memo
magazine of european medical oncology

Official Journal of the Central European Cooperative Oncology Group (CECOG) and Austrian Society for Haematology and Medical Oncology (OeGHO)

14. Jahrgang 2021 · Supplement 9

memo (2021) 14 :S191–S222
https://doi.org/10.1007/s12254-021-00777-3
Online publiziert: 21 December 2021
© Springer-Verlag GmbH Austria, part of Springer Nature 2021

Von der KMT zur ICU

Das Spektrum der Post-HSCT-Komplikationen unter besonderer Berücksichtigung des intensivmedizinischen Kontext

Critical Care Report

Der Übersichtsartikel behandelt Komplikationenen nach hämatopoetischer Stammzelltransplantation bei erwachsenen Patienten, besonders solche in der frühen Posttransplant-Phase.
Der Bericht wurde mit großer Sorgfalt und unter Mitwirkung von fachlichen Experten erstellt. Fehler können aber trotzdem nicht ausgeschlossen werden. Wir hoffen, dass dieser Bericht mit seinen umfangreichen Literaturzitaten eine hilfreiche Einführung für Interessierte in die Thematik ist.
Zur Vereinfachung und leichteren Lesbarkeit wird im Text die männliche Form verwendet, schließt aber, sofern dies nicht ausdrücklich anders bezeichnet wurde, immer alle Geschlechter ein.

Autoren: Dr. Mathias Schneeweiß-Gleixner und Dr. Edgar Cordruwisch

Mit einem Vorwort von
Univ.-Prof. Dr. Hildegard Greinix und Ao. Univ. Prof. Dr. Thomas Staudinger

Lecture Board:
Assoc. Prof. Priv. Doz. Dr. Peter Schellongowski, Univ. Doz. Dr. Johannes Clausen, Univ. Doz. Dr. Stefan Hatzl

JOB CODE: M-AT-DEF-2100004

Lecture Board

Wir danken den Experten des Lecture Board für die Anregungen, Diskussionen und die fachlich-didaktische Unterstützung.

Die intensivmedizinische Versorgung kritisch kranker Krebspatienten, insbesondere jener mit einer vorausgegangenen Stammzelltransplantation, stellt Intensiv- und TransplantationsmedizinerInnen vor eine große, Interdisziplinarität voraussetzende Aufgabe. Die verbesserte Prognose der betroffenen Patientinnen und Patienten innerhalb der vergangenen Jahrzehnte stellt einen Erfolg rastloser Forschungsbemühungen in Kombination mit der Vermittlung der entsprechenden Ergebnisse, ultimativ deren Umsetzung in eine neue Praxis dar. Ein Grundverständnis der Epidemiologie, Pathophysiologie und prognostischen Relevanz der einzelnen Komplikationen ist unerlässlich, um die geigneten dianotischen und therapeutischen Schritte zu veranlassen. Die Lektüre dieses Werkes erlaubt eine Vertiefung in eine Vielzahl der assoziierten Themengebiete und empfiehlt sich für alle mit der Versorgung dieser Patienten befassten Kolleginnen und Kollegen.

Assoc. Prof. Priv. Doz. Dr. Peter Schellongowski

Die vorliegende, umfassende Übersichtsarbeit zu Epidemiologie, Behandlung und Prognose von kritisch kranken, „intensiv-pflichtigen", hämato-onkologischen Patienten, mit Schwerpunkt auf Komplikationen nach (allogener) Stammzelltransplantation, stellt einen wichtigen Beitrag zum (wechsleseitigen) Verständnis der medizinischen Grundlagen, von der Pathophysiologie bis zur Prognose, und damit zur Schaffung einer rationalen Basis für interdisziplinäre Therapieentscheidungen im Bereich der Schnittmenge aus Hämato-Onkologie, Transplantationsmedizin und Intensivimedizin, dar. Gemessen an der klinischen Relevanz und alltäglichen Gegenwart dieses Problemfeldes ist seine ausreichende wissenschaftliche und didaktische Aufarbeitung ein bislang unerreichtes, aber erstrebenswertes Ziel, dem dieser praxisorientierte Artikel einen Schritt näher kommt.

Priv. Doz. Dr. Johannes Clausen

*Die Behandlung von hämatologischen Patient*innen an Intensivstationen stellt alle beteiligten Fachdisziplinen vor große Herausforderungen. Oftmals wirft bereits die Indikation zur Aufnahme dieser Patientengruppe auf einer Intensivstation Kontroversen auf. Einer der entscheidendsten Punkte für eine optimale Betreuung hämatologischer Patienten*innen und insbesondere jener nach einer allogenen Stammzelltransplantation ist die tägliche Interaktion zwischen Intensivmediziner*innen und Hämatologen*innen. Hier ist vor allem eine großes Verständnis für die Sichtweise der jeweils anderen Disziplin entscheidend. Dieser umfassende Artikel stellt einen wertvollen Beitrag zu dieser Thematik dar. Insbesondere fasst diese Übersichtsarbeit die aktuelle Literatur zur Thematik kritisch kranker hämatologischer Patient*innen mit Schwerpunkt auf allogene Transplantation auf didaktisch hohem Niveau zusammen und kann einen Beitrag dazu leisten um diese vulnerable Patientengruppe besser zu versorgen.*

