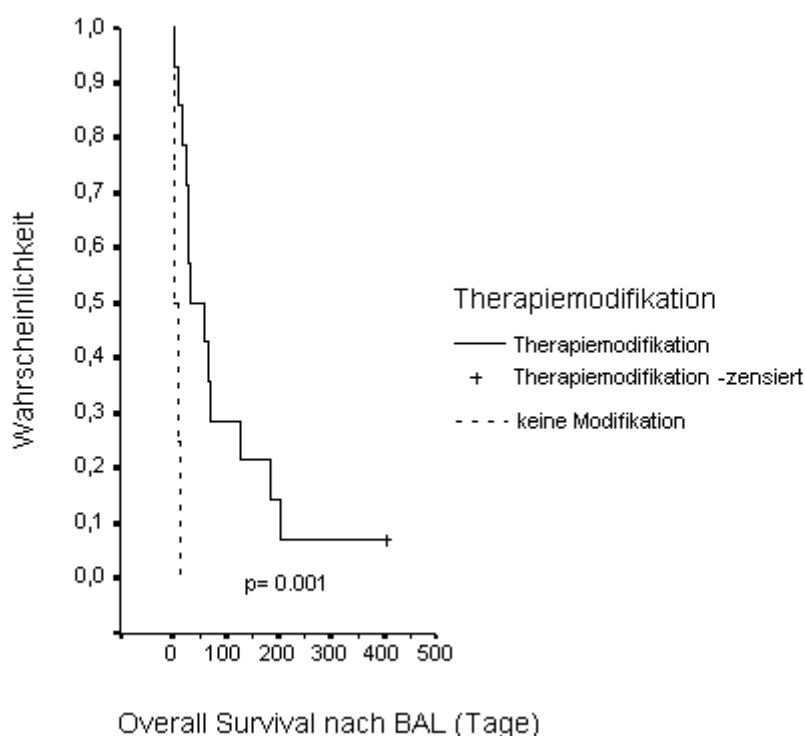
Bei 18 Patienten mit Pilzinfektionen wurde zur diagnostischen Abklärung eine bronchoalveoläre Lavage durchgeführt. Pilze wurden in 16 Fällen (89%) entweder alleine (11 Fälle) oder gemeinsam mit Bakterien (5 Fälle) isoliert. Eine kulturelle Anzucht von *Aspergillus fumigatus* erfolgte in 7 (39%) der 18 durchgeführten bronchoalveolären Lavagen, in zwei Fällen gemeinsam mit Bakterien. *Candida species* konnten bei sechs Patienten (33%) isoliert werden (zweimal mit Bakterien). In zwei Fällen erbrachte die kulturelle Anzucht den Nachweis von *Penicillium species* und in einem Fall den Nachweis von *Candida krusei* und *Aspergillus fumigatus*. Bei einem Patienten wurde kulturell *Stenotrophomonas maltophilia* nachgewiesen. In einer 30 Tage später folgenden Autopsie wurde dann die Diagnose einer Aspergilluspneumonie gestellt (Tabelle 4.22, Patient 8). Die Ergebnisse der BAL mit den entsprechenden Zytologie- und Autopsiebefunden sind in Tabelle 4.22 dargestellt.

Durch die mikroskopische Untersuchung der bronchoalveolären Lavage konnten in 17 Fällen Leukozyten nachgewiesen. Bei einem Patienten gelang zusätzlich der Nachweis von Hefen, der durch die nachfolgende kulturelle Anzucht von *Candida guilliermondii* bestätigt wurde. In einem Fall unterblieb der Nachweis von Leukozyten. Kulturell konnten keine Erreger isoliert werden. Die Diagnose einer Candidapneumonie wurde aufgrund einer 14 Tage später folgenden Autopsie gestellt (Tabelle 4.22, Patient 16).

In 14 Fällen (78%) kam es aufgrund des Ergebnisses der BAL zu einer Therapiemodifikation. 7 der 14 Patienten mit Therapiemodifikation zeigten in durchgeführten Kontrolluntersuchungen einen Rückgang der Infiltrate, einen Abfall des CRP-Wertes und eine Besserung der respiratorischen Situation. Ein Vergleich des Überlebens der Patienten mit und ohne Therapiemodifikation nach Kaplan-Meier zeigt, dass Patienten mit Therapiemodifikation im Vergleich zu Patienten ohne Therapiemodifikation eine signifikant höhere Überlebenswahrscheinlichkeit aufweisen (Logrank-Test; $p = .001$) (Abbildung 4.14, Tabelle 4.23).

Tabelle 4.23: Überlebensanalyse bezüglich der Therapiemodifikation bei fungalen Lungeninfektionen

Merkmal		Gesamtanzahl	Ereignisse (Tod)	Zensiert (%) (Überlebende)	Logrank-Test <i>p</i>
Modifikation	keine	4	4	0	.001
	vorhanden	14	13	1 (7.1)	
Gesamt		18	17	1 (5.6)	

**Abbildung 4.14: Überlebenswahrscheinlichkeit nach durchgeführter BAL bei Patienten mit Pilzinfektionen bezüglich der Therapiemodifikation**

4.5.5 Therapie der Pilzpneumonien

Die antimykotische Therapie erfolgte zum größten Teil durch liposomales Amphotericin B (AmBisome[®]) (10 Fälle). Zwei der fünf Patienten, die konventionelles Amphotericin B erhielten, wurden im weiteren Verlauf auf liposomales Amphotericin B umgestellt. Voriconazol wurde bei zwei Patienten mit Verdacht auf ein cerebrales Aspergillom eingesetzt. Beide Patienten hatten bereits eine antimykotische Therapie mit liposomalem Amphotericin B und Itraconazol (Sempera[®]) erhalten. Die Therapie mit Voriconazol dauerte jeweils sechs und acht Tage und endete bei Versterben der Patienten. Die anschließende Autopsie ergab in beiden Fällen die Diagnose einer

Aspergilluspneumonie mit cerebraler Beteiligung. Die Indikation für Caspofungin (Cancidas[®]) mit konventionellem Amphotericin B wurde in zwei Fällen mit pulmonaler Aspergillose und in einem Fall mit Candidapneumonie gestellt. Bei beiden Patienten mit pulmonaler Aspergillose konnte nach Therapiebeginn mit Caspofungin eine Abnahme des CRP-Wertes, ein Rückgang der Infiltrate im CT und eine klinische Besserung der respiratorischen Situation vermerkt werden. Der dritte Patient mit Candidapneumonie und akuter GvHD Grad 4 zeigte kein Ansprechen auf die antimykotische Therapie und verstarb an den Folgen der Pilzinfektion und der akuten GvHD. Die zur Therapie der pulmonalen Pilzinfektionen eingesetzten Antimykotika sind in Tabelle 4.24 dargestellt.

Tabelle 4.24: Eingesetzte Antimykotika zur Therapie der pulmonalen Pilzinfektionen

Antimykotika	Anzahl der Patienten
Amphotericin B (AmB)	5
Liposomales AmB (AmBisome [®])	10
AmB Colloidal Dispersion (Amphocil/Amphotec [®])	1
Itraconazol (Sempera [®])	2
Liposomales AmB+Flucytosin	2
Liposomales AmB+Fluconazol (Diflucan [®])	1
Liposomales AmB+Itraconazol	3
Liposomales Nystatin (Nyotran [®])	2
Caspofungin (Cancidas [®])+AmB	3
Voriconazol	2

4.5.6 Klinischer Verlauf der Pilzpneumonien

Bei 9 (43%) der 21 Patienten zeigte sich innerhalb der ersten Woche nach Auftreten der fungalen Lungeninfektion und entsprechender antimykotischer Therapie ein Rückgang der Infiltrate im Röntgen- oder CT-Befund, ein Abfall des CRP-Wertes und eine klinische Besserung der respiratorischen Situation. Bei 12 Patienten (57%) kam es zu keiner Besserung der klinischen Situation. Eine Intubation mit nachfolgender Beatmung erfolgte in 7 (33%) der 21 Fälle mit pulmonaler Pilzinfektion. Die mittlere Beatmungsdauer betrug 14 Tage (Median 9 Tage, Range 1-37 Tage). Nur ein Patient wurde extubiert. Die anderen sechs Patienten verstarben, ohne dass eine Extubation erfolgte.

Von den 21 Patienten mit Pilzinfektionen überlebten 7 Patienten (33%) die pulmonale Pilzinfektion. Die Ursachen der Pilzpneumonien der 7 Überlebenden sind in Tabelle 4.25 dargestellt. Die mittlere Überlebenszeit nach Auftreten der Pilzinfektion betrug bei diesen Patienten 159 Tage (Median 128, Range 41-405 Tage). Sechs der sieben Überlebenden verstarben im weiteren Beobachtungszeitraum, drei davon an neu aufgetretenen Lungenkomplikationen, wobei es sich in zwei Fällen um Pilzpneumonien handelte (1x *Aspergillus fumigatus* und *Enterococcus species*, 1x *Aspergillus flavus* und *Actinobacter baumannii*).

Bei 14 Patienten war die erste Pilzpneumonie entweder allein oder gemeinsam mit einer anderen Erkrankung todesursächlich. Dazu zählten acht der zehn Patienten, bei denen die Pilzpneumonie durch *Aspergillus fumigatus* alleine verursacht wurde, einer der zwei Patienten mit *Aspergillus fumigatus* und Bakterien, alle vier Patienten, bei denen *Candida species* als alleinige Ursache der Pilzpneumonie nachgewiesen wurden und der Patient mit *Aspergillus species*- und *Candida species*- Nachweis. Da zwei Patienten nach der ersten eine zweite Pilzpneumonie entwickelten, an der sie verstarben, betrug die pilzpneumoniebedingte Mortalität 76% (16/21). Autopsien wurden bei 8 der 16 Patienten, die an der Pilzpneumonie verstarben, durchgeführt. Dabei wurde in fünf der acht Fälle eine *Aspergillus*pneumonie als Todesursache nachgewiesen. Die neuropathologische Untersuchung erbrachte in vier der fünf Fälle den Nachweis einer cerebralen Beteiligung der *Aspergillose*. Drei Autopsiebefunde wiesen eine *Candida*pneumonie auf, in einem Fall mit zusätzlichem Befall von Myokard, Leber, Nieren und Haut. Bei diesem Patienten bestand bereits vor der Transplantation der Verdacht auf eine hepato lienale *Candidiasis*.

Tabelle 4.25: Ursachen der 1. Pilzpneumonie bei Überlebenden

Pilzpneumonie	Überleben (n= 7)
<i>Candida albicans</i> + <i>Actinobacter baumannii</i>	1
<i>Candida kefyr</i> + <i>Enterococcus</i>	1
Penicillium	1
+ <i>Streptococcus pneumoniae</i>	1
<i>Aspergillus fumigatus</i>	2
+ <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1

4.5.7 Überlebensanalyse der Patienten mit Pilzpneumonien im Vergleich zu Patienten mit Lungenkomplikaionen nicht fungaler Genese

In der Überlebensanalyse nach Kaplan-Meier zeigen Patienten mit pulmonalen Pilzinfektionen im Vergleich zu Patienten mit Lungenkomplikaionen, die nicht durch Pilze verursacht wurden, keine Unterschiede bezüglich der Überlebenswahrscheinlichkeit (Logrank-Test; $p = .379$) (Tabelle 4.26).

Tabelle 4.26: Überlebensanalyse der Patienten mit Pilzpneumonien im Vergleich zu Patienten mit nicht fungalen Lungenkomplikaionen (LK)

Merkmal	Gesamtanzahl	Ereignisse (Tod)	Zensiert (%) (Überlebende)	Logrank-Test p
Pilzpneumonie	21	20	1 (4.8)	.379
Andere LK	32	25	7 (21.9)	
Gesamt	53	45	8 (15.1)	

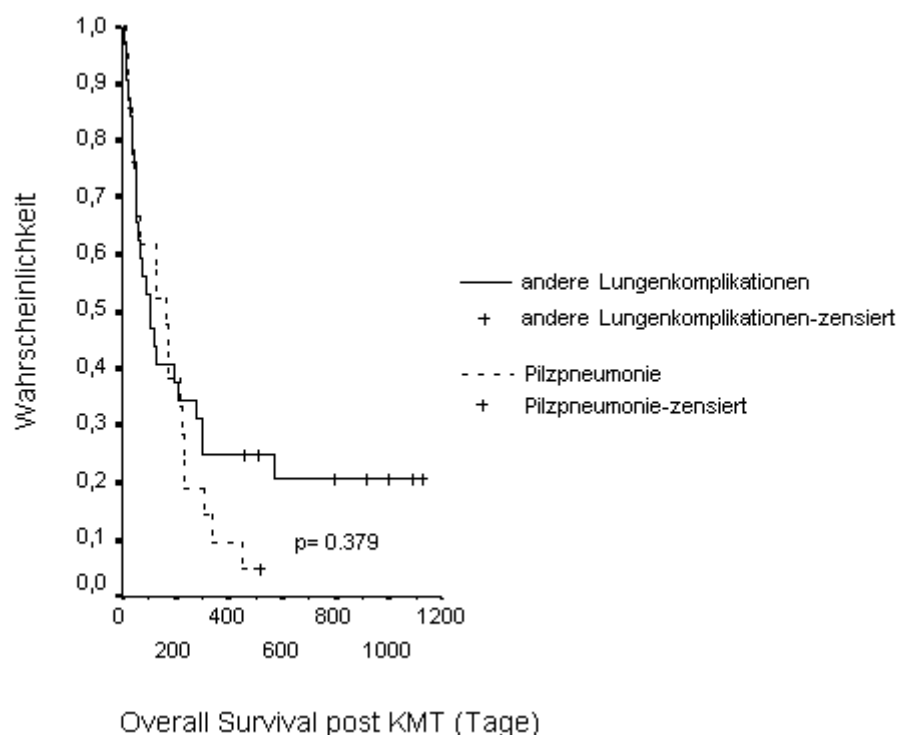


Abbildung 4.15: Überlebenswahrscheinlichkeit der Patienten mit Pilzpneumonien im Vergleich zu Patienten mit nicht fungalen Lungenkomplikaionen

5 Diskussion

Die Ergebnisse dieser Studie demonstrieren, dass Lungenkomplikationen nach allogener Fremdspondertransplantation der stärkste negative Einflussfaktor auf die Überlebenszeit sind. Lungenkomplikationen gefolgt von anderen Grunderkrankungen als CML gingen mit einem signifikant erhöhten Mortalitätsrisiko einher. Pulmonale Komplikationen traten bei 48% der Patienten auf und waren hauptsächlich infektiöser Genese. Pilzpnemonien stellten die häufigste Ursache infektiöser Lungenkomplikationen dar. Bei der Analyse von Risikofaktoren für die Entwicklung pulmonaler Komplikationen zeigte sich, dass bei Erreichen eines absoluten Lymphozytenwertes $\geq 500/\mu\text{l}$ 30 Tage nach allogener Fremdspondertransplantation die Wahrscheinlichkeit Lungenkomplikationen zu entwickeln signifikant niedriger war als bei einem Nichterreichen des Wertes. Ebenso war die Wahrscheinlichkeit pulmonale Komplikationen zu entwickeln für Empfänger mit weiblichem Geschlecht signifikant niedriger als für Empfänger mit männlichem Geschlecht.

