

# Journal für Pneumologie

Asthma – COPD – Imaging – Funktionsdiagnostik –  
Thoraxchirurgie – Interstitielle Lungenerkrankungen (ILD) –  
Schlafapnoe – Thoraxtumor – Infektiologie – Rehabilitation

## Der immunsupprimierte Patient mit Atemwegsproblemen

Fazekas T

*Journal für Pneumologie 2014; 2 (1), 32-36*

Homepage:

**[www.kup.at/pneumologie](http://www.kup.at/pneumologie)**

Online-Datenbank  
mit Autoren-  
und Stichwortsuche

# Journal für Pneumologie

## e-Abo kostenlos

### Datenschutz:

Ihre Daten unterliegen dem Datenschutzgesetz und werden nicht an Dritte weitergegeben. Die Daten werden vom Verlag ausschließlich für den Versand der PDF-Files des Journals für Pneumologie und eventueller weiterer Informationen das Journal betreffend genutzt.

### Lieferung:

Die Lieferung umfasst die jeweils aktuelle Ausgabe des Journals für Pneumologie. Sie werden per E-Mail informiert, durch Klick auf den gesendeten Link erhalten Sie die komplette Ausgabe als PDF (Umfang ca. 5–10 MB). Außerhalb dieses Angebots ist keine Lieferung möglich.

### Abbestellen:

Das Gratis-Online-Abonnement kann jederzeit per Mausklick wieder abbestellt werden. In jeder Benachrichtigung finden Sie die Information, wie das Abo abbestellt werden kann.

### Das e-Journal

#### Journal für Pneumologie

- ✓ steht als PDF-Datei (ca. 5–10 MB) stets internetunabhängig zur Verfügung
- ✓ kann bei geringem Platzaufwand gespeichert werden
- ✓ ist jederzeit abrufbar
- ✓ bietet einen direkten, ortsunabhängigen Zugriff
- ✓ ist funktionsfähig auf Tablets, iPads und den meisten marktüblichen e-Book-Readern
- ✓ ist leicht im Volltext durchsuchbar
- ✓ umfasst neben Texten und Bildern ggf. auch eingebettete Videosequenzen.

# Der immunsupprimierte Patient mit Atemwegsproblemen

T. Fazekas

**Kurzfassung:** Ein primärer angeborener Immundefekt oder eine sekundäre Immunsuppression durch Infektionen oder Medikamente kann infektiöse oder nicht-infektiöse Lungenpathologien verursachen. Die Symptome der Atemwegsprobleme sind zumeist unspezifisch und reichen von bronchialer Obstruktion bis Hämoptysen und respiratorische Insuffizienz. Die Diagnostik wird zumeist dadurch erschwert, dass im Kindesalter für invasive Untersuchungen wie Bronchoskopie und Lungenbiopsie, aber auch für eine Computertomographie, eine Sedoanalgesie erforderlich ist, bzw. auch im Erwachsenenalter bei ohnehin bestehenden Atemwegsproblemen die Komplikationsrate invasiver Diagnostik durch die Immunsuppression erhöht ist. Daher liegt der Schwerpunkt neben dem Thoraxröntgen bei Lungenfunktionsmessungen inklusive Messungen von DLCO und FeNO, sowie infektiologischen Untersuchungen wie Rachenabstrich oder Sputumanalyse.

Die therapeutische Herausforderung liegt darin, einerseits durch antiinfektiologische Medikamente wie Virustatika eine Knochenmarksup-

pression zu vermeiden und andererseits durch verstärkte immunsuppressive Therapie von nicht-infektiösen Atemwegsproblemen das pulmonale Infektionsrisiko nicht zu erhöhen. Sowohl bei der frühzeitigen Diagnostik als auch bei der gezielten Therapie ist eine enge interdisziplinäre Zusammenarbeit von Pulmologen, Infektiologen, Immunologen oder Onkologen unumgänglich.

**Schlüsselwörter:** Bronchiolitis obliterans, alveolokapilläre Membran, Lungen-Graft-versus-host-Disease

**Abstract: Immunosuppressed patients with respiratory problems.** Primary immunodeficiency or secondary immunosuppression due to infections or drugs can cause infectious or non-infectious pulmonary pathologies. Symptoms of airway impairment are mostly unspecific and include bronchoconstriction, hemoptysis and even respiratory insufficiency. However, diagnostic options can be limited by the fact that in childhood,

invasive procedures such as bronchoscopy or lung biopsy, but even computed tomography, need to be performed in sedoanalgesia; furthermore, in immunosuppressed adults complications during invasive investigations can occur in the course of the anyway compromised respiratory tract. The greatest diagnostic yield is achieved by chest x-ray and lung function testing including DLCO and FeNO, and microbiologic analysis of pharyngeal swabs or sputum.