Priv. Doz. Dr. Stefan Hatzl

Lecture Board:
Assoc. Prof. Priv. Doz. Dr. Peter Schellongowski
Universitätsklinik für Innere Medizin I, Medizinische Universität Wien
Mitbegründer und Co-Koordinator der Initiative „Intensive Care in Hematologic and Oncologic Patients (iCHOP)"
Priv. Doz. Dr. Johannes Clausen
Interne 1 – Hämatologie mit Stammzelltransplantation, Hämostaseologie und medizinische Onkologie
Ordensklinikum Linz GmbH Elisabethinen
Priv. Doz. Dr. Stefan Hatzl
Medizinische Universität Graz
Klinische Abteilung für Hämatologie, LKH-Univ.Klinikum Graz

Vorwort

Univ. Prof. Dr. Hildegard Greinix

Die allogene Knochenmark-und Blutstammzelltransplantation (HSZT) stellt eine etablierte, kurative Therapieoption für ausgewählte Patienten mit hämatologischen Erkrankungen dar und wurde in den vergangenen Jahrzehnten weltweit zunehmend häufiger sehr erfolgreich durchgeführt. Leider ist die HSZT nach wie vor mit schwerwiegenden Komplikationen wie opportunistischen Infektionen, Organtoxizitäten und immunologischen Ereignissen wie der akuten und chronischen Graft-versus-Hosterkrankung (GvHD) assoziiert. Intensive Konditionierungsregime sowie Infektionen verursachen die Freisetzung von proinflammatorischen Zytokinen und Chemokinen, die zusammen mit verschiedenen Immuneffektorzellen zu Endothelzellaktivierung sowie -schädigung führen und schwerwiegende Komplikationen wie transplant-assoziierte thrombotische Mikroangiopathie oder Veno-okklusiverkrankung (VOD) der Leber zufolge haben können.

Auch bei vielen Patienten nach zellulären Immuntherapien wie CAR-T-Zellverabreichungen ist aufgrund eines ausgeprägten Cytokin Release Syndroms oder des Immuneffektorzell-assoziierten Neurotoxizitätssyndroms eine intensivmedizinische Aufnahme erforderlich.

In den vergangenen Jahren verbesserte sich aufgrund der Möglichkeit der Verabreichung von dosisreduzierten Konditionierungen, der verbesserten Spenderauswahl und Supportivtherapie Maßnahmen sowie der Risiko-Stratifizierung der Patienten anhand etablierter, validierter Scoring Systeme das Überleben von Patienten nach allogener HSZT maßgeblich. In diesem Zusammenhang sollte auch darauf hingewiesen werden, dass die ICU-Mortalität von Patienten mit malignen Erkrankungen sowie solchen nach HSZT in den vergangenen zwei Jahrzehnten signifikant abgenommen hat. Dabei spielen eine Vielzahl an Faktoren wie die Früherkennung und damit frühzeitige Intervention bei Organschäden, der frühe Einsatz innovativer antiinfektiöser Regime und neue mechanische Beatmungsmöglichkeiten eine Rolle. Als entscheidend zur Verbesserung des Outcomes von Patienten nach HSZT hat sich dabei die intensive Kooperation zwischen Hämatologen, Intensivmedizinern, Pflege und anderen Spezialisten in diesem Bereich herausgestellt. Dadurch ist es möglich, nach gemeinsamer Evaluation Patienten frühzeitig vor Auftreten weiterer hypoxischer oder anderer toxischer Gewebeschädigungen einer intensivmedizinischen Aufnahme zuführen zu können.

Es ist sehr erfreulich, dass die ausgezeichnete Kooperation zwischen Hämatologen und Intensivmedizinern nicht nur zu verbessertem Überleben von Patienten nach HSZT führt, sondern auch dieser Critical Care Report gemeinsam erstellt werden konnte, in dem alle wichtigen Bereiche wie pulmonale und infektiöse Komplikationen, Neutropenien, Sepsis, GvHD, und VOD exzellent nach dem derzeitigen Stand der Wissenschaft in Hinblick auf Epidemiologie, Früherkennung und Langzeitüberleben beschrieben sind und damit einheitliche Vorgehensweisen und weitere Verbesserungen bei diagnostischen und therapeutischen Maßnahmen bei diesen Patienten ermöglicht werden.

Da zu Recht in diesem Bereich die veröffentlichten Daten in der Literatur immer wieder als mangelhaft kritisiert werden, besteht ein hoher Bedarf, klinische Studien durchzuführen, um die Pathogenese verschiedenster Komplikationen besser zu verstehen und das Management kritisch kranker hämatologischer Patienten nach HSZT nach Aufnahme auf eine ICU weiter zu verbessern. Wir sollten das Verfassen dieses Critical Care Reports auch zum Anlass nehmen, uns nicht nur in diesem speziellen Fachbereich weiterzubilden, sondern auch gemeinsame wissenschaftliche Projekte in Hinblick auf Prophylaxe, Früherkennung und Therapie schwerwiegender Komplikationen nach HSZT durchzuführen und damit qualitativ ausgezeichnete Daten gemeinsam zu generieren, die das Outcome unserer sehr vulnerablen Patienten weiter verbessern können.

Herzlichen Dank für dieses ausgezeichnete Projekt und auf weitere hervorragende Zusammenarbeit zwischen Hämatologie und Intensivmedizin!