Die diagnostische Ergiebigkeit der ersten nach Stammzelltransplantation durchgeführten BAL in dieser Studie betrug 41%. Pilze waren die häufigsten isolierten Erreger. 36% der Patienten erhielten aufgrund des Ergebnisses der BAL eine Therapiemodifikation, bei 23% konnte eine bereits begonnene Therapie bestätigt werden. Weder Patienten mit Therapiemodifikation noch Patienten mit Therapiebestätigung wiesen im Vergleich zu Patienten ohne Therapiemodifikation und ohne Therapiebestätigung Unterschiede bezüglich der Überlebenswahrscheinlichkeit auf. Auch Patienten mit positivem BAL-Ergebnis unterschieden sich im Vergleich zu Patienten mit negativem BAL-Ergebnis hinsichtlich der Überlebenswahrscheinlichkeit nicht.

5.1 Lungenkomplikationen nach allogener Fremdspondertransplantation

In dieser Studie traten Lungenkomplikationen bei 53 (48%) der 111 Patienten mit allogener Fremdspondertransplantation auf und waren mit einem signifikant erhöhten Mortalitätsrisiko verbunden. Patienten mit Lungenkomplikationen hatten eine Gesamtmortalität von 85%, wobei die lungenkomplikationsbedingte Mortalität 64% betrug. Pilzpnemonien, insbesondere Aspergilluspnemonien, waren die am häufigsten zum Tode führenden Lungeninfektionen. Dies ist mit einer von Krüger et al. (1999) publizierten Studie vergleichbar, in der 7 der 11 zum Tode führenden Pneumonien

durch *Aspergillus species* verursacht wurden. Im Gegensatz dazu verstarben nur 26% der Patienten ohne Lungenkomplikationen. Diese Ergebnisse stehen im Einklang mit anderen Untersuchungen. Roychowdhury et al. (2005) konnten in einer Autopsiestudie bei 50 Patienten mit Stammzelltransplantation in 80% der Fälle pulmonale Komplikationen nachweisen, wobei in 74% die Lungenkomplikation allein oder gemeinsam mit einer anderen Erkrankung todesursächlich war. In einer Studie von Eikenberry et al. (2005) entwickelten 25% der 363 untersuchten Kinder mit Stammzelltransplantation Lungenkomplikationen, die ebenfalls mit einem signifikant erhöhten Mortalitätsrisiko einhergingen. Die Mortalität in der Gruppe mit Lungenkomplikationen betrug 64% im Vergleich zu 45% in der Gruppe ohne Lungenkomplikationen. Es sollte berücksichtigt werden, dass das in der vorliegenden Arbeit relativ hohe Auftreten von pulmonalen Komplikationen wahrscheinlich darauf zurückzuführen ist, dass nur Patienten mit allogener Fremdspendertransplantation einbezogen wurden, die häufiger Lungenkomplikationen entwickeln als Patienten mit autologer Stammzelltransplantation (Dunagan et al. 1997, Ho et al. 2001, Eikenberry et al. 2005). Weiterhin konnten Chen et al. (2003) bei 937 Patienten mit allogener Stammzelltransplantation zeigen, dass Patienten unter 20 und Patienten mit HLA-identischem Familienspender ein signifikant erniedrigtes Risiko haben Pneumonien zu entwickeln. Dies könnte eine weitere Erklärung für das höhere Auftreten der Lungenkomplikationen in der vorliegenden Studie darstellen, da nur Empfänger von allogenen Fremdspendertransplantaten, die älter als 18 Jahre waren, berücksichtigt wurden.

Infektionen stellten die Hauptursache der 74 aufgetretenen Lungenepisoden dar und waren für 30 (41%) der 74 Episoden verantwortlich. Dies bestätigt die Ergebnisse anderer Studien, die zeigten, dass Lungenkomplikationen nach Stammzelltransplantation am häufigsten infektiöser Genese sind (Cordonnier et al. 1986, Campbell et al. 1993, Ewig et al. 1998, Glazer et al. 1998, Ben-Ari et al. 2001, Chen et al. 2003). Die restlichen pulmonalen Episoden waren in 29 Fällen (39%) unklarer und in 11 Fällen (15%) nicht-infektiöser Genese. In 4 Fällen (5%) konnten sowohl nicht-infektiöse als auch infektiöse Ursachen nachgewiesen werden. Nur drei Lungenepisoden wurden durch CMV und nur eine durch *P. carinii* hervorgerufen. Diffuse alveoläre Hämorrhagie war die häufigste Ursache nicht-infektiöser Lungenkomplikationen. Es ist hervorzuheben, dass die infektiösen Lungenepisoden in

73% durch Pilze entweder allein oder gemeinsam mit Bakterien verursacht wurden. Dies ist mit den Ergebnissen der Studien von Mori et al. (1991) und Glazer et al. (1998) vergleichbar, die zeigten, dass Pilzpneumonien die häufigste Ursache infektiöser Lungenkomplikationen waren. In den letzten 10 Jahren haben Pilzinfektionen bei Patienten mit hämatopoetischer Stammzelltransplantation deutlich zugenommen. Hierbei wird vor allem über eine Zunahme der Aspergillosen berichtet (Pfaffenbach et al. 1994, Ascioğlu et al. 2002, Marr et al. 2002a, Marr et al. 2002b), die mit einer besonders hohen Letalität verbunden sind (Lin et al. 2001, Marr et al. 2002b). Die Inzidenz und Mortalitätsrate von Candidosen konnte durch den Einsatz der Fluconazol-Prophylaxe Anfang der 90er Jahre gesenkt werden (Marr et al. 2000a, Marr et al. 2000b). Marr et al. (2000a) zeigten in einer Studie mit einer Nachbeobachtungszeit von 8 Jahren, dass die Verabreichung von 400 mg Fluconazol pro Tag für 75 Tage nach Stammzelltransplantation auch zu einer Verbesserung der Gesamtüberlebensrate führte. Zu den wichtigsten Risikofaktoren gehören die Neutropeniedauer, allogene Stammzelltransplantation, GvHD und Glukokortikoidtherapie (Böhme et al. 1999, Soubani und Qureshi 2002, Alangaden et al. 2002). Marr et al. (2002a) berichteten im Rahmen einer großen Studie mit 1682 Patienten mit allogener Stammzelltransplantation über eine Zunahme der späten, erst nach Engraftment auftretenden Aspergillosen. Risikofaktoren für spät auftretende Aspergillosen waren T-Zell-Depletion des Stammzelltransplantats, höheres Patientenalter, Therapie mit Glukokortikoiden, Neutropenie, GvHD, Lymphopenie und Virusinfektionen (CMV und RSV).

In der vorliegenden Arbeit erkrankten 21 (40%) der 53 Patienten mit Lungenkomplikationen an Pilzpneumonien, die in 57% durch *Aspergillus species* und in 29% durch *Candida species* hervorgerufen wurden. 62% der Patienten mit Pilzpneumonien hatten entweder eine akute oder chronische GvHD. Bei den restlichen 38% trat die pulmonale Pilzinfektion in der Aplasie auf. Ähnliche Ergebnisse konnten in vorangehenden Studien gezeigt werden. In einer von Soubani und Qureshi (2002) durchgeführten Studie hatten 67% der Patienten mit pulmonaler Aspergillose eine GvHD und 11% eine Neutropenie. Alangaden et al. (2002) beobachteten bei 12 von 88 Patienten, die nach allogener Stammzelltransplantation eine GvHD entwickelten, Pneumonien, wobei es sich in 10 der 12 Fälle um pulmonale Aspergillosen handelte. Der relativ hohe Anteil der Patienten mit Pilzpneumonien, insbesondere mit Aspergilluspneumonien, steht wahrscheinlich in Verbindung mit dem untersuchten

Patientenkollektiv, da Patienten mit allogener Fremdspondertransplantation ein höheres Risiko für Aspergillusinfektionen aufweisen als Patienten mit autologer Stammzelltransplantation (Marr et al. 2002b). Die pilzpneumoniebedingte Mortalität betrug 76%. Pilzpneumonien, die nur durch Aspergillus species alleine verursacht wurden, hatten eine Mortalität von 80%. Die hohe Mortalitätsrate der Aspergillus-pneumonien liegt im Rahmen anderer Studien. Cordonnier et al. (1986) berichteten über eine aspergillus-pneumoniebedingte Mortalität von 80%, Pannuti et al. (1992) von 85% und Ewig et al. (1998) von 100%. Bei Soubani und Qureshi (2002) lag die Mortalitätsrate mit 59% etwas niedriger. Allerdings zeigte sich auch in einer großen von Chen et al. (2003) durchgeführten Studie, dass Pilzpneumonien und Mischpneumonien - an denen in den meisten Fällen ebenfalls Pilze beteiligt waren - mit den niedrigsten 1-Jahresüberlebensraten von jeweils 27% und 8% verbunden waren.

Die Beobachtung, dass 62% der Patienten mit Lungenkomplikationen intensivpflichtig und 47% intubiert und beatmet wurden, bekräftigt die Ansicht, dass Lungenkomplikationen nach Stammzelltransplantation mit einer hohen Mortalität verbunden sind. 96% der Patienten, die intubiert und beatmet wurden, verstarben. Dies scheint vorangehende Studien zu bestätigen, die zeigten, dass Patienten, die nach Stammzelltransplantation intensivpflichtig und maschinell beatmet wurden, Mortalitätsraten bis zu 96% aufwiesen (Afessa et al. 1992, Paz et al. 1993b, Faber-Langendoen et al. 1993, Dunagan et al. 1997, Ewig et al. 1998). In einer Studie von Ewig et al. (1998) hatten Patienten, die nach Stammzelltransplantation aufgrund von Lungenkomplikationen intensivpflichtig wurden, eine Mortalität von 90%. Maschinelle Beatmung und Lungenkomplikationen, die eine intensivmedizinische Aufnahme innerhalb der ersten 90 Tage nach Stammzelltransplantation erforderten, waren mit einem signifikant erhöhten Mortalitätsrisiko verbunden. Auch Faber-Langendoen et al. (1993) konnten zeigen, dass Patienten, die innerhalb der ersten 90 Tage nach Stammzelltransplantation aufgrund ihrer Lungenkomplikation maschinell beatmet wurden, eine signifikant schlechtere Prognose hatten als solche, die erst nach 90 Tagen beatmet wurden.

Bei der Analyse von Risikofaktoren für die Entwicklung pulmonaler Komplikationen zeigte sich, dass Patienten, die den Referenzwert ≥ 500 Lymphozyten/ μl 30 Tage nach allogener Fremdspondertransplantation erreichten, eine signifikant niedrigere Wahrscheinlichkeit hatten Lungenkomplikationen zu entwickeln als solche, die den

Referenzwert nicht erreichten. Dies ist somit die erste Studie, die einen Einfluss des Lymphozytenwertes auf die Entwicklung von Lungenkomplikationen bei Patienten mit allogener Fremdspondertransplantation nachweisen konnte. Einige Studien haben bereits die Rolle des absoluten Lymphozytenwertes nach autologer und allogener Stammzelltransplantation auf das Gesamtüberleben und die Rezidivrate hervorgehoben. (Powles et al. 1998, Kumar et al. 2001, Porrata et al. 2002, Chakrabarti et al. 2003, Kumar et al. 2003, Vavilov et al. 2003, Kim et al. 2004). Hierbei zeigte sich, dass frühe absolute Lymphozytenwerte zwischen $> 150-350/\mu\text{l}$ am Tag 21 oder 30 nach Stammzelltransplantation mit einem signifikant besseren Gesamtüberleben und einem signifikant niedrigeren Rezidivrisiko verbunden waren (Kumar et al. 2001, Chakrabarti et al. 2003, Kumar et al. 2003, Kim et al. 2004).

Das erhöhte Rezidivrisiko bei Patienten mit niedrigen Lymphozytenwerten scheint mit der Transplantat-gegen-Leukämie Reaktion im Zusammenhang zu stehen, die vor allem durch immunkompetente Spenderlymphozyten wie CD4-, CD8- und natürliche Killerzellen vermittelt wird (Truitt und Atasoylu 1991, Faber et al. 1992, Glass et al. 1992, Jiang et al. 1997). In einer Studie von Jiang et al. (1997) war die Anzahl von natürlichen Killer- und CD8-Zellen signifikant niedriger bei Patienten, die nach allogener Stammzelltransplantation ein Rezidiv entwickelten als bei sich in Remission befindenden Patienten. Ein Zusammenhang zwischen der Anzahl der CD4-, CD8- und natürlichen Killerzellen und der Entwicklung einer schweren akuten GvHD konnte nicht gezeigt werden.

Kim et al. (2004) konnten weiterhin zeigen, dass Patienten, die am Tag 21 nach allogener Stammzelltransplantation einen Lymphozytenwert $\geq 350/\mu\text{l}$ erreicht hatten, neben einem signifikant besseren Gesamtüberleben, krankheitsfreien Überleben und niedrigeren Rezidivraten auch eine signifikant niedrigere, nicht Rezidiv bedingte Mortalitätsrate sowie eine signifikant niedrigere Inzidenz an fungalen Infektionen und an CMV-Reaktivierungen aufwiesen. Dies lässt vermuten, dass eine schnellere Erholung der Lymphozyten ein Anzeichen für eine raschere immunologische Rekonstitution sein kann und demzufolge zu weniger Infektionen und Todesfällen führt. Dieser Aspekt könnte auch eine mögliche Ursache für das in der vorliegenden Arbeit signifikant niedrigere Auftreten von Lungenkomplikationen bei Patienten mit hohen Lymphozytenwerten sein, da die auftretenden Lungenkomplikationen hauptsächlich infektiöser Genese waren.

Die Lymphozytenanzahl nach allogener Stammzelltransplantation scheint durch verschiedene Faktoren beeinflusst zu werden. Höhere Lymphozytenwerte wurden bei Patienten mit reduzierter Konditionierung, mit niedrigeren ATG-Dosen (45 mg/kg versus 90 mg/kg), mit positivem CMV-Status (anti-CMV IgG+), mit peripherer Blutstammzelltransplantation, mit identischem Geschwisterspender und bei Patienten, die höhere Zelldosen an mononukleären, CD3+ und CD4+- Zellen erhielten, beobachtet (Vavilov et al. 2003, Kim et al. 2004). Eine GvHD-Prophylaxe unter Beteiligung von Prednison und CMV-Reaktivierung waren mit niedrigeren Lymphozytenwerten verbunden (Einsele et al. 1993, Kumar et al. 2001).

Obwohl in einigen Studien ein Zusammenhang zwischen Ganzkörperbestrahlung und Lungenschädigung festgestellt wurde (Abid et al. 2001, Afessa et al. 2001, Fukuda et al. 2003), wiesen Patienten mit Ganzkörperbestrahlung in der vorliegenden Arbeit keine erhöhte Wahrscheinlichkeit auf Lungenkomplikationen zu entwickeln. Dies könnte darauf zurückzuführen sein, dass nur 18% der Patienten mit allogener Fremdspendertransplantation im Rahmen ihrer Konditionierungstherapie eine Ganzkörperbestrahlung erhielten, so dass diese Anzahl möglicherweise zu gering ist, um den Einfluss von Ganzkörperbestrahlung auf die Entwicklung von Lungenkomplikationen zu beurteilen. Weiterhin sollte erwähnt werden, dass ein positiver CMV-Serostatus des Empfängers keinen Einfluss auf die Entwicklung von Lungenkomplikationen hat. Dies könnte ein Hinweis darauf sein, dass antivirale Prophylaxe und Therapie erfolgreich eine invasive Lungenerkrankung verhindern. Auch in den von Chen et al. (2003) und Eikenberry et al. (2005) publizierten Studien war ein positiver CMV-Serostatus nicht mit einem häufigeren Auftreten von Lungenkomplikationen verbunden.