We face a therapeutic challenge by avoiding bone-marrow suppression caused by virustatic agents and taking the risk of respiratory infections due to increased immunosuppression as treatment of non-infectious complications. For early diagnosis and specific therapy an interdisciplinary cooperation of pulmonologists, infectiologists, immunologists or oncologists must be warranted. **J Pneumologie 2014; 2 (1): 32-6.**

**Key-words:** obliterative bronchiolitis, alveolokapilläre Membran, pulmonary graft-versus-host disease

## ■ Einleitung

Die Lungenbeteiligung an Systemerkrankungen mit Immunsuppression kann am Beispiel von hämatopoetischen und immunologischen Pathologien im Kindesalter veranschaulicht werden, da hier die alveolo-kapilläre Membran als Schnittstelle multifaktoriell beleuchtet werden kann. Sowohl bei gutartigen als auch bösartigen hämatologischen Erkrankungen kann die Lungenpathologie entweder primär im Rahmen der Grundkrankheit und sekundär als direkte Nebenwirkung der Therapie auftreten oder schließlich als infektiöse bzw. nicht-infektiöse Komplikation des supprimierten Immunsystems beobachtet werden. Komplexe immunologische Mechanismen sollen nun im Überblick vorgestellt werden, um die frühzeitige Diagnose und adäquate Therapie dieser insgesamt im Kindesalter seltenen pulmonalen Komplikationen zu erleichtern.

Zunächst können am Beispiel der Sichelzellanämie die Vorgänge an der alveolo-kapillären Membran beschrieben werden, um dann die Beteiligung des Respirationstraktes nach hämatopoetischer Stammzellentransplantation zu zeigen.

Wie in einer Übersichtsarbeit von Gladwin gezeigt [1], führen bei Sichelzellanämie in der Lunge präkapillär Hämolyse durch reduzierte Stickstoffmonoxyd- (NO-) Bioaktivität, Hypoxie durch Freisetzung von Endothelin, sowie ein inhomogenes Ventilations-Perfusions-Verhältnis zu erhöhtem oxydativen Stress und schließlich zu endothelialer Dys-

funktion. Postkapillär kommt es durch Aktivierung von Adhäsionsmolekülen zu erhöhter Viskosität und zunehmender Vaso-Okklusion, die schließlich die Symptome des akuten Chest-Syndromes mit Hypoxämie verursacht. Die Lungenbeteiligung erfolgt also durch eine kardiozirkulatorische Beteiligung, ausgelöst durch eine Sichelzellkrise, die eine Dysregulation von Ventilation und Perfusion bedingt. Beim akuten Chest-Syndrom kommt es zu erhöhter VCAM-1- (vascular cell adhesion molecule 1-) Expression und Adhäsion, sodass durch gesteigerte Adhäsion der Erythrozyten in der Lunge pulmonale Infarkte mit Schmerzkrisen auftreten. Zusätzlich kommt es durch Infarkte in den Rippen und Wirbelkörpern zu Hypoventilation und Bildung von Atelektasen. Konsekutiv kommt es zu Shuntbildung und reduzierter Sauerstoffversorgung der Peripherie mit regionaler Hypoxie, die eine vaso-okklusive Krise mit erhöhter Rigidität der Erythrozyten zur Folge hat. Die mikrovaskuläre Okklusion mit Knochenmarksinfarkten bewirkt schließlich eine Immunsuppression mit erhöhter Infektanfälligkeit, die wiederum gemeinsam durch die Hemmung von NO das Chest-Syndrom eskalieren kann.

Es zeigt sich hier ein komplexer Mechanismus von Pathologien der Ventilation und Perfusion im Rahmen der Lungenbeteiligung bei hämatologischer Erkrankung, die letzten Endes eine Immunsuppression verursacht und eine Reihe weiterer seltener, aber schwerer pulmonaler Krankheitsbilder im Kindes- und Erwachsenenalter kausal bedingen kann. Am Beispiel der Lungenkomplikationen nach hämatopoetischer Stammzellentransplantation (HSZT) im Kindesalter kann die Auswirkung der Immunsuppression besonders deutlich demonstriert werden, da das Immunsystem bei Kindern ohnehin physiologischerweise noch in Entwicklung ist und durch

Aus dem St. Anna-Kinderspital Wien

**Korrespondenzadresse:** PD Dr. Tamas Fazekas, St. Anna-Kinderspital, A-1090 Wien, Kinderspitalgasse 6, E-mail: [tamas.fazekas@gemeinsamwachsen.at](mailto:tamas.fazekas@gemeinsamwachsen.at)

Erkrankungen der Hämatopoese dieses Gleichgewicht signifikant gestört wird.