Univ. Prof. Dr. Hildegard Greinix
Leiterin der Klinischen Abteilung für Hämatologie
Präsidentin des Worldwide Network for Blood & Marrow Transplantation (WBMT)
Klinische Abteilung für Hämatologie
LKH-Univ.Klinikum Graz
Medizinische Universität Graz

Vorwort

Ao. Univ. Prof. Dr. Thomas Staudinger

Die internistische Intensivmedizin ist mit einer zunehmenden Anzahl von Patienten mit maligner Grunderkrankung konfrontiert. In einer rezenten Prävalenzstudie konnten auf europäischen Intensivstationen mehr als 20 % der Patienten identifiziert werden, die an einer Krebserkrankung litten. Die intensivmedizinische Betreuung dieser Patienten hat in den letzten zwanzig Jahren einen massiven Paradigmenwechsel erfahren. Die Aufnahme hämatologischer und onkologischer Patienten auf Intensivstationen erfolgte früher in der Regel entweder postoperativ oder manchmal im Rahmen akut auftretender Komplikationen während der Therapie. Die Prognose dieser Patientengruppe wurde, wenn „ungeplant" intensivpflichtig, als extrem schlecht eingestuft und dementsprechende Zurückhaltung in der Aufnahmepolitik an den Tag gelegt. Im Lichte der Erkenntnisse der letzten Jahrzehnte kann diese Einschätzung nicht mehr aufrecht erhalten werden, denn wir wissen, dass die Prognose dieser Patienten durch die Schwere des akuten Problems und nicht durch die Prognose der Grundkrankheit bestimmt wird.

In besonders hohem Maße wurde bis nach der Jahrtausendwende für Patienten nach allogener Stammzelltransplanation über eine exorbitant hohe Mortalität im Rahmen eiens akuten Organversagens, insbesonders unter Beteiligung des respiratorischen Systems, berichtet. In den letzten Jahren wurde allerdings eine Vielzahl an Arbeiten publiziert, die Verlauf, prognostische Faktoren und Möglichkeiten der therapeutischen Intervention beschreiben und der Zurückhaltung bezüglich der intensivmedizinischen Betreuung dieser Patientengruppe den Boden entziehen. Damit ist die Intensivmedizin aufgerufen, Patienten mit therapieassoziierten Komplikationen nach Stammzelltransplantation adäquat (und erfolgreich!) zu versorgen. So ist die Mortalität stammzelltransplantierter, akut kritisch kranker Patienten von global annähernd 100 % auf etwa 44 % gesunken, was einerseits auf Fortschritte im Peri-Transplantmanagement als auch auf die Fortschritte der intensivmedizinischen Versorgung zurückzuführen ist: Die Intensivmedizin hat gelernt, die Prinzipien der supportiven, transplantassoziierten Therapie weiterzuführen, spezifische Überlegungen zu Diagnostik und Therapie des respiratorischen Versagens oder der Sepsis anzustellen, sowie transplantationsassoziierte Syndrome, wie die Graft-versus-Host-Disease (GVHD), die veno-occlusive disease (VOD) oder thrombotische Mikroangiopathien (TMA) zu erkennen und spezifisch zu therapieren. Voraussetzung zur erfolgreichen intensivmedizinischen Behandlung stammzelltransplantierter Patienten ist die Kenntnis ihrer charakteristischen Probleme und der auf diese abgestimmten therapeutischen Strategien, die sich oft vom typischen intensivmedizinischen Management unterscheiden. Dementsprechend zeigen zahlreiche Studien einen Zentrums- und Fallzahleffekt, das heisst, dass hochspezialisierte intensivmedizinische Zentren mit Anbindung an eine Stammzelltransplantationseinheit mit entsprechender Erfahrung durch hohe Patienenzahlen von deutlich besseren Ergebnissen berichten. Dazu kommt der Wissens- und Erfahrungstransfer zwischen den Spezialdisziplinen Hämatologie/Stammzelltransplantation und Intensivmedizin: Eine enge Kooperation zwischen diesen führt nachweislich zu einer Verbesserung der Prognose.

Genau hier setzt der vorliegende „Critical Care Report" an: Er stellt eine Zusammenfassung stammzelltransplantations-assoziierter Komplikationen, die eine intensivmedizinische Betreuung nötig machen basierend auf der umfangreichen rezenten Literatur dar – als Kompendium und Wissensgrundlage für Intensivmediziner, die nicht Tag für Tag mit diesem Patientengut konfrontiert sind – und das sind die meisten! Der vorliegende Report ist vor allem als Anregung für differentialdiagnostische Überlegungungen als Grundlage einer spezifischen Therapie gedacht. Für Patienten mit maligner Grunderkrankung ist das Stellen einer korrekten Diagnose übrigens mit einer signifikanten Verbesserung der Prognose assoziiert! Darüberhinaus stellt der Text eine Grundlage und vielleicht einen Stimulus für eine weiterführende und eingehende Beschäftigung mit diesem herausfordernden und komplexen Thema dar, die letztlich zum Wohle der Patienten zu einer erfolgreichen Überbrückung einer kritischen Episode nach Stammzelltransplantation führen kann.

Ich darf Ihnen in diesem Sinne den „Critical Care Report" ans Herz legen und wünsche Ihnen eine spannende und informative Lektüre!