5.2 Diagnostische Ergiebigkeit der BAL

Die diagnostische Ergiebigkeit der ersten nach Stammzelltransplantation durchgeführten BAL betrug 41% bei einer BAL/Patienten-Ratio von 1. Unter Berücksichtigung aller im Beobachtungszeitraum durchgeführten bronchoalveolären Lavagen lag die diagnostische Ausbeute mit 51% bei einer BAL/Patienten-Ratio von 1.86 etwas höher. Diese Differenz scheint dadurch bedingt zu sein, dass im letzteren Fall zusätzlich die BAL-Ergebnisse der Patienten eingeschlossen wurden, die für eine pulmonale Episode mehrere bronchoalveoläre Lavagen erhielten wie auch die der Patienten, bei denen bronchoalveoläre Lavagen für verschiedene Lungenepisoden

durchgeführt wurden. Vergleichbare Resultate wurden von anderen Autoren beschrieben. McCubbin et al. (1992) berichteten über eine diagnostische Ausbeute der BAL von 52% bei einer BAL/Patienten-Ratio von 1.07, Huaranga et al. (2000) von 42% bei einer BAL/Patienten-Ratio von 1.39, Murray et al. (2001) von 36% bei einer BAL/Patienten-Ratio von 1 und Eikenberry et al. (2005) von 46% bei einer BAL/Patienten-Ratio von 1. Angaben bezüglich der diagnostischen Ergiebigkeit der BAL variieren in verschiedenen Studien zwischen 24% bis 80% (Milburn et al. 1987, Campbell et al. 1993, White et al. 1997, Glazer et al. 1998, Ben-Ari et al. 2001, siehe auch Tabelle 2.1). Hierbei sollten verschiedene Faktoren berücksichtigt werden, die möglicherweise die diagnostische Ergiebigkeit beeinflussen und die Variationsbreite der Ergebnisse erklären:

- Es besteht keine einheitliche Definition fakultativ pathogener Keime in den verschiedenen Studien.
- Die BAL/Patienten-Ratio variiert in den Arbeiten.
- Das in den verschiedenen Studien untersuchte Patientenkollektiv weist Differenzen auf.
- Die verschiedenen Studien weisen Unterschiede bezüglich der eingesetzten antimikrobiellen Prophylaxe und empirischen Therapie auf.
- Der Zeitpunkt der Durchführung der BAL variiert in den Studien.

Weiterhin sollte berücksichtigt werden, dass in den meisten der zum Literaturvergleich herangezogenen Studien wie auch in der vorliegenden Arbeit die eingesetzten mikrobiologischen Testmethoden aus der kulturellen Anzucht von Bakterien, Pilzen und Viren oder dem CMV-p72 early Antigen-Nachweis bestanden (McCubbin et al. 1992, White et al. 1997, Dunagan et al. 1997, Glazer et al. 1998, Huaranga et al. 2000, Ben-Ari et al. 2001, Eikenberry et al. 2005). Der Einsatz schneller und hochsensitiver Testmethoden wie der PCR als Routinediagnostik bei Verdacht auf CMV- und andere Infektionen könnte zukünftig die diagnostische Ergiebigkeit der BAL verbessern und eine frühzeitige und zielgerichtete Therapie ermöglichen. So wird auch im Universitätsklinikum Eppendorf in Hamburg seit April 2003 die PCR als Routinediagnostik bei Verdacht auf CMV-Infektion durchgeführt, und der Einfluss dieser Einführung auf die diagnostische Ergiebigkeit der BAL sollte in einer weiteren Studie ermittelt werden. Hohenthal et al. (2005) überprüften bereits bei 99 Patienten mit HSCT und hämatologischen Grunderkrankungen die Auswirkungen neuer

mikrobiologischer Testmethoden auf die diagnostische Ergiebigkeit der BAL. Hierbei wurden zusätzlich zu den herkömmlichen Untersuchungsmethoden die PCR für *P.carinii*, CMV, *Legionella* sp., *Mycobacterium* sp., *Mycoplasma pneumoniae* und *Chlamydia pneumoniae* und der Aspergillus-Antigen Test durchgeführt. Es zeigte sich, dass die ätiologische Abklärung der Lungenepisoden in acht Fällen nur durch die neuen Testmethoden möglich war. Die diagnostische Ausbeute der BAL konnte dadurch auf 36% angehoben werden. Die PCR für *P.carinii* war in 21 der 24 Patienten mit *P.carinii*-Pneumonie positiv, wobei vier Fälle nur durch die PCR nachgewiesen werden konnten. Der Aspergillus-Antigen Test fiel bei sieben der neun Patienten mit pulmonaler Aspergillose positiv aus und war in drei Fällen der einzige Hinweis auf die Aspergilluspneumonie. Die PCR für CMV war bei 18 Patienten positiv, aber nur in vier Fällen lag eine gesicherte CMV-Pneumonie vor, und nur in einem Fall war der Nachweis der CMV-Pneumonie allein durch die PCR möglich.

Der mediane Zeitabstand zwischen klinisch bzw. radiologisch dokumentiertem Beginn der Lungenkomplikation und der ersten nach Stammzelltransplantation durchgeführten BAL betrug einen Tag (Range 0-52 Tage). Damit war der Zeitabstand kürzer als der in den Studien von von Eiff et al. (1995a, Median 6, Range 1-25 Tage), Murray et al. (2001, Median 7, Range 0-35 Tage) und Hohenthal et al. (2005, Median 11, Range 1-64 Tage) beschriebene Zeitabstand. Es sollte erwähnt werden, dass bei 52% der Patienten, die BAL entweder noch am gleichen Tag oder einen Tag später durchgeführt wurde. Dies scheint von Bedeutung zu sein, da der Zeitabstand sowohl Auswirkungen auf die diagnostische Ergiebigkeit der BAL als auch auf die Überlebensrate der Patienten haben kann. So zeigten Hohenthal et al. (2005), dass bei Patienten, bei denen die BAL innerhalb von sieben Tagen nach Beginn der Lungenepisode durchgeführt wurde, die diagnostische Ergiebigkeit besser war als bei solchen, die erst später eine BAL bekamen (44% versus 31%). Von Eiff et al. (1995a) berichteten, dass Patienten, die im Verlauf der pulmonalen Episode frühzeitig eine BAL erhielten, eine bessere Prognose bezüglich des Überlebens hatten als solche, bei denen die BAL erst spät im Verlauf der Lungenepisode durchgeführt wurde.

77% der Patienten waren zum Zeitpunkt der ersten BAL bereits antimikrobiell vorbehandelt. In anderen Studien lag der Anteil der vorbehandelten Patienten mit 93%-96% etwas höher (McCubbin et al. 1992, von Eiff et al. 1995a, Dunagan et al. 1997). Der niedrigere Anteil in der vorliegenden Arbeit könnte darauf zurückzuführen sein,

dass bei den meisten Patienten sehr frühzeitig eine BAL durchgeführt wurde. Erwartungsgemäß hatten Patienten, bei denen die BAL ohne antimikrobielle Therapie durchgeführt wurde, signifikant häufiger ein positives Ergebnis als Patienten, die zum Zeitpunkt der BAL unter antimikrobieller Behandlung standen. Auch Cordonnier et al. (1994) berichteten über eine Abnahme positiver Bakterienkulturen bei Antibiotika-Gabe vor der BAL. Von Eiff et al. (1995a) beobachteten eine niedrige diagnostische Ergiebigkeit der BAL bezüglich des Nachweises bakterieller Pneumonien und führten dies auf die breidbandantibiotische mehrtätige Vorbehandlung der Patienten zurück.

Die erste nach Stammzelltransplantation durchgeführte BAL erbrachte in 41% eine positive Diagnose. Dabei wurden 89% der positiven BAL-Ergebnisse durch Infektionen verursacht. Pilze, vor allem *Aspergillus species* und *Candida species*, waren mit 75% die am häufigsten in der BAL nachgewiesenen Erreger. Diese Ergebnisse sind mit einer Studie von Glazer et al. (1998) vergleichbar, in der 78% der durch die BAL gestellten Diagnosen infektiöser Genese waren und Pilze die häufigsten in der BAL isolierten Erreger darstellten. Verschiedene Studien wiesen auf die geringe Sensitivität der BAL bezüglich der Diagnose von *Aspergillus*pneumonien hin. Dabei schwanken die Angaben zur Sensitivität zwischen 38-59% (Levy et al. 1992, von Eiff et al. 1995a, von Eiff et al. 1995b, Jantunen et al. 2000, Soubani und Qureshi 2002) bei allerdings hoher Spezifität (Levy et al. 1992, von Eiff et al. 1995a, von Eiff et al. 1995b). Von Bedeutung scheinen in dieser Hinsicht die Ergebnisse von Hohenthal et al. (2005). Hohenthal et al. (2005) berichteten über eine Sensitivität der BAL bei pulmonalen *Aspergillus*infektionen von 82%, wenn neben den herkömmlichen mikroskopischen und kulturellen Untersuchungsmethoden zusätzlich noch der *Aspergillus*-Antigen Test durchgeführt wurde. *Candida species* werden häufig in der BAL-Kultur nachgewiesen. In den meisten Fällen handelt es sich aber lediglich um eine Verschleppung der Keime aus dem Oropharynx, und der Nachweis hat ätiologisch wenig Bedeutung (Cordonnier et al. 1994, von Eiff et al. 1995a, von Eiff et al. 1995b). Auch in der vorliegenden Arbeit war ein *Candida*nachweis in der BAL-Kultur nicht in jedem Fall von klinischer Relevanz. Die häufigsten kulturell nachgewiesenen Kontaminationskeime in der BAL waren allerdings Koagulase-negative Staphylokokken. Dies bestätigt die Ergebnisse der Studie von von Eiff et al. (1995a), in der Koagulase-negative Staphylokokken, vergrünende Streptokokken und Hefen oft bronchoskopisch nachgewiesen wurden, ohne dass der Nachweis ätiologisch eine Bedeutung hatte.

Nur in einer BAL wurde *P.carinii* nachgewiesen. Dieser Patient wurde zum Zeitpunkt der Diagnosestellung aufgrund einer chronischen GvHD immunsuppressiv behandelt. Als *P.carinii*-Prophylaxe erhielt er monatliche Pentamidine-Inhalationen. Dies ist mit den Ergebnissen anderer Autoren vergleichbar, die eine starke Abnahme der Inzidenz der *P.carinii*-Pneumonie seit Einführung der Prophylaxe mit Trimethoprim-Sulfamethoxazol verzeichneten (McCubbin et al. 1992, Glazer et al. 1998, Huaranga et al. 2000, Chen et al. 2003). Ein Auftreten der *P.carinii*-Pneumonie wird vor allem bei Unterbrechung der Prophylaxe beobachtet (McCubbin et al. 1992, Chen et al. 2003). *P.carinii*-Pneumonien können in der BAL mit hoher Sensitivität und Spezifität nachgewiesen werden (von Eiff et al. 1990, von Eiff et al. 1995a, Huaranga et al. 2000).

Es sollte erwähnt werden, dass bei einem Patienten mit negativer BAL in einer fünf Tage später durchgeführten Autopsie eine generalisierte Toxoplasma-Infektion mit Befall von Myokard, Lunge, Knochenmark und Gehirn diagnostiziert wurde. Dabei muss berücksichtigt werden, dass klinisch aufgrund einer globalen respiratorischen Insuffizienz der Verdacht auf eine CMV- oder Aspergilluspneumonie bestand. Ein spezifisches diagnostisches Screening der BAL-Flüssigkeit (Färbung nach Giemsa, PCR) auf *Toxoplasma gondii* erfolgte deshalb nicht. Klinisch bestand bei diesem Patienten neben der pulmonalen Symptomatik auch eine cerebrale Symptomatik mit seit längerem bestehenden Kopfschmerzen, einem unklaren deliranten Syndrom und einem generalisierten Krampfanfall. Dieser Patient wies prätransplantär einen IgG-positiven Toxoplasma-Serostatus auf. Eine Toxoplasma-Infektion ist eine seltene, aber mit einer hohen Mortalität einhergehende Komplikation nach Stammzelltransplantation. Meist tritt sie bei Patienten mit prätransplantär positivem Toxoplasma-Serostatus auf. Zentrales Nervensystem, Lunge und Herz sind die am häufigsten befallenen Organe. Die Infektion kann disseminiert, aber auch cerebral oder pulmonal isoliert auftreten (Mele et al. 2002). Die Diagnose ist aufgrund der unspezifischen Symptome oft schwierig zu stellen, und disseminierte Infektionen werden häufig erst in der Autopsie diagnostiziert. Allerdings sollte bei stammzelltransplantierten Patienten mit positivem Toxoplasma-Serostatus beim Auftreten von neurologischen oder pulmonalen Symptomen oder bei unklarem Fieber an eine Toxoplasma-Infektion gedacht werden und entsprechende Diagnostik und Therapie eingeleitet werden (Mele et al. 2002).

Diffuse alveoläre Hämorrhagie war die häufigste nicht-infektiöse Lungenkomplikation, die durch die BAL diagnostiziert wurde. Nur bei einem Patienten mit negativer BAL

wurde erst in einer fünf Tage später folgenden Autopsie die Diagnose einer alveolären Hämorrhagie und bakteriellen Pneumonie gestellt. Dies ist mit den Ergebnissen der Studien von Glazer et al. (1998) und Huaranga et al. (2000) vergleichbar. In der Studie von Huaranga et al. (2000) konnte die DAH mit hoher Sensitivität (88%) diagnostiziert werden. Zu anderen Ergebnissen kamen Augustí et al. (1995) in einer durchgeführten Autopsiestudie. Hier zeigte sich, dass von acht Patienten mit autoptisch gesicherter DAH nur vier in der vorher durchgeführten BAL eine blutige Lavageflüssigkeit hatten. Im Gegensatz dazu hatten aber sieben von dreizehn Patienten, die keine DAH in der Autopsie aufwiesen, eine blutige Lavage. Verschiedene Studien wiesen auf die eingeschränkte Aussagekraft der BAL-Diagnostik bezüglich nicht-infektiöser Lungenkomplikationen wie IPS, BOOP, Lungentoxizität oder pulmonaler Tumordinfiltrate hin (Campbell et al. 1993, von Eiff et al. 1995a, White et al. 1997, Glazer et al. 1998, Huaranga et al. 2000). Dies zeigte sich auch in der vorliegenden Arbeit. So wurden bei einem Patienten mit negativer BAL in einer fünf Tage später durchgeführten Autopsie Lungeninfiltrate eines EBV-assoziierten sekundären Non-Hodgkin-Lymphoms diagnostiziert.

Eine Aussage zur Sensitivität und Spezifität der BAL wurde aus folgenden Gründen in der vorliegenden Arbeit nicht vorgenommen:

- Eine offene Lungenbiopsie wurde bei keinem und eine transbronchiale Biopsie nur bei einem der 44 Patienten durchgeführt. Ein Vergleich der BAL-Ergebnisse mit bioptisch gewonnenen Ergebnissen war deshalb nicht möglich.
- Nur 15 der 44 Patienten mit BAL hatten eine Autopsie. Der zeitliche Abstand zwischen BAL und Autopsie betrug durchschnittlich 19 Tage (Range 3-60 Tage), so dass ein Vergleich der BAL- und Autopsieergebnisse in einigen Fällen nicht mehr sinnvoll erschien.

Auch McCubbin et al. (1992) und Levy et al. (1992) wiesen auf die Problematik des Zeitabstandes zwischen BAL und nachfolgender Autopsie hin. So muss bei einem längeren Zeitabstand berücksichtigt werden, dass sich die pulmonale Episode auch erst nach der BAL entwickelt haben kann. Levy et al. (1992) zeigten in einer Studie, dass sich die Sensitivität der BAL-Zytologie und BAL-Kultur für *Aspergillus species* verbesserte, wenn nur die innerhalb von zehn Tagen nach der BAL durchgeführten Autopsieergebnisse berücksichtigt wurden.