## ■ Lungenkomplikationen nach HSZT bei Kindern und Jugendlichen

Die hämatopoetische Stammzelltransplantation (HSZT) stellt im Kindesalter eine Behandlungsoption für Patienten mit hämatologischen und nicht-hämatologischen, malignen und nicht-malignen Erkrankungen dar. Pulmonale Komplikationen, infektiöser und nicht-infektiöser Art, sind transplantassoziiert in etwa 25 % zu beobachten und sind ein Modell für eine multifaktorielle Lungenbeteiligung an Systemerkrankungen. Auslöser sind dabei verschiedene Faktoren, wie die Art und die Dauer des immunologischen Defekts der zugrunde liegenden Krankheit und deren Behandlung, die Entwicklung einer „Graft-versus-Host-Disease“ (GvHD) und die Art der Konditionierung. Die Komplikationen sind dabei klassifiziert als frühe und späte, je nachdem ob sie vor oder 100 Tage nach der Transplantation auftreten.

Trotz der Einteilung in infektiöse und nicht-infektiöse Komplikationen ist deren Pathogenese oft multifaktoriell und kann daher in der klinischen Präsentation überlappen. Die Symptome der Atemwegsprobleme sind zumeist unspezifisch und reichen von bronchialer Obstruktion bis zu Hämoptysen und respiratorischer Insuffizienz. Prinzipiell sind eine primäre Lungenbeteiligung durch eine GvHD der Lunge und eine sekundäre Beteiligung als Nebenwirkung von Chemotherapie und Bestrahlung zu unterscheiden.

### Infektiöse und nicht-infektiöse Lungenkomplikationen

Obwohl die Prävalenz an nicht-infektiösen Lungenkomplikationen zuzunehmen scheint, ist ein Großteil der pulmonalen Komplikationen infektiöser Genese. Die Identifikation der jeweiligen Infektion ist von großer Bedeutung, um eine adäquate Therapie zu etablieren und somit die Entwicklung einer Resistenz oder einer medikamentenassoziierten Toxizität zu verringern. Jedoch ist die Durchführung einer bronchoalveolären Lavage wegen der Immunsuppression und der respiratorischen Instabilität oft nicht möglich. Daher beruht die infektiologische Diagnostik zumeist auf noninvasiven Methoden wie Rachenabstrich oder Sputumanalyse.

Die Infektionsanfälligkeit stammzellentransplantierten Patienten beruht in erster Linie auf einem Mangel an zirkulierenden Neutrophilen innerhalb der ersten 30 Tage nach HSZT sowie einem Funktionsdefekt immunkompetenter Zellen innerhalb der ersten 360 Tage. Nach der Gabe von Zytostatika etwa im Rahmen einer Konditionierung vor SZT kommt es ebenfalls zu einer schweren Neutropenie [2].

Die bakterielle Pneumonie tritt dabei am häufigsten in der Akutphase auf. Ursächlich werden eine Veränderung der oralen und intestinalen Flora, sowie das Vorhandensein eines zentralvenösen Dauerkatheters angenommen. Mögliche Risikofaktoren sind die Durchführung einer myeloablativen Therapie sowie eine protrahierte Neutropenie. Gram-positive Bakterien werden aufgrund der Verwendung von zentralvenösen Dauerkathetern immer häufiger, aber auch Fälle einer Legio-

nellenpneumonie werden beobachtet. Die bakterielle Pneumonie ist verantwortlich für eine 20 %ige transplantassoziierte Mortalitätsrate [3].