Ao. Univ. Prof. Dr. Thomas Staudinger
Ärztlicher Leiter der Intensivstation 13i2
Präsident der Österreichen Gesellschaft für Internistische und Allgemeine Intensivmedizin und Notfallmedizin (ÖGIAIN)
Universitätsklinik für Innere Medizin I
Medizinische Universität Wien

1. INHALT

1. Inhalt

2. Einleitung

2.1. Paradigmenwechsel
2.2. Verbessertes ICU-Überleben

3. Epidemiologie

3.1. Onkologische und hämatologische ICU-Indikationen
3.2. ICU-Indikationen nach HSCT
3.3. ICU-Aufnahme-Raten
3.4. Entscheidungs-Algorithmen für ICU-Aufnahmen
3.5. ICU-Mortalität
3.6. Langzeitüberleben nach ICU und Lebensqualität
3.7. Patienten- und Transplantationsabhängige Risikofaktoren
3.8. Organversagen als Risikofaktor
3.9. Respiratorisches Versagen als Risikofaktor
3.10. Zeit bis zur ICU-Aufnahme als Risikofaktor
3.11. Prognostische Scores

4. Komplikationen

4.1. Post-HSCT-Engraftment-Phasen

5. Pulmonale Komplikationen

5.1. Allgemein
5.2. Akutes Respiratorisches Distress Syndrom (ARDS)
5.3. Idiopathisches Pneumonie-Syndrom (IPS)
5.4. Peri-Engraftment Respiratory Distress Syndrome (PERDS)
5.5. Diffuse alveoläre Hämorraghie (DAH)
5.6. Bronchiolitis Obliterans (BO)
5.7. Kryptogen-organisierende Pneumonie (COP)
5.8. Seltene pulmonale Komplikationen

6. Sepsis

6.1. Epidemiologie, Pathophysiologie und Biomarker
6.2. Diagnose

7. Infektionen

7.1. Allgemein
7.2. Bakterielle Infektionen
7.3. Fungale Infektionen
7.4. Virale Infektionen

8. Neutropenien

9. Nicht-infektiöse und nicht-pulmonale Komplikationen

9.1. Graft-versus-Host-Disease (GVHD)
9.2. Transplantations-assoziierte Thrombotische Mikroangiopahtie (TA-TMA)
9.3. Veno-okklusive Erkrankung (VOD)

10. Glossar

11. Literatur

2. EINLEITUNG

2.1. PARADIGMENWECHSEL

„MANAGING CRITICALLY ILL HEMATOLOGY PATIENTS: TIME TO THINK DIFFERENTLY“

– Mit diesem provokanten Titel kündigte die französische Studiengruppe Grrr-OH vor wenigen Jahren in einem Übersichtsartikel (Azoulay et al., 2015) ein neues Paradigma an.

In den vergangenen zwei Jahrzehnten hat die Zahl der Patienten mit malignen hämatologischen Erkrankungen zugenommen (Azoulay et al., 2015). Die Diagnosen werden früher gestellt, die Therapien sind gezielter und effizienter. Aufgrund des molekularbiologischen Fortschritts können maligne hämatologische Erkrankungen frühzeitig erkannt werden. Diese Veränderungen haben das Überleben und die Lebensqualität dieser Patienten bedeutend verbessert. Gleichzeitig benötigen aber auch immer mehr Patienten mit malignen Erkrankungen während ihres Krankheitsverlaufes eine intensivmedizinsiche Betreuung. Patienten mit maligner Grunderkrankung und insbesondere solche nach einer hämatopoietischen Stammzelltransplantation (HSCT) unterscheiden sich von einer allgemeinen ICU-Population und erfordern die interdisziplinäre Zusammenarbeit von Hämatologen, Intensivmediziner, Pflege und weiteren Spezialisten (Azoulay et al., 2015).

Als Ergebnis ihrer eigenen Analysen und Überlegungen definierte die Studiengruppe Grrr-OH einen neuen „Standard of Care“ in der hämatologischen Intensivmedizin und stellt einen Maßnahmenkatalog vor (Azoulay et al., 2015). Neben einer verbesserten Zusammenarbeit der verschiedenen Berufsgruppen wurden zukünftige große Observationsstudien gefordert, die die offenen Fragestellungen untersuchen sollen.

ZUNAHME DER INTENSIVMEDIZINISCHEN BETREUUNG VON PATIENTEN MIT MALIGNEN ERKRANKUNGEN

Aufgrund des schlechten Outcomes von onkologischen und hämatologischen Patienten, die lebensrettende Maßnahmen auf einer Intensivstation benötigten, sei es wegen Therapie-assoziierten Nebenwirkungen oder krankheitsbedingten Komplikationen, wurde die intensivmedizinische Aufnahme dieser Patienten in den 1980iger und 1990iger Jahren oft verzögert oder sogar verweigert (Kostakou et al., 2014). In einer Guideline des American College of Critical Care Medicine 1999 wurden diese Patienten noch einer Kategorie zugeordnet, die von einer ICU-Aufnahme kaum profitieren würden. Seither ist es allerdings zu einem starken Umdenken gekommen und das Outcome dieser Patienten auf einer ICU verbesserte sich stetig.

Viele Zentren haben mittlerweile intensivmedizinische Stationen mit eigenen Betten für onkologische und hämatologische Patienten (Kostakou et al., 2014). 20 % der intensivmedizinischen Betten werden heutzutage von onkologischen und hämatologischen Patienten belegt (Kostakou et al., 2014). Insbesondere die ICU-Aufnahmen von hämatologischen Patienten haben in den vergangenen Jahrzehnten zugenommen. Ebenso hat sich auch deren Prognose während und nach einem ICU-Aufenthalt deutlich verbessert (Van Vliet et al., 2014; Wigmore et al., 2013). Die Gesamtüberlebensrate von Patienten mit malignen Erkrankungen, die eine intensivmedizinische Betreuung benötigen, gleicht sich der der allgemeinen ICU-Population an (Wigmore et al., 2013).