5.3 Auswirkungen der BAL

Bei 36% der Patienten wurde aufgrund des Ergebnisses der ersten BAL die Therapie modifiziert, bei 23% wurde eine bereits begonnene Therapie bestätigt. Ein signifikanter Einfluss auf die Überlebenszeit der Patienten konnte dadurch aber nicht festgestellt werden. So hatten Patienten mit Therapiemodifikation oder mit Therapiebestätigung keinen Überlebensvorteil gegenüber solchen ohne Therapiemodifikation oder ohne Therapiebestätigung. Auch Patienten mit positivem BAL-Ergebnis unterschieden sich im Vergleich zu Patienten mit negativem BAL-Ergebnis hinsichtlich der Überlebenswahrscheinlichkeit nicht. Bei alleiniger Betrachtung der Patienten mit Pilzpneumonien zeigte sich, dass Patienten, die aufgrund der BAL eine Therapiemodifikation erhielten, eine signifikant bessere Überlebenswahrscheinlichkeit aufwiesen als solche ohne Therapiemodifikation. Allerdings lässt die kleine Fallzahl von nur vier Patienten mit Pilzpneumonien, bei denen die Therapie nicht modifiziert wurde, keine abschließende Wertung zu.

Vergleichbare Ergebnisse zeigten sich in sechs anderen Studien. Campbell et al. (1993) berichteten über eine Therapiemodifikation aufgrund der BAL in 63% der Fälle, White et al. (1997) in 25% der Fälle und Murray et al. (2001) in 28% der Fälle. In keiner dieser Studien konnte dadurch ein positiver Einfluss auf die Überlebenszeit nachgewiesen werden. Weiterhin zeigte sich in den Untersuchungen von McCubbin et al. (1992), Dunagan et al. (1997), White et al. (1997), Murray et al. (2001) und Eikenberry et al. (2005), dass Patienten mit positivem BAL-Ergebnis keinen Überlebensvorteil gegenüber solchen mit negativem BAL-Ergebnis hatten. Im starken Gegensatz dazu stehen die Ergebnisse von von Eiff et al. (1995a). Von Eiff und Kollegen (1995a) konnten nachweisen, dass eine aufgrund des Ergebnisses der Bronchoskopie bestätigte oder modifizierte Therapie einen signifikanten Einfluss auf das Überleben der Patienten hatte. So wiesen Patienten mit Therapiebestätigung die höchste Überlebensrate und solche mit negativer Bronchoskopie die niedrigste Überlebensrate auf.

Verschiedene Gründe können zur Erklärung der schlechten Ergebnisse der vorliegenden Arbeit herangezogen werden. Zum einen traten größtenteils Pilzpneumonien auf, die mit einer hohen Mortalität verbunden waren. Zum anderen kamen neue Antimykotika wie Voriconazol und Caspofungin nur bei wenigen Patienten im Rahmen von Studien zum Einsatz. Weiterhin wurden zur Erregerdiagnostik in der BAL nur die

herkömmlichen Untersuchungsmethoden angewandt. So könnte der Einsatz schneller und sensitiver Testmethoden, die eine frühere Erregerisolierung in der BAL ermöglichen und dadurch eine vorzeitige Therapiemodifikation gestatten, möglicherweise auch zu einem Überlebensvorteil führen. Von Eiff et al. (1995b) zeigten in einer Studie, dass sich die Überlebensrate der Patienten mit Pilzpneumonien zwischen 1990 und 1992 im Vergleich zu den Jahren zwischen 1986 und 1989 verbessert hatte und sich in diesen Jahren auch der Zeitabstand zwischen Beginn der Pneumonie und antifungaler i.v.-Therapie im Vergleich zu den Vorjahren signifikant verkürzt hatte. Weiterhin muss die Anwendung neuer Antimykotika zur Pilzprophylaxe und Pilztherapie berücksichtigt werden. Neue Antimykotika kommen seit 2004 im Knochenmarktransplantationszentrum in Hamburg regelmäßig zum Einsatz. So wird seit 2004 die Pilzprophylaxe bei allogenen stammzelltransplantierten Patienten, die eine Standardkonditionierung erhalten, mit liposomalem Amphotericin B (AmBisome®) und bei dosis- oder toxizitätsreduzierter Konditionierung mit Voriconazol (VFend®) durchgeführt. In beiden Fällen erfolgt bei empirischer oder therapeutischer Indikation die Umstellung auf Caspofungin (Cancidas®).

Einige Studien konnten in dieser Hinsicht schon positive Resultate verzeichnen. So zeigten Walsh et al. (2004) in einer prospektiv randomisierten Studie mit Caspofungin im Vergleich zu liposomalem Amphotericin B für die empirische antifungale Therapie bei Patienten mit persistierendem Fieber und Neutropenie, dass Caspofungin ebenso wirksam und deutlich besser verträglich war als liposomales Amphotericin B. Weiterhin führte Caspofungin bei Patienten mit einer Intoleranz gegen andere aspergilluswirksame Antimykotika oder mit einer unter laufender antimykotischer Behandlung progredienten Aspergillose in 45% der Fälle zu einer partiellen oder vollständigen Rückbildung der Infektionszeichen (Maertens et al. 2004). Trenchel et al. (2005) berichteten, dass eine Sekundärtherapie mit Caspofungin bei allogenen stammzelltransplantierten Patienten mit Fieber unklarer Genese oder invasiver Pilzinfektion in jeweils 94% und 53% der Fälle zu einer kompletten oder partiellen Rückbildung führte.

In einer Studie von Denning et al. (2002) konnte Voriconazol bei 48% von 116 Patienten mit invasiver Aspergillose, die zum Teil mit anderen Antimykotika erfolglos vorbehandelt waren, wirksam eingesetzt werden. Eine von Herbrecht et al. (2002) publizierte Studie zum randomisierten Vergleich von konventionellem Amphotericin B versus Voriconazol in der Primärtherapie invasiver Aspergilloser zeigte ein signifikant

höheres Ansprechen und eine signifikant höhere Überlebensrate unter Voriconazol. Dabei traten schwere Nebenwirkungen unter Voriconazol deutlich weniger auf. Allerdings wurden bei 45% der Patienten mit Voriconazol-Therapie vorübergehende Sehstörungen beobachtet.

Einige Autoren berichteten auch über eine erfolgreiche Anwendung antifungaler Kombinationstherapien mit Caspofungin und liposomalem Amphotericin B (Aliff et al. 2003, Kontoyiannis et al. 2003) oder Caspofungin und Voriconazol (Marr et al. 2004) bei Patienten mit invasiver Aspergillose, die eine Intoleranz oder Therapieresistenz gegen andere Antimykotika zeigten. So war in einer retrospektiv durchgeführten Studie von Marr et al. (2004) eine Kombinationstherapie mit Voriconazol und Caspofungin im Vergleich zu Voriconazol alleine mit einer signifikant höheren 3-Monatsüberlebensrate und einem signifikant reduzierten Mortalitätsrisiko verbunden. Allerdings muss berücksichtigt werden, dass der Stellenwert von antifungalen Kombinationstherapien bisher nicht durch prospektiv randomisierte Studien validiert ist. Diese sind aufgrund der mit Kombinationstherapien verbundenen hohen Kosten und zur Evaluierung möglicher toxischer Neben- und Wechselwirkungen zwingend erforderlich (Marr et al. 2004).

Abschließend kann noch vermerkt werden, dass neue Antimykotika wie Caspofungin und Voriconazol auch zur Sekundärprophylaxe bei Patienten mit invasiven Pilzinfektionen in der Vorgeschichte und nachfolgender Stammzelltransplantation geeignet scheinen (Cordonnier et al. 2004, Stute et al. article submitted). So zeigte sich in einer, bisher allerdings noch nicht veröffentlichten, im UKE durchgeführten prospektiven Studie mit Caspofungin für die antifungale Sekundärprophylaxe bei Patienten mit früherer invasiver Pilzinfektion und nachfolgender allogener Stammzelltransplantation, dass 88% der Patienten, die zum Zeitpunkt der Transplantation eine teilweise oder komplette Remission der Pilzinfektion hatten, keine erneute Pilzinfektion entwickelten, und 83% der Patienten mit florider Infektion eine partielle oder vollständige Rückbildung der Pilzinfektion aufwiesen (Stute et al. article submitted).

5.4 Bedeutung dieser Studie

Die Ergebnisse der vorliegenden Studie demonstrieren, dass Lungenkomplikationen wesentlich zur Morbidität und Mortalität nach allogener Fremdspendertransplantation beitragen. Patienten mit Lungenkomplikationen hatten ein signifikant erhöhtes Risiko zu versterben (RR: 6.8, KI: 3.5-13.34, $p = .000$). Zur Verbesserung des Gesamterfolges nach allogener Fremdspendertransplantation ist daher die Prävention von Lungenkomplikationen unbedingt erforderlich. In dieser Hinsicht scheint von Bedeutung zu sein, dass das Erreichen eines absoluten Lymphozytenwertes $\geq 500/\mu\text{l}$ 30 Tage nach allogener Fremdspendertransplantation im Vergleich zu einem Nichterreichen dieses Wertes mit einem signifikant niedrigeren Auftreten von Lungenkomplikationen verbunden war. So könnte der absolute Lymphozytenwert 30 Tage nach Stammzelltransplantation dazu beitragen, Hochrisikopatienten für die Entwicklung von Lungenkomplikationen zu identifizieren. Durch enge klinische und diagnostische Überwachung dieser Patienten wären eine frühzeitige Diagnose der Lungenkomplikationen und eine nachfolgende zielgerichtete Intervention möglich. Weiterhin wäre es möglich, dass Maßnahmen, die die immunologische Rekonstitution beeinflussen, zur Prävention von Lungenkomplikationen beitragen. Mögliche Maßnahmen könnten die Reduzierung der immunsuppressiven Therapie, die prophylaktische Gabe von Lymphozyteninfusionen oder die Therapie einer eventuell vorhandenen CMV-Reaktivierung beinhalten. Dabei muss allerdings berücksichtigt werden, dass die Gabe von Lymphozyteninfusionen oder eine Reduzierung der immunsuppressiven Therapie eine schwere GvHD zur Folge haben kann (Powles et al. 1998, Kim et al. 2004).

Des Weiteren zeigten die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit, dass die BAL vor allem zur ätiologischen Sicherung infektiöser Lungenkomplikationen beitrug, wobei Pilzpneumonien häufig auftraten und mit einer hohen Mortalität einhergingen. Insgesamt war die diagnostische Ergiebigkeit der BAL zufrieden stellend, die Auswirkungen auf die Therapie und die Überlebenszeit der Patienten aber enttäuschend. Dies scheint darauf hinzudeuten, dass diagnostische Nachweismethoden erforderlich sind, die eine schnellere und erregerspezifischere Diagnose und eine dadurch bedingte frühzeitigere Therapie ermöglichen. Besondere Aufmerksamkeit sollte der Diagnose, der Prophylaxe und der Therapie von Pilzpneumonien zukommen. Neue sensitive Testmethoden wie die PCR und der Aspergillus-Antigen Test sowie neue Antimykotika

zur Pilzprophylaxe und Pilztherapie scheinen bereits einen positiven Beitrag zu leisten (Herbrecht et al. 2002, Cordonnier et al. 2004, Maertens et al. 2004, Marr et al. 2004, Walsh et al. 2004, Hohenthal et al. 2005, Trenchel et al. 2005). Zur Validierung ihres Stellenwertes bedarf es weiterer prospektiver Studien.

6 Zusammenfassung

Ziel dieser Arbeit war es, aufgetretene Lungenkomplikationen bei allogenen fremdspendertransplantierten Patienten der Hamburger Einrichtung für Knochenmarktransplantation zu untersuchen, Risikofaktoren für die Entwicklung von Lungenkomplikationen zu identifizieren und die diagnostische Ergiebigkeit der bronchoalveolären Lavage (BAL) und deren Auswirkungen auf die Therapie und die Überlebenszeit der Patienten zu überprüfen.

Dafür wurden die Daten von 111 Patienten mit allogener Fremdspendertransplantation zwischen Januar 1998 bis Dezember 2001 retrospektiv ausgewertet. Zur Identifizierung von Risikofaktoren wurden die Patienten in zwei Gruppen aufgeteilt: Eine Patientengruppe mit und eine ohne Lungenkomplikationen. 53 (48%) der 111 Patienten entwickelten Lungenkomplikationen, 44 davon erhielten eine BAL.

Pulmonale Komplikationen traten bei 48% der Patienten auf und waren hauptsächlich infektiöser Genese. Pilzpneumonien stellten die häufigste Ursache infektiöser Lungenkomplikationen dar. Die Mortalität in der Gruppe mit Lungenkomplikationen betrug 85% im Vergleich zu 26% in der Gruppe ohne Lungenkomplikationen ($p = .000$). Patienten mit Lungenkomplikationen hatten ein signifikant erhöhtes Risiko zu versterben (RR: 6.8, KI: 3.5-13.34, $p = .000$). Die Wahrscheinlichkeit pulmonale Komplikationen zu entwickeln war für Patienten, die einen absoluten Lymphozytenwert $\geq 500/\mu\text{l}$ 30 Tage nach allogener Fremdspendertransplantation erreicht hatten, signifikant niedriger als für Patienten, die den Wert nicht erreicht hatten ($p = .001$). Ebenso hatten Empfänger mit weiblichem Geschlecht eine signifikant niedrigere Wahrscheinlichkeit Lungenkomplikationen zu entwickeln als Empfänger mit männlichem Geschlecht ($p = .044$). Die diagnostische Ergiebigkeit der ersten nach Stammzelltransplantation durchgeführten BAL betrug 41%. 89% der positiven BAL-Ergebnisse wurden durch Infektionen verursacht. Aspergillus und Candida species waren die am häufigsten in der BAL nachgewiesenen Erreger. 36% der Patienten erhielten aufgrund des Ergebnisses der ersten BAL eine Therapiemodifikation, bei 23% wurde eine bereits begonnene Therapie bestätigt. Patienten mit Therapiemodifikation oder mit Therapiebestätigung hatten keinen Überlebensvorteil gegenüber solchen ohne Therapiemodifikation oder ohne Therapiebestätigung. Auch Patienten mit positivem

BAL-Ergebnis unterschieden sich im Vergleich zu Patienten mit negativem BAL-Ergebnis hinsichtlich der Überlebenswahrscheinlichkeit nicht.

Die Ergebnisse zeigen, dass Lungenkomplikationen wesentlich zur Morbidität und Mortalität nach allogener Fremdspondertransplantation beitragen. Der absolute Lymphozytenwert 30 Tage nach Stammzelltransplantation scheint ein nützliches und einfaches Hilfsmittel zu sein, um Hochrisikopatienten für die Entwicklung von Lungenkomplikationen zu identifizieren. Die diagnostische Ergiebigkeit der BAL war zufrieden stellend, wobei die BAL ein geeignetes Verfahren in der Diagnostik pulmonaler Infektionen darstellte. Die Auswirkungen der BAL auf die Therapie und die Überlebenszeit der Patienten waren enttäuschend. Zukünftig könnte der Einsatz schneller und sensitiver Testmethoden die diagnostische Ergiebigkeit der BAL verbessern und durch eine dadurch bedingte frühzeitige zielgerichtete Therapie möglicherweise auch zu einem Überlebensvorteil der Patienten führen.

7 Anhang

7.1 Literaturverzeichnis

Abid SH, Malhotra V and Perry MC (2001) Radiation-induced and chemotherapy-induced pulmonary injury. *Curr Opin Oncol* 13 (4): 242-248.

Afessa B, Tefferi A, Hoagland HC, Letendre L and Peters SG (1992) Outcome of recipients of bone marrow transplants who require intensive-care unit support. *Mayo Clin Proc* 67 (2): 117-122.