Pilzinfektionen nach HSZT sind vor allem mit *Aspergillus fumigatus* und *Candida* sp. assoziiert. Die Aspergillose ist die häufigste Schimmelpilzinfektion bei stammzellentransplantierten Kindern mit protrahierter Neutropenie. Die Risikofaktoren sind eine allogene Transplantation, das Vorhandensein einer GvHD, eine T-Zellen-Depletion, Neutropenie, Lymphopenie, hochdosierte systemische Kortikosteroide und eine Zytomegalievirus- (CMV-) Infektion. In über 90 % der Fälle mit invasiver Aspergillose ist die Lunge beteiligt, mit einer Mortalität von 70 bis 90 %. In der Computertomographie des Thorax lassen sich meist Knötchen, Infiltrate und pathognomonische Verdichtungen mit einem Halo finden. Eine Infektion mit *Candida* sp. tritt in 10 % im ersten Jahr nach HSZT auf, aber die Inzidenz ist in den letzten Jahren unter konsequenter oraler Fluconazolprophylaxe signifikant zurückgegangen. Risikofaktoren umfassen eine allogene Stammzelltransplantation, steigendes Alter, GvHD und Ganzkörperbestrahlung („total body irradiation“, TBI).

Die Phase der **frühen infektiösen Komplikationen** nach HSZT umfasst den Zeitraum von 30 bis 100 Tagen. In diesem Zeitraum sind überwiegend Infektionen mit dem Cytomegalievirus (CMV), dem humanen Metapneumovirus (hMPV) und *Pneumocystis jirovecii* zu beobachten. Die meisten Fälle einer CMV-Infektion treten als Reaktivierung auf, wobei die Inzidenz einer CMV-Pneumonie bei allogenen HSZT-Patienten höher ist (10 bis 30 %). Risikofaktoren sind Alter über 10 Jahre, T-Zell-Depletion, Therapie mit Anti-Thymozyten-Globulin (ATG), nicht verwandte oder „mismatched“-HLA-Spender oder schwere systemische GvHD. Die Inzidenz einer *Pneumocystis*-Pneumonie (PCP) ist wegen der routinemäßigen Trimethoprim-Prophylaxe in den letzten Jahren rückläufig.

Zu der Phase der **späten infektiösen Komplikationen** nach HSZT zählen eine Infektion mit dem CMV, dem Varizella-Zoster-Virus (VZV) und Pilzinfektionen. Eine CMV-Pneumonie tritt in mehr als 31 % der Fälle 100 Tage nach einer HSZT auf; die Mortalitätsrate beträgt dabei 20 bis 60 %. Lymphopenie, schlechte CMV-spezifische Immunität und chronische GvHD sind Risikofaktoren für das Auftreten einer Pneumonie. Bakterielle Infektionen sind seltener bis zu 100 Tage nach einer HSZT [3].

Die Prävalenz nichtinfektiöser Pathologien nach Stammzelltransplantation bei Kindern ist in den letzten Jahren durch bessere Infektionsdiagnostik, aggressivere präemptive und prophylaktische antiinfektiöse Maßnahmen, sowie vermehrten Einsatz von flexibler Bronchoskopie und bioptischer Diagnosesicherung nichtinfektiöser Lungenkomplikationen gestiegen [4]. Die Diagnostik wird zumeist dadurch erschwert, dass im Kindesalter für invasive Untersuchungen wie Bronchoskopie und Lungenbiopsie, aber auch für eine Computertomographie, eine Sedoanalgesie erforderlich ist, bzw. auch im Erwachsenenalter bei ohnehin bestehenden Atemwegsproblemen die Komplikationsrate invasiver Diagnostik durch die Immunsuppression erhöht ist.

**Frühe nichtinfektiöse Lungenkomplikationen** treten innerhalb von 100 Tagen nach HSZT auf. Während dieser Zeit wird die Lunge einerseits durch die Medikamenten-assoziierte Toxizität, andererseits durch alloimmunologische Prozesse geschädigt. Hochdosischchemotherapie und „Total Body Irradiation“ (TBI) führen meist zu Mukositis, Inflammation des Respirationstraktes, laryngealen Ödemen oder Pneumonitis durch Aspiration von Blut. Dabei kann eine Mukositis zu pseudomembranösen Formationen und dadurch zu signifikanter Atemwegsobstruktion führen.

**Späte nichtinfektiöse Lungenkomplikationen** treten nach dem 100. Tag nach der HSZT auf und umfassen behandlungsassoziierte Komplikationen, idiopathisches Pneumonie-Syndrom (IPS) und verwandte Störungen, pulmonale vaskuläre Komplikationen sowie Lungen-GvHD und assoziierte Störungen. Die Entstehung eines Lungenödems oder eines Pleurergusses erfolgt schnell und tritt meist in der zweiten oder dritten Woche nach der HSZT im Rahmen erhöhter vaskulärer Permeabilität beim hämatologischen Engraftment auf. Daher wird das Krankheitsbild „peri-engraftment respiratory distress syndrome“ (PERDS) genannt. Die Ursache ist meist ein steigender hydrostatischer Druck, sowie eine gesteigerte Permeabilität in den Kapillaren. TBI, Lungenverletzungen durch immunsuppressive Medikation und Sepsis können zu pulmonalen Ödemen nichtkardialer Ursache führen [5].