Auch wenn schwere Komplikationen von CART-Zell-Therapien, die eine intensivmedizinische Versorgung erfordern, in diesem Bericht kein Thema sein werden, soll hier darauf kurz hingewiesen werden. Ein Viertel der Patienten müssen nach einer CART-Zell-Therapie auf eine ICU überwiesen werden (Azoulay et al., 2021). Neben dem Cytokine Release Syndrome ist das Immuneffektorzell-assoziierte Neurotoxizitätssyndrom die häufigste lebensbedrohliche Komplikation einer CART-Zell-Therapie, die zu Multiorganversagen führt und eine intensivmedizinische Aufnahme erfordern kann (Azoulay et al., 2021). Diesbezüglich wurde in einer aktuellen großen multizentrischen und retrospektiven Studie (CARTTAS) das entsprechende Management beschrieben und das ICU-Outcome evaluiert (Azoulay et al., 2021).

FINDINGS

- Die Zahl der Patienten mit malignen Erkrankungen auf einer ICU hat in den letzten Jahrzehnten zugenommen.
- Maligne hämatologische Patienten und insbesondere solche nach einer HSCT unterscheiden sich von einer generellen ICU-Population.
- Die Prognose und das Gesamtüberleben von hämatologischen Patienten mit malignen Erkrankungen nach ICU hat sich in den vergangenen Jahren verbessert.

2.2. VERBESSERTES ICU-ÜBLEBEN

FACTS

VERBESSERTES ICU-ÜBERLEBEN

Eine aktuelle große Meta-Analyse zeigt, dass die ICU-Mortalität von Patienten mit malignen Erkrankungen sich in den vergangenen zwei Jahrzehnten signifikant verbessert hat (Shimabukuro-Vornhagen et al., 2016; Darmon et al., 2019). Eine Vielzahl von Faktoren spielte hierbei eine Rolle, wobei weiterhin offen ist, in welchem Ausmaß einzelne neue Maßnahmen dazu beigetragen haben. Es wird angenommen, dass viele einzelne Faktoren in Kombination zur Verbesserung der Mortalität geführt haben (Naem et al., 2006; Darmon et al., 2019). Neue Konditionierungsregime, verbesserte Blutprodukte für Transfusionen, früher Einsatz von modernen Antibiotikaregimen, frühere Erkennung von Organschäden, Fortschritte in der invasiven Beatmung und zielgerichtete Therapie bei Sepsis sind für ein verbessertes Outcome verantwortlich. Besonders aber haben verbesserte ICU-Aufnahmekriterien (Kiehl et al., 2018) und neue medikamentöse Therapien wie Defibrotid bei hepatischer veno-okklusiver Erkrankung, die mit einer hohen Mortalität assoziiert ist, dazu beigetragen (Naem et al., 2006). Allerdings könnte das verbesserte Outcome auch durch ein statistisches „Will-Rogers-Phänomen“ erklärt werden, wonach veränderte Diagnosekriterien und Schweregradeinteilungen die Patienten über die Jahre neu selektiert und deren Outcome verbessert haben (Naeem et al., 2006). Werden Erkrankungen beispielsweise immer früher erkannt, verbessert sich damit das Outcome und das Überleben.

QUALITÄT DER PUBLIZIERTEN DATEN

Die veröffentlichten Daten im Bereich des ICU-Management von Patienten mit maligner Grunderkrankung und/oder nach einer HSCT sind nicht leicht zu beurteilen, da es sich oft nur um monozentrische und retrospektive Studien handelt. Die Vergleichbarkeit wird durch die unterschiedlichen Patientenpopulationen und Standards an den einzelnen Zentren und Ländern erschwert. Insbesondere der unterschiedliche Anteil autologer und allogener HSCTs und die damit verbundenen unterschiedlichen Konditionierungsregime in den verschiedenen Studien erklärt die hohe Variation an Überweisungsraten auf die ICU von Patienten nach HSCT (Soubani et al., 2004). Die Qualität der veröffentlichten Daten in der Literatur wird immer wieder als mangelhaft kritisiert (Naeem et al., 2006). Insbesondere in älteren Studien werden oft nur Prozenzsätze, nicht aber die absoluten Zahlen berichtet und die in Studien untersuch-

ten Patienten sind oft nicht ausreichend charakterisiert (Naeem et al., 2006). Bessere Studien sind daher notwendig, die Versorgungssituation kritisch kranker Patienten mit malignen Grunderkrankungen nach Aufnahme auf eine ICU zu verstehen und das Management zu verbessern.

FINDINGS

- Neben modernen Therapien haben auch verbesserte Diagnosekriterien sowie neue Schweregrad-Einteilungen, die eine Früherkennung ermöglichen, zu einer Verbesserung des ICU-Outcomes von transplantierten Patienten beigetragen.

3. EPIDEMIOLOGIE

3.1. ONKOLOGISCHE UND HÄMATOLOGISCHE ICU-INDIKATIONEN

FACTS

Die Indikationen für eine ICU-Aufnahme unterscheiden sich zwischen Patienten mit rein onkologischer und hämatoonkologischer Grunderkrankung (Wigmore et al., 2013).

INDIKATIONEN FÜR ICU-AUFNAHMEN BEI SOLIDEN TUMOREN

In einer Schweizer retrospektiven Analyse von 74 Patienten (Unseld et al., 2013) waren bei soliden Tumoren kardiovaskuläre Komplikationen und Infektionen (Pneumonie, Sepsis) ICU-Hauptaufnahmegründe.