Afessa B, Litzow MR and Tefferi A (2001) Bronchiolitis obliterans and other late onset non-infectious pulmonary complications in hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 28: 425-434.

Afessa B, Tefferi A, Litzow MR, Krowka MJ, Wylam ME and Peters SG (2002) Diffuse alveolar hemorrhage in hematopoietic stem cell transplant recipients. *AJRCCM* 166 (5): 641-645.

Ascioglu S, Rex JH, de Pauw B, Bennett JE, Bille J, Crokaert F, Denning DW, Donnelly JP, Edwards JE, Erjavec Z, Fiere D, Lortholary O, Maertens J, Meis JF, Patterson TF, Ritter J, Selleslag D, Shah PM, Stevens DA and Walsh TJ (2002) Defining opportunistic invasive fungal infections in immunocompromised patients with cancer and hematopoietic stem cell transplants: An international consensus. *CID* 34: 7-14.

Akasheh MS, Freytes CO and Vesole DH (2000) Melphalan-associated pulmonary toxicity following high-dose therapy with autologous hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 26(10): 1107-1109.

Alangaden GJ, Wahiduzzaman M, Chandrasekar PH and Bone Marrow Transplant Group (2002) Aspergillosis: The most common community-acquired pneumonia with gram-negative Bacilli as copathogens in stem cell transplant recipients with graft-versus-host disease. *Clin Infect Dis* 35(6): 659-664.

Aliff TB, Maslak PG, Jurcic JG, Heaney ML, Cathcart KN, Sepkowitz KA and Weiss MA (2003) Refractory aspergillus pneumonia in patients with acute leukemia:

successful therapy with combination caspofungin and liposomal amphotericin. *Cancer* 97: 1025-1032.

Augustí C, Ramirez J, Picado C, Xaubet A, Carreras E, Ballester E, Torres A, Battocchia C and Rodriguez-Roisin R (1995) Diffuse alveolar hemorrhage in allogeneic bone marrow transplantation. A postmortem study. *Am J Respir Crit Care Med* 151: 1006-1010.

Ben-Ari J, Yaniv I, Nahum E, Stein J, Samra Z and Schonfeld T (2001) Yield of bronchoalveolar lavage in ventilated and non-ventilated children after bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 27: 191-194.

Bender JG, Unverzagt KL, Walker DE, Lee W, Van Epps DE, Smith DH, Stewart CC and To LB (1991) Identification and comparison of CD 34-positive cells and their subpopulations from normal peripheral blood and bone marrow using multicolor flow cytometry. *Blood* 77: 2591-2596.

Bhalla KS, Wilczynski SW, Abushamaa AM, Petros WP, McDonald CS, Loftis JS, Chao NJ, Vredenburgh JJ and Folz RJ (2000) Pulmonary toxicity of induction chemotherapy prior to standard or high-dose chemotherapy with autologous hematopoietic support. *Am J Respir Crit Care Med.* 161(1): 17-25.

Boeckh M, Leisenring W, Riddell SR, Bowden RA, Huang ML, Myerson D, Stevens-Ayers T, Flowers ME, Cunningham T and Corey L (2003) Late cytomegalovirus disease and mortality in recipients of allogeneic hematopoietic stem cell transplants: importance of viral load and T-cell immunity. *Blood* 101 (2): 407-14.

Böhme A, Karthaus M, Einsele H, Ruhnke M, Südhoff T, Buchheidt D, Enzensberger R, Szelényi H, Glasmacher A, Just-Nübling G und Gumbel H (1999) Diagnostik systemischer Pilzinfektionen in der Hämatologie. *Dtsch Med Wochenschr* 124: 24-30.

Böhme A, Ruhnke M, Karthaus M, Einsele H, Guth S, Heußel G, Heußel CP, Junghanss C, Kern WV, Kubin T, Sezer O, Silling G, Südhoff T, Szelényi H und Ullmann AJ (2001) Therapie von Pilzinfektionen in der Hämatologie und Onkologie. *Dtsch Med Wochenschr* 126: 1440-1447.

Brenner KP und Kuntz P (1989) Das Untersuchungsmaterial. In: Mersch-Sundermann V (Hrsg) Medizinische Mikrobiologie für MTA. Thieme, Stuttgart New York, p 121-132.

Burns WH (1996) Virus infections complicating bone marrow transplantation. In: Burt RK, Deeg HJ, Lothian ST and Santos GW (eds) On call in bone marrow transplantation, Chapman & Hall, New York, p 469-476.

Burt RK and Walsh T (1996) Infection prophylaxis in bone marrow transplant recipients – myths, legends and microbes. In: Burt RK, Deeg HJ, Lothian ST and Santos GW (eds) On call in bone marrow transplantation, Chapman & Hall, New York, p 438-451.

Burt RK and Wilson WH (1996) Conditioning (preparative) regimens. In: Burt RK, Deeg HJ, Lothian ST and Santos GW (eds) On call in bone marrow transplantation, Chapman & Hall, New York, p 94-108.

Campbell JH, Blessing N, Burnett AK and Stevenson RD (1993) Investigation and management of pulmonary infiltrates following bone marrow transplantation: an eight year review. *Thorax* 48 (12): 1248-1251.

Cathomas G, Morris P, Pekle K, Cunningham I and Emanuel D (1993) Rapid diagnosis of cytomegalovirus pneumonia in marrow transplant recipients by bronchoalveolar lavage using the polymerase chain reaction, virus culture and the direct immunostaining of alveolar cells. *Blood* 81 (7): 1909-1914.

Chakrabarti S, Brown J, Guttridge M, Pamphilon DH, Lankester A and Marks DI (2003) Early lymphocyte recovery is an important determinant of outcome following allogeneic transplantation with CD34+ selected graft and limited T-cell addback. *Bone Marrow Transplant* 32 (1): 23-30.

Chao NJ, Duncan ST, Long GD, Horning SJ and Blume KG (1991) Corticosteroid therapy for diffuse alveolar hemorrhage in autologous bone marrow transplant recipients. *Ann Intern Med.* 114: 145-146.

Chao NJ (1996) Graft-versus-host-disease. In: Burt RK, Deeg HJ, Lothian ST and Santos GW (eds) *On call in bone marrow transplantation*, Chapman & Hall, New York, p 478-497.

Chen C-S, Boeckh M, Seidel K, Clark JG, Kansu E, Madtes DK, Wagner JL, Witherspoon RP, Anasetti C, Appelbaum FR, Bensinger WI, Deeg HJ, Martin PJ, Sanders JE, Storb R, Storek J, Wade J, Siadak M, Flowers MED and Sullivan KM (2003) Infections post transplant. Incidence, risk factors, and mortality from pneumonia developing late after hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 32: 515-522.

Clark JG, Crawford SW, Madtes DK and Sullivan KM (1989) Obstructive lung disease after allogeneic marrow transplantation: clinical presentation and course. *Annals of Internal Medicine* 111: 368-376.

Clark JG, Hansen JA, Hertz MI, Parkman R, Jensen L, Peavy HH (1993) NHLBI Workshop Summary. Idiopathic pneumonia syndrome after bone marrow transplantation. *Am Rev Respir Dis* 147: 1601-1606.

Cooke KR, Hill GR, Gerbitz A, Kobzik L, Martin TR, Crawford JM, Brewer JP and Ferrara JL (2000) Tumor necrosis factor- α neutralization reduces lung injury after experimental allogeneic bone marrow transplantation. *Transplantation* 70 (2): 272-279.

Cordonnier C, Bernaudin JF, Fleury J, Feuilhade M, Haioun C, Payen D, Huet Y, Atassi K and Vernant JP (1985) Diagnostic yield of bronchoalveolar lavage in pneumonitis occurring after allogeneic bone marrow transplantation. *Am Rev Respir Dis* 132: 1118-1123.

Cordonnier C, Bernaudin JF, Bierling P, Huet Y and Vernant JP (1986) Pulmonary complications occurring after allogeneic bone marrow transplantation. A study of 130 consecutive transplanted patients. *Cancer* 58 (5): 1047-1054.

Cordonnier C, Escudier E, Verra F, Brochard L, Bernaudin JF and Fleury-Feith J (1994) Bronchoalveolar lavage during neutropenic episodes: diagnostic yield and cellular pattern. *Eur Respir J* 7: 114-120.

Cordonnier C, Maury S, Pautas C, Bastie JN, Chehata S, Castaigne S, Kuentz M, Bretagne S and Ribaud P (2004) Secondary antifungal prophylaxis with voriconazol to adhere to scheduled treatment in leukemic patients and stem cell transplant recipients. *Bone Marrow Transplant* 33: 943-948.

Costabel U, Barth J, Bauer KH, Dierkesmann R, König G, Konietzko N, Loddenkemper R, Loos U, Matthys H, Petermann W, Rust M, Stepling H and Worth H (1988) Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Tuberkulose: Empfehlungen zur diagnostischen bronchoalveolären Lavage. *Prax. Klin. Pneumol.* 42: 119-122.

Crawford SW, Hackman RC and Clark JG (1988) Open lung biopsy diagnosis of diffuse pulmonary infiltrates after marrow transplantation. *Chest* 94: 949-953.

Crawford SW and Hackman RC (1993) Clinical course of idiopathic pneumonia after bone marrow transplantation. *Am Rev Respir Dis* 147: 1393-1400.

Crawford SW, Longton G and Storb R (1993) Acute graft-versus-host disease and the risks for idiopathic pneumonia after marrow transplantation for severe aplastic anemia. *Bone Marrow Transplant.* 12 (3): 225-231.

Crawford SW and Clark JG (1993) Bronchiolitis associated with bone marrow transplantation. *Clin Chest Med* 14 (4): 741-749.

Denning DW, Ribaud P, Milpied N, Caillot D, Herbrecht R, Thiel E, Haas A, Ruhnke M and Lode H (2002) Efficacy and safety of voriconazole in the treatment of acute invasive aspergillosis. *Clin Infect Dis* 34: 563-571.

Dörner K (1998) *Klinische Chemie und Hämatologie*, 3. Auflage. Enke, Stuttgart

Dunagan DP, Baker AM, Hurd DD and Haponik EF (1997) Bronchoscopic evaluation of pulmonary infiltrates following bone marrow transplantation. *Chest* 111: 135-141.

Duncker C, Dohr D, von Harsdorf S, Duyster J, Stefanic M, Martini C, Treiber M, Hertenstein B, Novotny J, Arnold R, Heimpel H, Bergmann L and Bunjes D (2000) Non-infectious lung complications are closely associated with chronic graft-versus-host-disease: a single center study of incidence, risk factors and outcome. *Bone Marrow Transplant* 25: 1263-1268.

Ehninger G (1991) Infektionen der Lunge. In: Heinzmann WR und Ehninger G (Hrsg) Infektionen bei abwehrgeschwächten Patienten. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart, p 59-78.

Eikenberry M, Bartakova H, Defor T, Haddad IY, Ramsay NKC, Blazar BR, Milla CE, Cornfield DN (2005) Natural history of pulmonary complications in children after bone marrow transplantation. *Biology of Blood and Marrow Transplantation* 11:56-64.

Einsele H, Ehninger G, Steidle M, Fischer I, Bihler S, Gerneth F, Vallbracht A, Schmidt H, Waller HD and Muller CA (1993) Lymphocytopenia as an unfavorable prognostic factor in patients with cytomegalovirus infection after bone marrow transplantation. *Blood* 82 (5): 1672-1678.

Ellis ME, Spence D, Bouchama A, Antonius J, Bazarbashi M, Khougeer F, de Vol EB and the Fungal Study Group (1995) Open lung biopsy provides a higher and more specific diagnostic yield compared to broncho-alveolar lavage in immunocompromised patients. *Scand J Infect Dis.* 27: 157-162.

Ewig S, Torres A, Riquelme R, El-Ebiary M, Rovira M, Carreras E, Rano A and Xaubet A (1998) Pulmonary complications in patients with haematological malignancies treated at a respiratory ICU. *Eur Respir J* 12 (1): 116-122.

Faber LM, van Luxemburg-Heijs SA, Willemze R and Falkenburg JH (1992) Generation of leukaemia-reactive cytotoxic T lymphocyte clones from the HLA-identical bone marrow donor of a patient with leukemia. *Exp Med* 176 (5): 1283-1289.

Faber-Langendoen K, Caplan AL and McGlave PB (1993) Survival of adult bone marrow transplant patients receiving mechanical ventilation: a case for restricted use. *Bone Marrow Transplant* 12 (5): 501-507.

Flowers MED and Deeg J (2004) Delayed complications after hematopoietic cell transplantation. In: Blume KG, Forman SJ and Appelbaum FR (eds) *Thomas' hematopoietic cell transplantation*, 3rd ed.p.; cm. Blackwell Publishing Ltd., p 944-961.

Fukuda T, Hackman RC, Guthrie KA, Sandmaier BM, Boeckh M, Maris MB, Maloney DG, Deeg HJ, Martin PJ, Storb RF and Madtes DK (2003) Risks and outcomes of

idiopathic pneumonia syndrome after nonmyeloablative and conventional conditioning regimens for allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Blood* 102 (8): 2777-2785.

Gajewski J and Champlin R (1996) Bone marrow transplantation from alternate donors. In: Burt RK, Deeg HJ, Lothian ST and Santos GW (eds) *On call in bone marrow transplantation*, Chapman & Hall, New York, p 23-28.

Ghalie R, Szidon JP, Thompson L, Nawas YN, Dolce A and Kaizer H (1992) Evaluation of pulmonary complications after bone marrow transplantation: the role of pretransplant pulmonary function tests. *Bone Marrow Transplant.* 10 (4): 359-365.

Glass B, Uharek L, Gassmann W, Focks B, Bolouri H, Loeffler H and Mueller-Ruchholtz W (1992) Graft-versus-leukemia activity after bone marrow transplantation does not require graft-versus-host disease. *Ann Hematol* 64 (6): 255-259.

Glazer M, Breuer R, Berkman N, Lossos IS, Kapelushnik J, Nagler A, Naparstek E, Kramer MR, Lafair J, Engelhard D and Or R (1998) Use of fiberoptic bronchoscopy in bone marrow transplant recipients. *Acta Haematol* 99 (1): 22-26.

Glucksberg H, Storb R, Fefer A, Buckner CD, Neiman PE, Clift RA, Lerner KG and Thomas ED (1974) Clinical manifestations of graft-versus-host disease in human recipients of marrow from HLA-matched sibling donors. *Transplantation* 18: 295-304.

Gratwohl A (1996) Entwicklung der hämatopoetischen Vorläuferzell-Transplantation. In: Bartsch HH, Mertelsmann R (Hrsg.) *Knochenmark- und periphere Stammzelltransplantation*. Karger, Basel Freiburg Paris London New York New Delhi Bangkok Singapore Tokyo Sydney, p 1-7.

Gulbahce HE, Pambuccian SE, Jessurun J, Woodard P, Steiner ME, Manivel C, Hite S, Ramsay NKC and Baker KS (2004) Pulmonary nodular lesions in bone marrow transplant recipients. *Am J Clin Pathol.* 121: 205-210.

Gupta-Burt S and Okunieff PG (1996) Total body irradiation. In: Burt RK, Deeg HJ, Lothian ST and Santos GW (eds) *On call in bone marrow transplantation*, Chapman & Hall, New York, p 109-122.

Habicht JM, Gratwohl A, Tamm M, Drewe J, Proske M and Stulz P (1997) Diagnostic and therapeutic thoracic surgery in leukaemia and severe aplastic anemia. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 113: 982-988.

Hayes-Jordan A, Benaim E, Richardson S, Joglar J, Srivastava DK, Bowman L and Shochat SJ (2002) Open lung biopsy in pediatric bone marrow transplant patients. *J Pediatr Surg* 37: 446-452.