Das IPS ist definiert als klinisches Syndrom mit diffusem Lungenschaden nach HSZT ohne Vorliegen einer nachgewiesenen infektiösen Ätiologie. Mögliche auslösende Faktoren sind Konditionierungstherapie, immunmedierte und inflammationsassoziierte Lungenschäden und okkulte Infektionen. Die zwei diagnostischen Hauptkriterien beinhalten die Evidenz eines ausgedehnten Alveolarschadens und die Abwesenheit einer aktiven Infektion des unteren Respirationstrakts. Zur Diagnosestellung wird die Durchführung einer bronchoalveolären Lavage (BAL) oder einer transbronchialen Biopsie empfohlen. Therapeutisch stehen systemische Steroide im Vordergrund.

IPS schließt als klinisches Syndrom noch weitere Erkrankungen, wie die diffuse alveoläre Hämorrhagie (DAH) und das Engraftmentsyndrom (ES), mit ein. Pneumothorax, Mediastinalemysem und subkutanes Emphysem sind weitere Erkrankungen, die mit IPS assoziiert werden. Die DAH ist charakterisiert durch Husten, Hypoxie, Hämoptyse, progressive Dyspnoe und diffuse interstitielle und alveoläre Infiltrate ohne Vorliegen einer Infektion. Die Inzidenz bei Kindern nach der HSZT beträgt dabei 4–6 %. Die Symptome treten ein bis vier Wochen nach der Transplantation auf und nehmen meist einen schnellen Verlauf. Die Diagnose wird durch BAL gestellt, wobei hämosiderinbeladene Makrophagen vorkommen können. Oft ist das respiratorische Versagen durch die Hypoxie so progredient, dass eine mechanische Beatmung benötigt wird. Die Ätiologie ist noch unklar, obwohl Inflammation und Zytokinausschüttung eine signifikante Rolle zu spielen scheinen.

Bei ausgeprägter Lungenbeteiligung wird das ES wie schon erwähnt PERDS genannt. Es präsentiert sich vor allem mit Fieber und erythrodermatösem Hautausschlag während der Zeit der Erholungsphase der Neutrophilen. Die Lunge kann

dabei mit leichten Infiltraten bis hin zum pulmonalen Ödem und Atemnotsyndrom (ARDS) beteiligt sein. Pathogenetisch findet sich eine gesteigerte Durchlässigkeit der Kapillaren durch wahrscheinlich erhöhte Zytokinausschüttung während des Engraftments [4].

Die Inzidenz einer strahlenassoziierten Pneumonitis ist abhängig von der Dosis, deren Fraktionierung und Größe des Bestrahlungsfeldes an der Lunge. Die klinischen Zeichen sind oft nur subtil und treten meist zwei bis drei Monate nach der Bestrahlung auf. Dyspnoe ist dabei das Hauptsymptom. Eine Pneumonitis kann auch spontan und stufenweise in eine Fibrose übergehen. Der transfusionsassoziierte akute Lungenschaden (TRALI) ist definiert als der Beginn eines bilateralen Infiltrats ohne Evidenz einer Hypertension im linken Vorhof innerhalb von sechs Stunden nach Gabe einer Bluttransfusion. Das sich dabei entwickelnde pulmonale Ödem entsteht wahrscheinlich durch Antikörper-Antigen-Interaktion zwischen Spender und Empfänger. Falls der Empfänger Symptome eines TRALI zeigt, muss die Transfusion sofort gestoppt werden. Ein medikamentenassoziiertes Lungenschaden äußert sich meist durch eine inflammatorische interstitielle Pneumonitis als Folge einer Hypersensitivitätsreaktion. Der Lungenschaden kann dabei zwischen Tagen und Monaten nach HSZT auftreten. Die in diesem Zusammenhang meist in Verbindung gebrachten Chemotherapeutika sind Methotrexat, Bleomycin, Busulfan und Fludarabin. Weitere Krankheiten, die mit Intoxikation von Medikamenten assoziiert werden, sind „pulmonary venoocclusive disease“ (PVOD), „Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia“ (BOOP) und Alveolarproteinose.