Die im folgenden beschriebenen Krankheitsbilder stellen selten Komplikationen von soliden Tumoren dar: Bei soliden Tumoren kommt es zu respiratorischen sowie hämodynamischen Komplikationen beim mediastinalen Massensyndrom (Superior mediastinal syndrome), bei dem mediastinale Raumforderungen den Querschnitt des oberen Brustraums um 50 % reduzieren. Beim Vena-Cava-Superior-Syndrom führt die maligne Raumforderung zur Einflussstauung und Obstruktion der oberen Hohlvene. Ein Tumorlysesyndrom entsteht als Folge eines raschen Zerfall von Tumoren (meist unter chemotherapeutischer Behandlung), in deren Folge frei werdende Stoffwechselprodukte und Salze zu Elektrolytstörungen (Hyperkaliämie, Hyperphosphatämie, Hypocalcämie, Hyperurikämie) und Organdysfunktionen (akutes Nierenversagen) führen. Bei einer Perikardtamponade verursachen Metastasen oder entzündliche/befallene Lymphknoten Flüssigkeitsansammlungen im Perikard, wodurch die adäquate Ventrikelfüllung des Herzens behindert wird. Therapieinduzierte Diarrhoen können lebensgefährliche Elektrolytengleisungen wie Hypokalämien und Hypomagnesämie verursachen. Insbesondere Sepsis bei neutropenen Patienten ist mit einer äußerst hohen Mortalität verbunden und stellt einen wichtigen Überweisungsgrund auf die ICU dar. Das posteriore reversible Enzephalopathie-Syndrom (PRES) ist ein radiologisch definiertes Syndrom, welches als Folge einer Störung des zerebralen Blutflusses und zerebraler Anämie lebensgefährliche Bewusstseinsstörungen, epileptische Anfälle und Hirnödeme verursacht (Wigmore et al., 2013).

In einer retrospektiven Studie mit 32.096 kritisch kranken Patienten (90 % solide Tumore, 10 % hämatologische maligne Erkrankungen) wurde eine ICU-Mortalität von 9,2 % beobachtet (Zampieri et al., 2021). Die größte Mortalitätsreduktion wurde in Patienten ohne Organunterstützung beobachtet. Die Überlebenszeit nahm mit geringen Performance-Status ab und war in Patienten mit Lungenkrebs am niedrigsten (Zampieri et al., 2021).

INDIKATIONEN FÜR MALIGNE HÄMATOLOGISCHE ICU-AUFNAHMEN

In einer großen französischen prospektiven Observationsstudie wurden 1.011 hämatologischen ICU-Patienten evaluiert (Azoulay et al., 2013). Als häufigster ICU-Aufnahmegrund fand sich mit 62,5 % das akute respiratorische Versagen und mit 42,3 % der Schock (Azoulay et al., 2013). In einer weiteren britischen prospektiven Kohortenstudie von 199 Patienten mit malignen hämatologischen Erkrankungen war ein respiratorisches Versagen mit 33,7 % Hauptaufnahmegrund für die ICU (Bird et al., 2012).

FINDINGS

- Die ICU-Indikationen unterscheiden sich zwischen onkologischen und malignen hämatologischen Patienten.
- Bei soliden Tumoren kommen kardiovaskuläre Komplikationen auf einer ICU häufiger vor als bei hämatologischen Erkrankungen, bei hämatologischen Patienten hingegen stehen respiratorische Komplikationen und Infektionen als Aufnahmegründe im Vordergrund.

3.2. ICU-INDIKATIONEN NACH HSCT

FACTS

Trotz Fortschritte in den vergangenen Jahren ist die HSCT nach wie vor mit schwerwiegenden Komplikationen verbunden, die zu einer hohen Rate an transplant-assoziierter Morbidität und Mortalität führen. Die transplant-assoziierte Mortalität bei der autologen HSCTs liegt bei <5 %, bei der allogenen HSCTs jedoch bei 20–40 % (Wigmore et al., 2013). Ein signifikanter Anteil der Patienten muss dabei in der frühen oder auch späteren Posttransplant-Phase auf eine Intensivstation transferiert werden. Obwohl sich das Gesamtüberleben nach einer HSCT als auch nach ICU-Behandlung bedeutend verbessert hat, ist die Prognose der Patienten insbesondere nach allogener HSCT auf der ICU nach wie vor schlechter als in anderen Risikogruppen (Darmon et al., 2019). Nach Anpassung der Patientencharakteristika und Krankheitsschweregrade in der Analyse wurde bei HSCT-Patienten keine Verbesserung der Mortalität beobachtet (Darmon et al., 2019).

Insgesamt benötigen bis zu 20 % der Post-HSCT-Patienten im Verlauf eine Betreuung auf der Intensivstation (Soubani et al., 2004; Pène et al., 2006; Wigmore et al., 2013). In rezenten Arbeiten wurden dabei das respiratorisches Versagen (bis zu 60 % der Patienten) und schwere Infektionen bzw. Sepsis als die zwei häufigsten ICU-Aufnahme-Gründe nach allogener und autologer HSCT beschrieben (Bayraktar et al., 2016; Saillard et al., 2016; Benz et al., 2014). Insgesamt konnte bei bis zu 50 % der Patienten zum Aufnahmezeitpunkt auf der Intensvistation eine Infektion nachgewiesen werden. Während in der Phase des Engraftment (<30 Tage nach HSCT) bakterielle Infektionen eine wichtige Rolle spielen, sind dies in der Phase des frühen Post-Engraftment (30–100 Tage nach HSCT) virale und fungale Infektionen. In der späten Phase des Post-Engraftments kommt es hauptsächlich zu Infektionen durch Mykobakterien, Cytomegalievirus (CMV), Eppstein-Barr-Virus (EBV) und Varizella-Zoster-Virus (Chi et al., 2013; Wigmore et al., 2013).