Hebart H und Einsele H (1996) Infektiöse Komplikationen nach autologer und allogener Stammzelltransplantation. In: Bartsch HH, Mertelsmann R (Hrsg) Knochenmark- und periphere Stammzelltransplantation. Karger, Basel Freiburg Paris London New York New Delhi Bangkok Singapore Tokyo Sydney, p 16-24.

Heggen J, West C, Olson E, Olson T, Teague G, Fortenberry J and Yeager AM (2002) Diffuse alveolar hemorrhage in pediatric hematopoietic cell transplant patients. *Pediatrics* 109 (5): 965-971.

Herbrecht R, Denning DW, Patterson TF, Bennett JE, Greene RE, Oestmann JW, Kern WV, Marr KA, Ribaud P, Lortholary O, Sylvester R, Rubin RH, Wingard JR, Stark P, Durand C, Caillot D, Thiel E, Chandrasekar PH, Hodges MR, Schlamm HT, Troke PF, DePauw B; Invasive Fungal Infections Group of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer and Global Aspergillus Study Group (2002) Voriconazole versus amphotericin B for primary therapy of invasive aspergillosis. *N Engl J Med* 347: 408-415.

Hildebrandt GC, Corrion LA, Olkiewicz KM, Lu B, Lowler K, Duffner UA, Moore BB, Kuziel WA, Liu C and Cooke KR (2004a) Blockade of CXCR3 receptor:ligand interactions reduces leukocyte recruitment to the lung and the severity of experimental idiopathic pneumonia syndrome. *J Immunolog.* 173: 2050-2059.

Hildebrandt GC, Duffner UA, Olkiewicz KM, Corrion LA, Willmarth NE, Williams DL, Clouthier SG, Hogaboam CM, Reddy PR, Moore BB, Kuziel WA, Liu C, Yanik G and Cooke KR (2004b) A critical role for CCR2/MCP-1 interactions in the development of idiopathic pneumonia syndrome after allogeneic bone marrow transplantation. *Blood* 103 (6): 2417-2426.

Hildebrandt GC, Olkiewicz KM, Corrion LA, Chang Y, Clouthier SG, Liu C and Cooke KR (2004c) Donor-derived TNF- α regulates pulmonary chemokine expression and the development of idiopathic pneumonia syndrome after allogeneic bone marrow transplantation. *Blood* 104 (2): 586-593.

Ho VT, Weller E, Lee SJ, Alyea EP, Antin JH and Soiffer RJ (2001) Prognostic factors for early severe pulmonary complications after hematopoietic stem cell transplantation. *Biology of Blood and Marrow Transplantation* 7: 223-229.

Hof H (2002) Grundlagen der medizinischen Mikrobiologie. In: Hof H und Dörries R (Hrsg) *Medizinische Mikrobiologie*, 2., korrigierte Auflage. Thieme, Stuttgart, p 1-76.

Höffler D und Shah PM (1997) C-reaktives Protein - die diagnostische Reichweite. Thieme, Stuttgart New York

Hohenthal U, Itälä M, Salonen J, Sipilä J, Rantakokko-Jalava K, Meurman O, Nikoskelainen J, Vainionpää R and Kotilainen P (2005) Bronchoalveolar lavage in immunocompromised patients with haematological malignancy – value of new microbiological methods. *Eur J Haematol* 74 (3): 203-211.

Horak DA (2004) Pulmonary complications after hematopoietic cell transplantation. In: Blume KG, Forman SJ and Appelbaum FR (eds) *Thomas' hematopoietic cell transplantation*, 3rd ed.p.; cm. Blackwell Publishing Ltd., p 873-882.

Huaranga AJ, Leyva FJ, Signes-Costa J, Morice RC, Raad I, Darwish AA and Champlin RE (2000) Bronchoalveolar lavage in the diagnosis of pulmonary complications of bone marrow transplant patients. *Bone Marrow Transplant* 25: 975-979.

Jantunen E, Piilonen A, Volin L, Parkkali T, Koukila-Kähkölä P, Ruutu T and Ruutu P (2000) Diagnostic aspects of invasive *Aspergillus* infections in allogeneic BMT recipients. *Bone Marrow Transplant* 25: 867-871.

Jiang YZ, Barrett AJ, Goldman JM and Mavroudis DA (1997) Association of natural killer cell immune recovery with a graft-versus-leukemia effect independent of graft-versus-host disease following allogeneic bone marrow transplantation. *Ann Hematol* 74 (1): 1-6.

Kantrow SP, Hackman RC, Boeckh M, Myerson D and Crawford SW (1997) Idiopathic pneumonia syndrome. Changing spectrum of lung injury after marrow transplantation. *Transplantation* 63: 1079-1086.

Kawazu M, Kanda Y, Goyama S, Takeshita M, Nannya Y, Niino M, Komeno Y, Nakamoto T, Kurokawa M, Tsujino S, Ogawa S, Aoki K, Chiba S, Motokura T, Ohishi N and Hirai H (2003) Rapid diagnosis of invasive pulmonary aspergillosis by quantitative polymerase chain reaction using bronchial lavage fluid. *Am J Hematol* 72: 27-30.

Kayser FH (2001) Pilze als Krankheitserreger. In: Kayser FH, Bienz KA, Eckert J und Zinkernagel RM (Hrsg) *Medizinische Mikrobiologie*, 10., komplett überarbeitete Auflage. Thieme, Stuttgart New York, p 372-389.

Kim K, Lee MH, Kim J, Lee KS, Kim SM, Jung MP, Han J, Sung KW, Kim WS, Jung CW, Yoon SS, Im YH, Kang WK, Park K and Park CH (2002) Importance of open lung biopsy in the diagnosis of invasive pulmonary aspergillosis in patients with hematologic malignancies. *Am J Hematol*.71(2): 75-79.

Kim DH, Kim JG, Sohn SK, Sung WJ, Suh JS, Lee KS and Lee KB (2004) Clinical impact of early absolute lymphocyte count after allogeneic stem cell transplantation. *Br J Haematol* 125 (2): 217-224.

Kontoyiannis DP, Hachem R, Lewis RE, Rivero GA, Torres HA, Thornby J, Champlin R, Kantarjian H, Bodey GP, Raad II (2003) Efficacy and toxicity of caspofungin in combination with liposomal amphotericin B as primary or salvage treatment of invasive aspergillosis in patients with hematologic malignancies. *Cancer* 98: 292-299.

Krause DS, Fackler MJ, Civin CI and May WS (1996) CD 34: Structure, Biology, and Clinical Utility. *Blood* 87: 1-13.

Kretschmar M und Hof H (2002) Pilze. In: Hof H und Dörries R (Hrsg) *Medizinische Mikrobiologie*, 2., korrigierte Auflage. Thieme, Stuttgart, p 450-488.

Kreuzfelder E, Quabeck K, Braun M, Weber W, Westhoff U, Schaefer UW, Bruch J, Constabel U and Grosse-Wilde H (1995) Association of increased bronchoalveolar lavage fluid albumin and serum beta 2-microglobulin with pulmonary complications

after allogeneic bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 16 (2): 249-252.

Krowka MJ, Rosenow EC 3rd and Hoagland HC (1985) Pulmonary complications of bone marrow transplantation. *Chest* 87 (2): 237-246.

Kröger N, Zabelina T, Krüger W, Renges H, Stute N, Schrum J, Kabisch H, Schafhausen P, Jaburg N, Löliger C, Schäfer P, Hinke A and Zander AR (2001a) Patient cytomegalovirus seropositivity with or without reactivation is the most important prognostic factor for survival and treatment-related mortality in stem cell transplantation from unrelated donors using pretransplant in vivo T-cell depletion with anti-thymocyte globulin. *British Journal of Haematology* 113: 1060-1071.

Kröger N, Zabelina T, Krüger W, Renges H, Stute N, Dürken M, Graf von Finkenstein F, Erttmann R, Kabisch H, Schafhausen P, Jaburg N, Löliger C, Zander AR (2001b) Anti-Thymocyte-Globulin as part of the preparative regimen prevents graft failure and severe Graft versus Host disease (GvHD) in allogeneic stem cell transplantation from unrelated donors. *Ann Hematol* 80: 209-215.

Krüger W, Rüssmann B, Kröger N, Salomon C, Ekopf N, Elsner H-A, Kaulfers P-M, Mack D, Fuchs N, Dürken M, Kabisch H, Erttmann R und Zander AR (1999) Early infections in patients undergoing bone marrow or blood stem cell transplantation – a 7 year single centre investigation of 409 cases. *Bone Marrow Transplant* 23: 589-597.

Kumar S, Chen MG, Gastineau DA, Gertz MA, Inwards DJ, Lacy MQ, Tefferi A and Litzow MR (2001) Effect of slow lymphocyte recovery and type of graft-versus-host disease prophylaxis on relapse after allogeneic bone marrow transplantation for acute myelogenous leukaemia. *Bone Marrow Transplant* 28 (10): 951-956.

Kumar S, Chen MG, Gastineau DA, Gertz MA, Inwards DJ, Lacy MQ, Tefferi A and Litzow MR (2003) Lymphocyte recovery after allogeneic bone marrow transplantation predicts risk of relapse in acute lymphoblastic leukaemia. *Leukemia* 17 (9): 1865-1870.

Kumar S and Tefferi A (2001) Spontaneous pneumomediastinum and subcutaneous emphysema complicating bronchiolitis obliterans after allogeneic bone marrow transplantation-case report and review of literature. *Ann Hematol* 80 (7): 430-435.

Kurzrock R, Zander A, Kanojia M, Vellekoop L, Spitzer G, Jagannath S, Schell S, Peters L and Dicke K (1984) Obstructive lung disease after allogeneic bone marrow transplantation. *Transplantation* 37 (2): 156-160.

Leroy X, Copin MC, Ramon P, Jouet JP and Gosselin B (2000) Nodular granulomatous *Pneumocystis carinii* pneumonia in a bone marrow transplant recipient. Case report. *APMIS* 108 (5): 363-366.

Levy H, Horak DA, Tegtmeier BR, Yokota SB and Forman SJ (1992) The value of bronchoalveolar lavage and bronchial washings in the diagnosis of invasive pulmonary aspergillosis. *Respiratory Medicine* 86: 243-248.

Lewis ID, DeFor T and Weisdorf DJ (2000) Increasing incidence of diffuse alveolar hemorrhage following allogeneic bone marrow transplantation: cryptic etiology and uncertain therapy. *Bone Marrow Transplant* 26: 539-543.

Lin SJ, Schranz J and Teutsch SM (2001) Aspergillosis case-fatality rate: systemic review of the literature. *Clin Infect Dis* 32(3): 358-366.

Link H, Kolb HJ, Ebell W, Hossfeld DK, Zander A, Niethammer D, Wandt H, Grosse-Wilde H und Schaefer UW (1997) Die Transplantation hamatopoetischer Stammzellen. Teil I: Definitionen, prinzipielle Anwendungsmöglichkeiten, Komplikationen. *Med Klin* 92: 480-491; Teil II: Indikationen zur Transplantation von hämatopoetischen Stammzellen nach myeloablativer Therapie. *Med Klin* 92: 534-545.

Lorek B (1989) Arbeitstechniken im mikrobiologischen Labor: Serologische Verfahren. In: Mersch-Sundermann V (Hrsg) *Medizinische Mikrobiologie für MTA*. Thieme, Stuttgart New York, p 100-112.

Machetti M, Feasi M, Mordini N, Van Lint MT, Bacigalupo A, Latgé JP, Sarfati J and Viscoli C (1998) Comparison of an enzyme immunoassay and a latex agglutination system for the diagnosis of invasive aspergillosis in bone marrow transplant recipients. *Bone Marrow Transplant* 21: 917-921.

Maertens J, Raad I, Petrikos G, Boogaerts M, Selleslag D, Petersen FB, Sable CA, Kartsonis NA, Ngai A, Taylor A, Patterson TF, Denning DW, Walsh TJ (2004) Efficacy and safety of caspofungin for treatment of invasive aspergillosis in patients

refractory to or intolerant of conventional antifungal therapy. *Clin Infect Dis* 39 (11): 1563-1571.

Marr KA, Seidel K, Slavin MA, Bowden RA, Schoch HG, Flowers ME, Corey L and Boeckh M (2000a) Prolonged fluconazole prophylaxis is associated with persistent protection against candidiasis-related death in allogeneic marrow transplant recipients: long-term follow-up of a randomized, placebo-controlled trial. *Blood* 96(6): 2055-2061.

Marr KA, Seidel K, White TC and Bowden RA (2000b) Candidemia in allogeneic blood and marrow transplant recipients: evolution of risk factors after the adoption of prophylactic fluconazole. *J Infect Dis* 181 (1): 309-316.

Marr KA, Carter RA, Boeckh M, Martin P and Corey L (2002a) Invasive aspergillosis in allogeneic stem cell transplant recipient: changes in epidemiology and risk factors. *Blood* 100: 4358-4366.

Marr KA, Carter RA, Crippa F, Wald A and Corey L (2002b) Epidemiology and outcome of mould infections in hematopoietic stem cell transplant recipients. *Clin Infect Dis*. 34 (7): 909-917.

Marr KA, Boeckh M, Carter RA, Kim HW and Corey L (2004) Combination antifungal therapy for invasive aspergillosis. *Clin Infect Dis* 39: 797-802.

Maschmeyer G, Beinert T, Buchheidt D, Einsele H and Holler E (1999) Diagnostik und Therapie von Lungeninfiltraten bei febrilen neutropenischen Patienten. Standardempfehlungen der Arbeitsgemeinschaft Infektiologie in der Hämatologie und Onkologie der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie. *Dtsch. med. Wschr.* 124: 18-23.

Maschmeyer G und Ruhnke M (2002) Arzneimitteltherapie invasiver Candida- und Aspergillusinfektionen. *Internist* 43:1464-1476.

McCubbin MM, Trigg ME, Hendricker CM and Wagener JS (1992) Bronchoscopy with bronchoalveolar lavage in the evaluation of pulmonary complications of bone marrow transplantation in children. *Pediatr Pulmonol.* 12: 43-47.

Mele A, Paterson PJ, Prentice HG, Leoni P and Kibbler CC (2002) Toxoplasmosis in bone marrow transplantation: a report of two cases and systematic review of the literature. *Bone Marrow Transplant* 29: 691-698.

Metcalf JP, Rennard SI, Reed EC, Haire WD, Sisson JH, Walter T, Robbins RA and the University of Nebraska Medical Center Bone Marrow Transplant Group (1994) Corticosteroids as adjunctive therapy for diffuse alveolar hemorrhage associated with bone marrow transplantation. *Am J Med.* 96: 327-334.

Meyers JD, Reed EC, Shepp DH, Thornquist M, Dandliker PS, Vicary CA, Flournoy N, Kirk LE, Kersey JH, Thomas ED and Balfour HH (1988) Acyclovir for prevention of cytomegalovirus infection and disease after allogeneic marrow transplantation. *N Engl J Med* 318: 70-75.

Milburn HJ, Prentice HG and du Bois RM (1987) Role of bronchoalveolar lavage in the evaluation of interstitial pneumonitis in recipients of bone marrow transplants. *Thorax* 42: 766-772.

Mori M, Galvin JR, Barloon TJ, Gingrich RD and Stanford W (1991) Fungal pulmonary infections after bone marrow transplantation: Evaluation with radiography and CT. *Radiology* 178: 721-726.

Mulder POM, Meinesz AF, DeVries EGE and Mulder NH (1991) Diffuse alveolar hemorrhage in autologous bone marrow transplant recipients. *Am J Med.* 90: 278-280.