Zu den pulmonalen vaskulären Komplikationen zählt das Krankheitsbild der pulmonalen zytolytischen Thrombi (PCT), welches bis jetzt nur in pädiatrischen Patienten gefunden wurde und sich mit Symptomen wie Fieber, Husten, Schmerzen im Thoraxbereich und progressives respiratorisches Leiden zeigt. Im Mittel werden die Symptome um den 72. Tag nach der Transplantation beschrieben. Im Thorax-CT finden sich typischerweise diskrete periphere und subpleurale Knötchen. Die definitive Diagnose kann durch eine Biopsie gestellt werden, bei der sich Gefäßverschlüsse mit Störungen in der zellulären Produktion finden lassen. Man nimmt an, dass die PCT eine histologische Manifestation einer akuten GvHD ist. Eine PVOD kommt als sehr seltene Komplikation einer pädiatrischen HSZT vor. Die Symptome inkludieren Dyspnoe, Kardiomegalie, Röntgeninfiltrate und pulmonale Hypertension. Sie tritt durchschnittlich 49 Tage nach der Transplantation auf und kann auch mit einer Leber-VOD assoziiert sein. Da viele Patienten mit diesen Symptomen oft zu krank sind, um sich einem Ventilations-Perfusions-Scan unterziehen zu können, wird diese als Ausschlussdiagnose gestellt. Über das Vorliegen einer pulmonalen arteriellen Hypertension (PAH) gibt es nur wenige Publikationen in pädiatrischen HSZT-Populationen, die Prävalenz ist jedoch wahrscheinlich unterschätzt. Die Symptome resultieren aus dem gesteigerten Druck der Pulmonalarterie [4].

### Lungen-GvHD

Das Krankheitsbild der „Graft-versus-Host-Disease“ gehört zu den häufigsten Komplikationen einer allogenen Stammzellentransplantation und scheint sich pathophysiologisch von

der Lungen-GvHD nach Lungentransplantation zu unterscheiden. Eine Depletion der T-Zellen aus dem Transplantat verringert zwar das Risiko einer GvHD, führt aber gleichzeitig zu erhöhten Rezidivraten und Transplantatversagen („graft failure“). Die Häufigkeit ist abhängig von der Übereinstimmung der HLA-Antigene. Bei HLA-identen Geschwistern beträgt sie 25–40 %. Bei fehlender Übereinstimmung von einem HLA-Antigen erhöht sich die Häufigkeit des Auftretens bereits auf 50 %. Zur Prävention einer akuten GvHD werden die Patienten nach der Transplantation immunsupprimiert. Die Immunsuppression sollte jedoch nicht zu stark sein, da man den erwünschten Graft-versus-Leukämie/Tumor-Effekt nicht zu stark beeinträchtigen möchte. Die chronische GvHD tritt nach 100 Tagen posttransplant auf. Das Risiko, nach einer akuten GvHD eine chronische zu entwickeln, ist um 11 % erhöht. Sie entsteht bei ungefähr 40 % der Patienten. Systemische Kortikosteroide haben therapeutisch den höchsten Evidenzgrad [6].

Die Bronchiolitis obliterans (BO) ist die häufigste Manifestation einer chronischen Lungen-GvHD nach HSZT. Klinisch zeigt sich eine chronische, obstruktive und irreversible Lungenerkrankung, die bei Kindern in erster Linie durch eine Bodyplethysmographie diagnostiziert wird, weshalb als Screening eine Lungenfunktion vor HSZT, dann 100 Tage danach, sowie am Tag +180 und +360 empfohlen werden. Zusätzlich scheint die Inflammometrie mit FeNO-Messungen sowie die Messung der Diffusionskapazität (DLCO) als noninvasive Marker zur Früherkennung der BO beitragen zu können. Pathogenetisch werden allogene T-Lymphozyten, die direkt das Epithel der Bronchiolen angreifen, diskutiert. Weiters scheinen eine ziliäre Dysfunktion nach Strahlentherapie im Rahmen der Konditionierung, virale Infektionen und Arzneimitteltoxizität eine Lungen-GvHD nach HSZT triggern zu können. Die Entstehung der BO variiert von drei Monaten bis zu Jahren, mit einer durchschnittlichen Zeit von einem Jahr nach der Stammzelltransplantation. Sie ist nicht zu verwechseln mit dem Bronchiolitis-obliterans-Syndrom (BOS) nach Lungentransplantation, bei welcher pathophysiologisch andere Mechanismen beteiligt sein dürften, wenngleich die klinischen Symptome äußerst ähnlich sind. Das Thoraxröntgen zeigt sich oft unauffällig. Um eine definitive Diagnose stellen zu können, muss eine Lungenbiopsie durchgeführt werden, die aber bei immunsupprimierten Kindern nur selten durchführbar ist. Da die BO auf der Basis einer alloimmunologischen Reaktion resultiert, wird zunächst eine Steigerung der Immunsuppression empfohlen. Neben Steroidpulsen steht die extrakorporale Photopherese als Therapieoption zur Verfügung. Die Mortalitätsrate ist relativ hoch, die Todesursache sind respiratorisches Versagen und opportunistische Infektionen.