Neben dem respiratorischen Versagen und der Sepsis sind neurologische Notfällen, das akute Nierenversagen, Blutungen sowie kardiale und hepatische Dysfunktion weitere ICU-Aufnahmegründe (Saillard et al., 2016). Hämodynamische Instabilität wurden bei 12–75 % der Patienten bei ICU-Aufnahme berichtet (Saillard et al., 2016). Akutes Nierenversagen wurde

bei 65 % der Patienten beobachtet (Canet et al., 2014). Hauptgrund für das akute Nierenversagen war Sepsis/Schock (Canet et al., 2014; Saillard et al., 2016). Als weitere Aufnahmegründe auf einer Intensivstation wurden das Engraftment-Syndrome, die veno-okklusive Erkrankung und die transplantationsassoziierte thrombotische Mikroangiopathie (Canet et al., 2014; Mohty et al., 2016; Saillard et al., 2016) beschrieben. Komplikationen wie VOD, das Engraftment-Syndrom, diffuse alveoläre Hämorrhagie DAH und das idiopathische Pneumonie-Syndrom (IPS) treten zwar selten auf, sind jedoch mit einer hohen Mortalität assoziiert (Chi et al., 2013; Wigmore et al., 2013).

FINDINGS

- Bis zu 20 % der Post-HSCT-Patienten müssen auf einer ICU aufgenommen werden.
- Respiratorisches Versagen ist mit 60 % der häufigste ICU-Aufnahmegrund bei diesen Patienten, gefolgt von Sepsis/septischer Schock.
- Infektionen liegen bei 50 % der post-HSCT-Patienten zum ICU-Aufnahme-Zeitpunkt vor.
- Weitere post-HSCT-Komplikationen sind zwar selten, aber mit einer hohen Mortalität assoziiert.

3.3. ICU-AUFNAHME-RATEN

FACTS

HÄMATOLOGISCHE PATIENTEN

In aktuellen Übersichtsarbeiten werden Zahlen berichtet, wonach bei 5 % aller Patienten mit soliden Tumoren und bei 15 % mit malignen hämatologischen Erkrankungen eine ICU-Aufnahme aufgrund akuter Komplikationen notwendig sind (Puxty et al., 2015; Wohlfarth et al., 2014; Schellongowski et al., 2011; Schellongowski et al., 2016).

Einzelne hämatologischen Entitäten sind hinsichtlich des ICU-Managements bislang kaum untersucht. In einer französischen retrospektiven Studie wurde bei 4.000 Patienten mit Lymphom eine ICU-Aufnahmerate von 5 % beobachtet (Algrin et al., 2015). In einer österreichischen Analyse wurden 406 Patienten mit akuter myeloischer Leukämie (AML) retrospektiv ausgewertet und eine ICU-Aufnahmerate von 15,3 % berichtet. Die häufigsten Aufnahmegründe waren mit 50 % das respiratorische Versagen und mit 22,6 % die lebensbedrohlichen Blutungen (Schellongowski et al., 2011). Das Überleben nach ICU-Aufnahme war signifikant schlechter als bei AML-Patienten ohne ICU-Aufnahme (Schellongowski et al., 2011). In einer weiteren österreichischen retrospektiven Studie benötigten 11 % aller Patienten mit DLBCL eine Betreuung auf der Intensivstation. Die Überlebensrate dieser Patienten nach zwei Jahren war signifikant schlechter gegenüber jenen Patienten ohne ICU-Aufnahme (Wohlfarth et al., 2016).

POST-HSCT

Der Anteil der Patienten, die nach einer HSCT eine intensivmedizinische Betreuung benötigen, ist deutlich höher als in der allgemeinen hämatologischen Population. Die Inzidenz von Patienten, die nach einer HSCT wegen Komplikationen auf einer ICU aufgenommen werden, lässt sich allerdings nur schwer abschätzen. Die Zahlen variieren stark und hängen vom publizierten Studiendesign, dem Beobachtungszeitraum sowie von den einzelnen Zentren ab.

Die ICU-Aufnahmeraten von Post-HSCT-Patienten in den vergangenen Jahrzehnten waren durchgehend hoch und lagen bei 25–40 % (Soubani et al., 2004), 7–40 % (Kew et al., 2006), 19–44 % (Naemi et al., 2006) und 5–55 % (Afessa et al., 2010). In der jüngeren Vergangenheit werden allerdings auch niedrigere ICU-Aufnahmeraten von 16 % (Naeem et al., 2006), 13 % (Benz et al., 2014), 11,4 % (Soubani et al., 2004) und 8,6 % (Kew et al., 2006) berichtet. Die große Schwankungsbreite wird mit den unterschiedlichen Aufnahmekriterien der Zentren erklärt, die bei der ICU-Aufnahme erfüllt werden müssen.