Murray PV, O'Brien MER, Padhani AR, Powles R, Cunningham D, Jeanes A and Ashley S (2001) Infections post transplant. Use of first line bronchoalveolar lavage in the immunosuppressed oncology patient. *Bone Marrow Transplant.* 27: 967-971.

Ooi GC, Peh WC and Ip M (1998) High-resolution computed tomography of bronchiolitis obliterans syndrome after bone marrow transplantation. *Respiration* 65 (3): 187-191.

Palmas A, Tefferi A, Myers JL, Scott JP, Swensen SJ, Chen MG, Gastineau DA, Gertz MA, Inwards DJ, Lacy MQ and Litzow MR (1998) Late-onset noninfectious pulmonary complications after allogeneic bone marrow transplantation. *Br J Haematol* 100 (4): 680-687.

Pannuti C, Gingrich R, Pfaller MA, Kao C and Wenzel RP (1992) Nosocomial pneumonia in patients having bone marrow transplant. Attributable mortality and risk factors. *Cancer* 69 (11): 2653-2662.

Patriarca F, Skert C, Sperotto A, Damiani D, Cerno M, Geromin A, Zaja F, Stocchi R, Prosdocimo S, Fili' C and Fanin R (2004) Post-transplant complications: Incidence, outcome, and risk factors of late-onset noninfectious pulmonary complications after unrelated donor stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 33: 751-758.

Paz HL, Crilley P, Patchefsky A, Schiffman RL and Brodsky L (1992) Bronchiolitis obliterans after autologous bone marrow transplantation. *Chest* 101 (3): 775-778.

Paz HL, Crilley P, Topolsky DL, Coll WX, Patchefsky A and Brodsky L (1993a) Bronchiolitis obliterans after bone marrow transplantation: the effect of preconditioning. *Respiration* 60 (2): 109-114.

Paz HL, Crilley P, Weinar M and Brodsky I (1993b) Outcome of patients requiring medical ICU admission following bone marrow transplantation. *Chest* 104 (2): 527-531.

Petros WP and Gilbert CJ (1996) High-dose alkylating agent pharmacology/toxicity. In: Burt RK, Deeg HJ, Lothian ST and Santos GW (eds) *On call in bone marrow transplantation*, Chapman & Hall, New York, p 123-130.

Pfaffenbach B, Donhuijsen K, Pahnke J, Bug R, Adamek RJ, Wegener M und Ricken D (1994) Systemische Pilzinfektionen bei hämatologischen Neoplasien. Eine Autopsiestudie an 1053 Patienten. *Med.Klin.* 89: 299-304.

Philit F, Wiesendanger T, Archimbaud E, Mornex JF, Brune J and Cordier JF (1995) Post-transplant obstructive lung disease („bronchiolitis obliterans“): a clinical comparative study of bone marrow and lung transplant patients. *Eur Respir J* 8 (4):551-558.

Phillips GL (1992) Preparation for Marrow Transplantation. In: Deeg HJ, Klingemann HG, Phillips GL (eds) *A Guide to Bone Marrow Transplantation*, 2nd revised and enlarged edition. Springer, Berlin Heidelberg New York London Paris Tokyo Hong Kong Barcelona Budapest, p 43-60.

Porrata LF, Litzow MR, Tefferi A, Letendre L, Kumar S, Geyer SM and Markovic SN (2002) Early lymphocyte recovery is a predictive factor for prolonged survival after autologous hematopoietic stem cell transplantation for acute myelogenous leukaemia. *Leukemia* 16 (7): 1311-1318.

Powles R, Singhal S, Treleaven J, Kulkarni S, Horton C and Mehta J (1998) Identification of patients who may benefit from prophylactic immunotherapy after bone marrow transplantation for acute myeloid leukemia on the basis of lymphocyte recovery early after transplantation. *Blood* 91 (9): 3481-3486.

Przepiorka D, Weisdorf D, Martin P, Klingemann HG, Beatty P, Hovs J, Thomas ED (1995) Meeting report: Consensus conference on acute GVHD grading. *Bone Marrow Transplant* 15: 825-828.

Raptis A, Mavroudis D, Suffredini A, Molldrem J, Rhee FV, Childs R, Phang S and Barrett A (1999) High-dose corticosteroid therapy for diffuse alveolar hemorrhage in allogeneic bone marrow stem cell transplant recipients. *Bone Marrow Transplant* 24 (8): 879-883.

Robbins RA, Linder J, Stahl MG, Thompson III AB, Haire W, Kessinger A, Armitage JO, Arneson M, Woods G, Vaughan WP and Rennard SI (1989) Diffuse alveolar hemorrhage in autologous bone marrow transplant recipients. *Am J Med.* 87: 511-518.

Roychowdhury M, Pambuccian SE, Aslan DL, Jessurun J, Rose AG, Manivel JC and Gulbahce HE (2005) Pulmonary complications after bone marrow transplantation. *Arch Pathol Lab Med* 129: 366-371.

Sable CA and Donowitz GR (1994) Infections in bone marrow transplant recipients. *Clin Infect Dis* 18: 273-284.

Saito T, Seo S, Kanda Y, Shoji N, Ogasawara T, Murakami J, Tanosaki R, Tobinai K, Takaue Y and Mineishi S (2001) Early onset *Pneumocystis carinii* pneumonia after allogeneic peripheral blood stem cell transplantation. *Am J Hematol.* 67 (3): 206-209.

Sakaida E, Nakaseko C, Harima A, Yokota A, Cho R, Saito Y and Nishimura M (2003) Late-onset non-infectious pulmonary complications after allogeneic stem cell

transplantation are significantly associated with chronic graft-versus host disease and with the graft-versus-leukemia effect. *Blood* 101: 4236-4242.

Sale GE, Shulman HM and Hackman RC (2004) Pathology of hematopoietic cell transplantation. In: Blume KG, Forman SJ and Appelbaum FR (eds) *Thomas' hematopoietic cell transplantation*, 3rd ed.p.; cm. Blackwell Publishing Ltd., p 286-299.

Santos GW (1996) History of bone marrow transplantation. In: Burt RK, Deeg HJ, Lothian ST and Santos GW (eds) *On call in bone marrow transplantation*, Chapman & Hall, New York, p 3-7.

Schaefer UW und Beelen DW (1991) *Knochenmarktransplantation, 2., überarbeitete Auflage*. Karger, Basel München Paris London New York New Delhi Bangkok Singapore Tokyo Sydney

Schuler U und Ehninger G (1992) Inzidenz, Therapie und Prophylaxe der Zytomegalovirus- Erkrankung nach Knochenmarktransplantation. *Med Klin* 87 (Suppl. 1): 30-38.

Schwarer AP, Hughes JMB, Trotman-Dickenson B, Krausz T and Goldman JM (1992) A chronic pulmonary syndrome associated with graft-versus-host disease after allogeneic marrow transplantation. *Transplantation* 54 (6):1002-1008.

Shaikh ZHA, Torres HA, Walsh GL, Champlin RE and Kontoyiannis DP (2002) Open lung biopsy in bone marrow transplant recipients has a poor diagnostic yield for a specific diagnosis. *Transpl Infect Dis* 4: 80-84.

Shelhamer JH, Toews GB, Masur H, Suffredini AF, Pizzo PA, Walsh T and Henderson DK (1992) Respiratory disease in the immunosuppressed patient. *Annals of Internal Medicine* 117: 415-431.

Shulman HM, Sullivan KM, Weiden PL, McDonald GB, Striker GE, Sale GE, Hackman T, Tsoi MS, Storb R, Thomas ED (1980) Chronic graft versus host syndrome in man, a long-term clinicopathologic study of 20 Seattle patients. *Amer J Med* 69: 204-217.

Siena S, Schiavo R, Pedrazzoli P and Carlo-Stella C (2000) Therapeutic relevance of CD 34+ cell dose in blood cell transplantation for cancer therapy. *J Clin Oncol* 18: 1360-1377.

Sisson JH, Thompson AB, Anderson JR, Robbins RA, Spurzem JR, Spence PR, Reed EC, Armitage JO, Vose JM, Arneson MA, Vaughan WP and Rennard SI (1992) Airway inflammation predicts diffuse alveolar hemorrhage during bone marrow transplantation in patients with Hodgkin disease. *Am Rev Respir Dis* 146: 439-443.

Slavin MA, Gooley TA and Bowden RA (1994) Prediction of cytomegalovirus pneumonia after marrow transplantation from cellular characteristics and cytomegalovirus culture of bronchoalveolar lavage fluid. *Transplantation* 58(8): 915-919.

Snyder CL, Ramsay NK, McGlave PB, Ferrell KL and Leonard AS (1990) Diagnostic open-lung biopsy after bone marrow transplantation. *J Pediatr Surg.* 25(8): 871-877.

Soubani AO, Miller KB and Hassoun PM (1996) Pulmonary Complications of Bone Marrow Transplantation. *Chest* 109: 1066- 1077.

Soubani AO and Qureshi MA (2002) Invasive pulmonary aspergillosis following bone marrow transplantation: risk factors and diagnostic aspect. *Haematologia (Budap)*.32 (4): 427-437.

Srivastava A, Gottlieb D and Bradstock KF (1995) Diffuse alveolar haemorrhage associated with microangiopathy after allogeneic bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 15: 863-867.

Stute N, Krupski G, Zabelina T, Fehse N, Hassenpflug W, Panse J, Wolschke C, Ayuk F, Schieder H, Renges H, von Hinüber R, Kratochville A, Erttmann R, Zander AR and Kröger N (article submitted) Caspofungin is highly effective as secondary prophylaxis in allogeneic stem cell transplantation in patients prior systemic or invasive fungal infections.

Sullivan KM, Storek J, Kopecky KJ, Jocom J, Longton G, Flowers M, Siadak M, Nims J, Witherspoon RP, Anasetti C, Appelbaum FR, Bowden RA, Buckner CD, Crawford SW, Deeg HJ, Hansen JA, McDonald GB, Sanders JE, Storb R (1996) A controlled trial

of long-term administration of intravenous immunoglobulin to prevent late infection and chronic graft-versus-host disease after marrow transplantation: clinical outcome and effect on subsequent immune recovery. *Biol Blood Marrow Transplant* 2 (1): 44-53.

Teschler H, Quabeck K, Schäfer UW, Konietzko N und Costabel U (1994) Pulmonale Komplikationen nach Knochenmarktransplantation. *Pneumologie* 48: 131-139.

Thomas ED, Storb R, Clift RA, Fefer A, Johnson FL, Neiman PE, Lerner KG, Glucksberg H and Buckner CD (1975) Bone-marrow transplantation (second of two parts). *New Engl J Med* 292: 895-902.

Thomas ED (2004) A history of bone marrow transplantation. In: Blume KG, Forman SJ and Appelbaum FR (eds) *Thomas' hematopoietic cell transplantation*, 3rd ed.p.; cm. Blackwell Publishing Ltd., p 3-8.

Todd NW, Peters WP, Ost AH, Roggli VL and Piantadosi CA (1993) Pulmonary drug toxicity in patients with primary breast cancer treated with high-dose combination chemotherapy and autologous bone marrow transplantation. *Am Rev Respir Dis.* 147 (5): 1264-1270.

Trenchel R, Ditschkowski M, Elmaagacli AH, Koldehoff M, Ottinger H, Steckel N, Hlinka M, Peceny R, Rath PM, Dermoumi H and Beelen DW (2005) Caspofungin as second-line therapy for fever of unknown origin or invasive fungal infection following allogeneic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 35 (6): 583-586.

Truitt RL and Atasoylu AA (1991) Contribution of CD4+ and CD8+ T cells to graft-versus-leukemia reactivity after transplantation of MHC-compatible bone marrow. *Bone Marrow Transplant* 8 (1): 51-58.

Vavilov V, Zabelina T, Kruger N, Fehse B, Fehse N, Mikhaylova N, Afanasyev B and Zander A (2003) The predicting value of the lymphocyte reconstitution after unrelated haematopoietic cell transplantation in prognosis of clinical outcome. <http://advita.ru/en/thesis10en.pdf>

Verweij PE, Dompeling EC, Donnelly JP, Schattenberg AVMB, Meis JFGM (1997) Serial monitoring of Aspergillus antigen in the early diagnosis of invasive aspergillosis. Preliminary investigations with two examples. *Infection* 25 (2): 86-89.

Von Eiff M, Steinmann R, Roos N, van Husen N, Walger P, Baumgart P, Fegeler W, Junge E, Baumeister H, Wilms B, Heinicke A und van de Loo J (1990) Pneumonien bei abwehrgeschwächten Patienten: Stellenwert nicht bioptischer bronchoskopischer Untersuchungsverfahren in der Erregerdiagnostik. *Klin Wochenschr* 68: 372-379.

Von Eiff M, Zühlsdorf M, Roos N, Thomas M, Büchner T and van de Loo J (1995a) Pulmonary infiltrates in patients with haematologic malignancies: Clinical usefulness of non-invasive bronchoscopic procedures. *Eur J Haematol* 54: 157-162.

Von Eiff M, Zühlsdorf M, Roos N, Hesse M, Schulten R and van de Loo J (1995b) Pulmonary fungal infections in patients with hematological malignancies – diagnostic approaches. *Ann Hematol* 70: 135-141.

Walsh TJ and Pizzo PA (1996) Approaches to management of invasive fungal infections in bone marrow transplant recipients. In: Burt RK, Deeg HJ, Lothian ST and Santos GW (eds) *On call in bone marrow transplantation*, Chapman & Hall, New York, p 452-468.

Walsh TJ, Teppler H, Donowitz GR, Maertens JA, Baden LR, Dmoszynska A, Cornely OA, Bourque MR, Lupinacci RJ, Sable CA and DePauw BE (2004) Caspofungin versus liposomal amphotericin B for empirical antifungal therapy in patients with persistent fever and neutropenia. *N Engl J Med* 351 (14): 1391-1402.

Whicher J (2000) Entzündung: C-reaktives Protein (CRP). In: Thomas L (Hrsg) *Labor und Diagnose: Indikation und Bewertung von Laborbefunden für die medizinische Diagnostik*, 5.Auflage. TH-Books Verlagsgesellschaft mbH, Frankfurt/Main, p 717-724.

White P, Bonacum JT and Miller CB (1997) Utility of fiberoptic bronchoscopy in bone marrow transplant patients. *Bone Marrow Transplant*. 20: 681-687.

White DA, Wong PW and Downey R (2000) The utility of open lung biopsy in patients with hematologic malignancies. *Am J Respir Crit Care Med*. 161 (3): 723-729.

Winer-Muram HT, Gurney JW, Bozeman PM and Krance RA (1996) Pulmonary complications after bone marrow transplantation. *Radiol Clin North Am* 34 (1): 97-117.

Wilczynski SW, Erasmus JJ, Petros WP, Vredenburgh JJ and Folz RJ (1998) Delayed pulmonary toxicity syndrome following high-dose chemotherapy and bone marrow transplantation for breast cancer. *Am J Respir Crit Care Med* 157 (2): 565-573.

Wingard JR, Mellits ED, Sostrin MB, Yen-Hung Chen D, Burns WH, Santos GW, Vriesendorp HM, Beschoner WE and Saral R (1988) Interstitial pneumonitis after allogeneic bone marrow transplantation. *Medicine* 67: 175-186.

Witte RJ, Gurney JW, Robbins RA, Linder J, Rennard SI, Arneson M, Vaughan WP, Reed EC and Dicke KA (1991) Diffuse pulmonary alveolar hemorrhage after bone marrow transplantation: radiographic findings in 39 patients. *Am J Roentgenol.* 157 (3): 461-464.

Woods GL, Thompson AB, Rennard SL and Linder J (1990) Detection of Cytomegalovirus in bronchoalveolar lavage specimens. *Chest* 98: 568-75.