Weiters kann sich eine Lungen-GvHD im Sinne einer Bronchiolitis obliterans mit organisierender Pneumonie (BOOP) manifestieren. Es sind nur wenige pädiatrische Fälle nach HSZT bekannt und die genaue Pathogenese ist unklar. Das Auftreten der Erkrankung variiert zwischen fünf bis über 2800 Tage posttransplant, wobei der Durchschnitt bei 108 Tagen nach der HSZT liegt. In der Lungenfunktion zeigt sich typischerweise eine Restriktion. Auch hier wird die definitive Diagnose nur durch eine Biopsie gefunden. Die meisten HSZT-Patienten mit BOOP sprechen auf systemische Stero-

idtherapie rasch an. In manchen Studien hat sich bei pädiatrischen Patienten die Kombination von Prednisolon und Makroliden in einer geringen Dosierung als wirksam erwiesen [4, 7].

## ■ Die Rolle von niedergelassenen (Kinder-) Pulmologen

Die extramurale Versorgung von immunsupprimierten Patienten stellt für Pulmologen und Pädiater eine besondere Herausforderung dar, bei der die Vermeidung und Früherkennung von infektiösen oder nicht-infektiösen Lungenkomplikationen im Mittelpunkt steht. Einerseits ist die Kenntnis möglicher oben genannter Pathologien entscheidend; oft ist es aber ausreichend, rechtzeitig an eine seltene pulmonale Komplikation zu denken.

In der Akutphase nach HSZT sind sicher monatliche Kontrollen mit Pulsoxymetrie und Bestimmung des Blutbildes in der Praxis anzuraten. Alle 3 Monate ist im ersten Jahr nach HSZT eine Bodyplethysmographie, optimalerweise altersabhängig zusätzlich mit DLCO- und FeNO-Messung zu empfehlen, zumindest so lange, bis die immunsuppressiven Medikamente von der betreuenden Klinik abgesetzt worden sind. Eine mögliche Abstoßung ist manchmal bereits im Blutbild zu erkennen, zum Beispiel im Falle eines Leukämie-Rezidives mit Hyperleukozytose.

Die Früherkennung von nicht-infektiösen Lungenkomplikationen ist durch die Lungenfunktion möglich, insbesondere die BO beginnt mit einem plötzlichen Abfall der FEV1 sowie einer plötzlich auftretenden schweren obstruktiven Ventilationsstörung der kleinen Atemwege; eine neu auftretende Restriktion kann ein Hinweis auf eine beginnende BOOP sein. Auch ein unerklärlicher Anstieg von FeNO bzw. ein Abfall der DLCO sind frühe Warnhinweise. Oft sind diese Veränderungen bereits messbar, bevor respiratorische Symptome auftreten oder nativradiologische Veränderungen sichtbar werden.

Infektiologische Erkrankungen hingegen manifestieren sich zunächst klinisch, zumeist mit Fieber und Husten, und zeigen sich bereits früh im Thoraxröntgen. Für die adäquate Therapie sind nach Möglichkeit ein Keimnachweis aus respiratorischem Sekret und ein Galaktomannan-Test empfehlenswert, um nicht eine beginnende invasive fungale Infektion zu übersehen. Die empirische antibiotische Therapie muss nach Antibiogramm optimiert werden, die virustatische Therapie erfordert zumeist engmaschige Kontrollen der Nierenfunktion und der Haut, weil Virusinfekte häufig eine (Haut-) GvHD triggern können. Umgekehrt sind bei Patienten mit Lungen-GvHD regelmäßige virologische Untersuchungen anzuraten, da die Immunsuppression im Rahmen der Lymphopenie ein erhöhtes Risiko für Virusinfekte darstellt.