Yousem SA (1995) The histological spectrum of pulmonary graft-versus-host disease in bone marrow transplant recipients. *Hum Pathol* 26: 668-675.

Zaia JA (1990) Viral infections associated with bone marrow transplantation. *J Hemat/Oncol Clin N Am* 3: 603-617.

Zander AR, Kabisch H (1992) Entwicklung der Knochenmarktransplantation. *Hamburger Ärzteblatt* 1: 6-10.

Zander AR, Zabelina T, Kröger N, Renges H, Krüger W, Lölliger C, Dürken M, Stockschräder M, de Wit M, Wacker-Backhaus G, Bielack S, Jaburg N, Rüssmann B, Erttmann R and Kabisch H (1999) Use of a five-agent GVHD prevention regimen in recipients of unrelated donor marrow. *Bone Marrow Transplant* 23: 889-893.

7.2 Abkürzungsverzeichnis

ADV	Adenovirus
aGvHD	Akute Transplantat-gegen-Wirt-Reaktion (Graft-versus-Host-Disease)
AH	Alveoläre Hämorrhagie
ALL	Akute lymphatische Leukämie
AML	Akute myeloische Leukämie
Asp.	Aspergillus
ATG	Anti-Human-T-Lmphytozytenglobulin
BAL	Bronchoalveoläre Lavage
BK	Blutkultur
BO	Bronchiolitis obliterans
BOOP	Bronchiolitis obliterans mit organisierender Pneumonie
bzw.	beziehungsweise
C.	Candida
CCT	Kraniale Computertomographie
CD	Internationales System für die Bezeichnung von Differenzierungsantigenen (cluster of differentiation bzw. cluster determinants)
cGvHD	Chronische Transplantat-gegen-Wirt-Reaktion (Graft-versus-Host-Disease)
CML	Chronische myeloische Leukämie
CMV	Zytomegalie-Virus
CRP	C-reaktives Protein
CSA	Ciclosporin A
CT	Computertomographie
DAD	Diffuser Alveolarschaden
DAH	Diffuse alveoläre Hämorrhagie
Def.	Definition
DNA	Desoxyribonukleinsäure
EBV	Epstein-Barr-Virus
EIA	Enzymimmunoassay
ELISA	Enzyme-linked immunosorbent assay
Enteroco.	Enterococcus

FEV1	Forciertes expiratorisches Volumen in der 1. Sekunde
FOB	Fiberoptik-Bronchoskopie
FVC	Forcierte Vitalkapazität
G-CSF	Granulocyte Colony-stimulating Factor
GM-CSF	Granulocyte-Macrophage Colony-stimulating Factor
GvHD	Transplantat-gegen-Wirt-Reaktion (Graft-versus-Host-Disease)
H.influenzae	Haemophilus influenzae
HLA	Histokompatibilitätsantigen (human leucocyte antigen)
HSCT	Hämatopoetische Stammzelltransplantation
HSV	Herpes simplex-Virus
IP	Interstitielle Pneumonitis
IPS	Idiopathisches Pneumonie-Syndrom
i.v.	intravenös
KG	Körpergewicht
KI	Konfidenzintervall
Kleb.pneumoniae	Klebsiella pneumoniae
KM	Knochenmark
KMT	Knochenmarktransplantation
KO	Körperoberfläche
LIP	Lymphozytäre interstitielle Pneumonie
LK	Lungenkomplikation
LONIPCs	Spät auftretende nicht-infektiöse pulmonale Komplikationen (late-onset, noninfectious pulmonary complications)
MDS	Myelodysplastisches Syndrom
MM	Multiples Myelom
MTX	Methotrexat
NCIP	Nichtklassifizierbare interstitielle Pneumonie
neg.	negativ
NHL	Non-Hodgkin-Lymphom
OLB	Offene Lungenbiopsie
Pat.	Patient
PBSC	Periphere Blutstammzellen
P.carinii	Pneumocystis carinii (nach neuer Nomenklatur Pneumocystis jirovecii)

PCP	Pneumocystis carinii-Pneumonie
PCR	Polymerasekettenreaktion (polymerase chain reaction)
p.o.	per os
pos.	positiv
Ps.aeruginosa	Pseudomonas aeruginosa
RSV	Respiratory Syncytial-Virus
RR	Relatives Risiko
SMX	Sulfamethoxazol
Sp.	Spender
sp.	species
Staph.aureus	Staphylococcus aureus
Strep.pneumoniae	Streptococcus pneumoniae
TBB	Transbronchiale Biopsie
TBI	Ganzkörperbestrahlung (total body irradiation)
TMI	Totale Markbestrahlung (total marrow irradiation)
TMP	Trimethoprim
TNF	Tumor-Nekrose-Faktor
TX	Transplantation
UKE	Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf
v.a.	vor allem
VZV	Varizella Zoster-Virus
zw.	zwischen

7.3 Tabellenverzeichnis

Tabelle 2.1: Diagnostische Ergiebigkeit der BAL in verschiedenen Studien.....	30
Tabelle 3.1: Zugrunde liegende maligne Erkrankungen bei 111 Patienten mit allogener Fremdspondertransplantation.....	34
Tabelle 3.2: HLA-Kompatibilität bei 111 allogenen Fremdspondertransplantationen...	35
Tabelle 3.3: Konditionierungsregime vor Transplantation.....	36
Tabelle 3.4: Einteilung der Konditionierungsschemata.....	38
Tabelle 3.5: Klinische Stadieneinteilung der Organbeteiligung der akuten Graft-versus-Host-Disease (Thomas et al. 1975).....	40
Tabelle 3.6: Klinische Schweregrade der akuten Graft-versus-Host-Disease (Thomas et al. 1975).....	40
Tabelle 3.7: Stadieneinteilung bei chronischer Graft-versus-Host-Disease (Shulman et al. 1980).....	40
Tabelle 4.1: Vergleich der Patienten mit bzw. ohne Lungenkomplikationen bezogen auf die zu untersuchenden Risikofaktoren Alter, Engraftment der Leukozyten, CD34 ⁺ -Zellzahl und ATG-Dosis.....	49
Tabelle 4.2: Vergleich von Häufigkeiten der Patienten mit bzw. ohne Lungenkomplikationen bezüglich der Risikofaktoren Geschlecht, Diagnose, Art der Transplantation, Lymphozytenwert, CMV-Status, aGvHD, cGvHD, Konditionierung und HLA-Kompatibilität.....	50
Tabelle 4.3: Univariate Analyse der Tage bis zum Auftreten von Lungenkomplikationen bezüglich der Risikofaktoren Geschlecht, Art der Transplantation, Diagnose, HLA-Kompatibilität, Lymphozytenwert, aGvHD, cGvHD, Konditionierung, Alter, Engraftment der Leukozyten, CD34 ⁺ -Zellzahl, ATG-Dosis und CMV-Status.....	53
Tabelle 4.4: Überlebensanalyse bezüglich der Merkmale Geschlecht, Art der Transplantation, Diagnose, HLA-Kompatibilität, Lymphozytenwert, aGvHD, cGvHD, Konditionierung, Alter, Engraftment der Leukozyten, CD34 ⁺ -Zellzahl, ATG-Dosis, CMV-Status und Lungenkomplikationen (LK).....	55
Tabelle 4.5: Multivariate Analyse der Merkmale für Gesamtüberleben (Endmodell) ...	60
Tabelle 4.6: Ursachen der 74 pulmonalen Komplikationen und Methode der Diagnose	62
Tabelle 4.7: Ursachen der in 34 Fällen zum Tode führenden Lungenkomplikationen ..	63
Tabelle 4.8: Positive Ergebnisse der 82 durchgeführten bronchoalveolären Lavagen...	65
Tabelle 4.9: Vergleich der letzten vor dem Tod erhaltenen BAL-Befunde mit Autopsieergebnissen.....	66
Tabelle 4.10: Röntgen- und computertomographisches Korrelat pneumonischer Infiltrate unterschiedlicher Ätiologie.....	67
Tabelle 4.11: Ergebnisse der ersten BAL mit entsprechendem zytologischen Befund..	69
Tabelle 4.12: Isolierte Kontaminationskeime der ersten BAL.....	69
Tabelle 4.13: Vergleich von Häufigkeiten der Patienten mit bzw. ohne antimikrobielle Therapie bezüglich des Ergebnisses der ersten BAL.....	71
Tabelle 4.14: Überlebensanalyse bezüglich der Therapiemodifikation.....	72

Tabelle 4.15: Überlebensanalyse bezüglich der Therapiebestätigung.....	73
Tabelle 4.16: Überlebensanalyse bezüglich des Ergebnisses der BAL	74
Tabelle 4.17: Vergleich von Häufigkeiten der Patienten mit bzw. ohne Therapiemodifikation bezüglich der durchgeführten Kontrolldiagnostik	76
Tabelle 4.18: Ursachen der ersten Lungenkomplikation bei Überlebenden.....	76
Tabelle 4.19: Klinische Merkmale der drei Patienten mit Pilzpneumonien	78
Tabelle 4.20: Überlebensanalyse bezüglich dem Zeitpunkt des Auftretens einer Pilzpneumonie	80
Tabelle 4.21: Vorkommen einer GvHD bei 21 Patienten mit fungalen Lungeninfektionen	81
Tabelle 4.22: Klinische Merkmale der 21 Patienten mit Pilzinfektionen.....	83
Tabelle 4.23: Überlebensanalyse bezüglich der Therapiemodifikation bei fungalen Lungeninfektionen	85
Tabelle 4.24: Eingesetzte Antimykotika zur Therapie der pulmonalen Pilzinfektionen	86
Tabelle 4.25: Ursachen der 1. Pilzpneumonie bei Überlebenden.....	87
Tabelle 4.26: Überlebensanalyse der Patienten mit Pilzpneumonien im Vergleich zu Patienten mit nicht fungalen Lungenkomplikationen (LK).....	88

7.4 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 2.1: Pulmonale Komplikationen nach hämatopoetischer Stammzelltransplantation und ihr zeitlicher Bezug zur frühen (< 100 Tage) und späten (≥ 100 Tage) Transplantationsphase. RSV, Respiratory Syncytial-Virus; DAH, diffuse alveoläre Hämorrhagie; ARDS, akutes Lungenversagen (adult respiratory distress syndrome); BOOP, Bronchiolitis obliterans mit organisierender Pneumonie; KMT, Knochenmarktransplantation; GvHD, Transplantat-gegen-Wirt-Reaktion (Graft-versus-Host-Disease); nach Teschler et al. (1994).	9
Abbildung 4.1: Auftreten von Lungenkomplikationen entsprechend der erreichten Lymphozytenzahl (Referenzwert ≥ 500 Lymphozyten/ μ l). TX, Transplantation; LK, Lungenkomplikation.	52
Abbildung 4.2: Auftreten von Lungenkomplikationen entsprechend dem Geschlechtstatus des Empfängers. TX, Transplantation; LK, Lungenkomplikation.	53
Abbildung 4.3: Überlebenswahrscheinlichkeit nach Transplantation entsprechend dem Auftreten von Lungenkomplikationen. KMT, Knochenmarktransplantation.	57
Abbildung 4.4: Überlebenswahrscheinlichkeit nach Transplantation bezüglich der verwendeten Konditionierungstherapie. KMT, Knochenmarktransplantation; TBI, Ganzkörperbestrahlung (total body irradiation); TMI, totale Markbestrahlung (total marrow irradiation).	57
Abbildung 4.5: Überlebenswahrscheinlichkeit nach Transplantation bezüglich der zugrunde liegenden Erkrankung. KMT, Knochenmarktransplantation; CML, chronische myeloische Leukämie.	58
Abbildung 4.6: Überlebenswahrscheinlichkeit nach Transplantation bezüglich des Auftretens einer chronischen GvHD. KMT, Knochenmarktransplantation.	58
Abbildung 4.7: Überlebenswahrscheinlichkeit nach Transplantation bezüglich des Engraftments ($>1,0$ /nl) der Leukozyten (L). KMT, Knochenmarktransplantation.	59
Abbildung 4.8: Überlebenswahrscheinlichkeit nach Transplantation bezüglich der erreichten Lymphozytenzahl (Referenzwert ≥ 500 Lymphozyten/ μ l). KMT, Knochenmarktransplantation.	59
Abbildung 4.9: Verteilung der mittels der BAL gewonnenen Diagnosen bezogen auf den Zeitraum der Durchführung. AH, alveoläre Hämorrhagie.	70
Abbildung 4.10: Überlebenswahrscheinlichkeit nach erster BAL bezüglich der Therapiemodifikation.	72
Abbildung 4.11: Überlebenswahrscheinlichkeit nach erster BAL bezüglich der Therapiebestätigung.	73
Abbildung 4.12: Überlebenswahrscheinlichkeit nach der ersten BAL bezüglich des gewonnenen Ergebnisses.	74
Abbildung 4.13: Überlebenswahrscheinlichkeit nach Transplantation entsprechend dem Zeitpunkt des Auftretens von Pilzpneumonien.	80
Abbildung 4.14: Überlebenswahrscheinlichkeit nach durchgeführter BAL bei Patienten mit Pilzinfektionen bezüglich der Therapiemodifikation.	85
Abbildung 4.15: Überlebenswahrscheinlichkeit der Patienten mit Pilzpneumonien im Vergleich zu Patienten mit nicht fungalen Lungenkomplikationen.	88

7.5 Danksagung

Mein großer Dank gilt Herrn Prof. Dr. Dr. Axel R. Zander, der mir diese Arbeit ermöglichte und mir jederzeit mit fachlicher Unterstützung zur Seite stand. Ich bedanke mich außerdem für die Auswahl des interessanten Dissertationsthemas.

Frau Dr. med. Tatjana Zabelina danke ich sehr herzlich für ihre Unterstützung bei der statistischen Auswertung der Daten und ihre ausgezeichnete Betreuung.

Danken möchte ich auch Herrn PD Dr. med. B. Zöllner für seine Unterstützung bei der Auswertung der mikrobiologischen Daten und seine hilfreichen Anregungen.

Ich danke Herrn V. Schoder für seine Hilfe bei der statistischen Datenauswertung.

Mein ganz persönlicher Dank gilt meinen Eltern, die mir immer unterstützend zur Seite standen und mir dadurch in vielerlei Hinsicht bestmögliche Bedingungen für diese Arbeit boten.

7.6 Lebenslauf

Persönliche Angaben

- Name: Lisa Fritzi Zimmer
- Geburtsdatum: 29. April 1977
- Geburtsort: Heidelberg
- Familienstand: ledig

Schulbildung

- 1983-1996 Beendigung der Schulbildung am Bunsen-Gymnasium in Heidelberg mit dem Abitur 1996

Studium der Humanmedizin

- 1998-2005: Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf
- März 2000: Ärztliche Vorprüfung
- August 2001: Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
- September 2003: Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
- Mai 2005: Dritter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
- Juni 2005: Erhalt der Approbationsurkunde

Praktisches Jahr:

- April bis August 2004: Innere Medizin, Allgemeines Krankenhaus Barmbek, Hamburg
- August bis Oktober 2004: Dermatologie und Venerologie, Universitätsklinikum Eppendorf, Hamburg
- Oktober bis Dezember 2004: Dermatologie und Allergie, Alexanderhausklinik, Davos, Schweiz
- Dezember 2004 bis März 2005: Chirurgie, Kantonsspital Glarus, Schweiz

Ab Oktober 2005

- Assistenzärztin im Forschungsbereich Versorgungsforschung und im klinischen Bereich der Dermatologie und Venerologie des Universitätsklinikums Eppendorf in Hamburg

7.7 Erklärung

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen einzeln nach Ausgabe (Auflage und Jahr des Erscheinens), Band und Seite des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe.

Ferner versichere ich, dass ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.