Die präemptive und prophylaktische Therapie wird zwar von der Klinik anhand infektiologischer Vorbefunde vorgegeben, die rechtzeitige Antibiose bzw. konsequente inhalative Therapie von Lungenkomplikationen durch den niedergelassenen Pulmologen ist aber entscheidend zur Reduktion der insgesamt hohen Mortalität der oben erwähnten pulmonalen Pathologien. Dabei sind Medikamenteninteraktionen zu beachten, beispielsweise führt Gentamycin in Kombination mit Cyclo-

sporin oder Tacrolimus zu erhöhter Nierentoxizität, Linezolid ist gemeinsam mit Antidepressiva wegen der Gefahr des Serotoninsyndroms kontraindiziert. Bei Amphotericin gemeinsam mit Kortikosteroiden kommt es häufiger zu Hypokaliämien, Makrolide und Azole führen zu erhöhten Serumspiegeln vieler Medikamente, wie etwa Immunsuppressiva oder Zytostatika.

Unbedingt vermeiden sollte man in der Ordination den Kontakt immunsupprimierter Patienten mit potenziellen Infektionsquellen, ein eigener Wartebereich ist wünschenswert. Vermeiden sollte man ebenfalls eigenständige Therapieversuche der Patienten selbst, wenn im Rahmen der Lungen-GvHD Husten oder Atemnot auftritt. Hier ist der enge Kontakt zum niedergelassenen Pulmologen und zur betreuenden Klinik entscheidend.

### ■ Zusammenfassung

Zusammenfassend ist also zu bedenken, dass immunsupprimierte Patienten infektiöse oder nicht-infektiöse Lungenpathologien entwickeln können. Die Diagnostik beruht in erster Linie auf Thoraxröntgen und routinemäßigen Lungenfunktionsmessungen zu fixen Zeitpunkten nach HSZT inklusive Messungen von DLCO und FeNO, sowie Rachenabstrich oder Sputumanalyse. Therapeutisch und prophylaktisch ist ein adäquates Gleichgewicht von Infektionsrisiko durch Immunsuppression und Immunsuppression durch Medikamente entscheidend. Sowohl bei der frühzeitigen Diagnostik als auch bei der gezielten Therapie ist eine enge interdisziplinäre Zusammenarbeit von Pulmologen, Infektiologen, Immunologen oder Onkologen unumgänglich.

### ■ Relevanz für die Praxis:

- Bei immunsupprimierten Patienten sollten insbesondere nicht-infektiöse Atemwegsprobleme frühzeitig erkannt und behandelt werden.
- Der Einsatz der antiinfektiösen oder immunsuppressiven Therapie sollte möglichst gezielt und frühzeitig, manchmal auch präemptiv erfolgen.
- Engmaschige Kontrollen der Pulsoxymetrie, des respiratorischen Sekretes sowie der Lungenfunktion sind neben bildgebenden Verfahren die Grundpfeiler der Routinediagnostik in der Praxis.

### ■ Interessenkonflikt

Der Autor gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

### Literatur:

1. Gladwin MT, Vichinsky E. Pulmonary complications of sickle cell disease. *N Engl J Med* 2008; 359: 2254–65.
2. Mims C, Zuckerman M. Medizinische Mikrobiologie, Infektiologie. Mit Virologie und Immunologie. 2. Auflage, Urban und Fischer 2007; 459–60.
3. Collaco MJ, Gower AW, Mogayzel P Jr. Pulmonary dysfunction in pediatric hematopoietic stem cell transplant patients: overview, diagnostic considerations and infectious complications. *Pediatric Blood Cancer* 2007; 49: 117–26.
4. Gower AW, Collaco MJ, Mogayzel PJ Jr. Pulmonary Dysfunction in Pediatric Hematopoietic Stem Cell Transplant Patients – Non-Infectious and Long-Term Complications. *Pediatric Blood Cancer* 2007; 49: 225–33.
5. Khurshid I, Anderson LC. Non-infectious pulmonary complications after bone marrow transplantation. *Postgrad Med J* 2002; 78: 257–62.
6. Whedon MB, Wujcik D. Blood and marrow stem cell transplantation. Principles, practice and nursing insights. 2nd ed; Jones and Bartlett, 1997; 177–204.
7. Yoshihara S., Yanik G., Cooke KR, Mineishi S. Bronchiolitis obliterans syndrome (BOS), Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia (BOOP) and other late-onset noninfectious pulmonary complications following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2007; 13: 749–59.

# Mitteilungen aus der Redaktion

## Besuchen Sie unsere zeitschriftenübergreifende Datenbank

[Bilddatenbank](#)

[Artikeldatenbank](#)

[Fallberichte](#)

## e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

[Bestellung e-Journal-Abo](#)

## Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

[Impressum](#)

[Disclaimers & Copyright](#)

[Datenschutzerklärung](#)