FINDINGS

- 1,7–15 % der hämatologischen Patienten werden auf einer ICU aufgenommen.
- Die ICU-Aufnahmeraten von Post-HSCT-Patienten ist hoch, die Prozentsätze in der Literatur variieren jedoch stark.

3.4. ENTSCHEIDUNGS-ALGORITHMEN FÜR ICU-AUFNAHMEN

FACTS

„TOO SICK TO BENEFIT“ ODER „TO WELL TO BENEFIT“?

In manchen Fällen ist die Prognoseabschätzung und die daraus abgeleitete Therapiezielfindung trotz aller Fortschritte auf diesem Gebiet schwierig und komplex (Afessa et al., 2010).

In einer prospektiven Observationsstudien mit 1011 hämatologischen Patienten wurden 25 % nach ICU-Überweisung durch den Intensivmediziner abgewiesen (Azoulay et al., 2013). 300 Patienten wurden abgewiesen, weil sie als „too sick to benefit“ eingestuft wurden und 44 Patienten wurden mit der Begründung „too well to benefit“ von der Aufnahme zurückgewiesen (Azoulay et al., 2013). In einer weiteren prospektiven Beobachtungstudie wurde berichtet, dass ungefähr die Hälfte der von den Hämatologen überwiesenen Patienten abgelehnt wurden. 22,8 % der überwiesenen Patienten wurden als „too well“ und 26,2 % als „too sick to benefit from ICU admission“ eingestuft (Afessa et al., 2010).

In den letzten Jahren wurden mehrere Empfehlungen für die Allokation von Intensivbetten für hämatoonkologische Patienten veröffentlicht (Afessa et al., 2010; Azoulay et al., 2015; Kiehl et al. 2018; Meert et al., 2021). Diese Empfehlungen sind eine Diskussionsgrundlage für Entscheidungen im Einzelfall, sollten aber nicht strikt angewendet werden und kein Patient sollte trotz festgelegter Kriterein von einer ICU-Aufnahme ausgeschlossen werden. Medizinische Entscheidungen können nicht durchgehend objektiv sein, sondern sind immer mit Unsicherheit behaftet und auf individuelle Einzelfälle bezogen.

FINDINGS

- ICU-Aufnahme-Kriterien sind in Einzelfällen nicht immer eindeutig.
- Es wurden verschiedene Konsenus-Statements veröffentlicht mit Empfehlungen für die Aufnahme und Betreuung von hämatoonkologischen Patienten auf einer ICU.

3.5. ICU-MORTALITÄT

FACTS

ICU-MORTALITÄT BEI ONKOLOGISCHEN UND HÄMATOLOGISCHEN PATIENTEN

Hämatologische Patienten sind bei ICU-Aufnahme schwerer krank als solche mit soliden Tumoren und haben mit 58 % eine noch höhere Mortalität (Taccone et al., 2009; Schellongowski 2016). Hämatologische Patienten entwickeln häufiger Komplikationen und benötigen mehr lebensrettenden Maßnahmen. Diese Patienten sind besonders von Sepsis und akutem Lungenversagen (ARDS) betroffen (Kostakou et al., 2014; Taccone

et al., 2009; Schellongowski et al., 2016). Besonders hämatologische Patienten nach HSCT habe eine hohe ICU-Mortalität (Saillard et al., 2016).

In einer französischen prospektiven Studie mit 1011 kritisch kranken und malignen hämatologischen Patienten wurde nach ICU-Aufnahme eine Krankenhausmortalität von 39,3 %, nach 90 Tagen eine Mortalität von 47,5 % und nach einem Jahr eine Mortalität von 56,7 % beobachtet (Azoulay et al., 2013). Die Mortalität bei künstlicher Beatmung liegt bei 35–70 % in Abhängigkeit vom jeweils assoziierten Organversagen und Auftreten von GVHD.

In einer großen retrospektiven Analyse mit 1741 hämatologischen und 60.954 nicht-hämatologischen Patienten nahm die ICU-Mortalität in beiden Gruppen in den vergangenen Jahren ab, wenngleich sie bei hämatologischen Patienten deutlich höher war als bei nicht-hämatologischen Patienten (Van Vliet et al., 2014).

ICU- UND KRANKENHAUS-MORTALITÄT NACH HSCT

Trotz verbesserten ICU-Outcome nach HSCT ist die Prognose von diesen Patienten mit einer Krankenhausmortalität von 46–84 % weiterhin sehr schlecht (Bayraktar et al., 2016). Die große Varianz der Daten lässt sich durch die heterogenen Patientenpopulationen (Ein-/Ausschluss von autologen HSCTs; unterschiedliche Patienten-Selektionskriterien) in den Studien erklären. In Studien, die vor dem Jahr 2000 durchgeführt wurden, ist die Krankenhausmortalität von intensivpflichtigen HSCT-Patienten mit 77–98 % und einem Langzeitüberleben von 3–10 % sogar noch schlechter (Bayraktar et al., 2016). In einer rezenten Studie wurde allerdings eine deutlich geringere ICU-Mortalität (autologe HSCT 39 %, allogene HSCT 40 %) und Krankenhaus-Mortalität (autologe HSCT 46 %, allogene HSCT 51 %) nach HSCT und Auftreten eines akuten respiratorischen Versagens beobachtet. Hierbei konnte zwischen hämatologischen Patienten mit und ohne HSCT kein signifikanter Unterschied der ICU-Mortalität beobachtet werden (Yadav et al., 2016; Munshi et al., 2021).

AUTOLOGE HSCT

Es gibt nur wenige Untersuchungen zur intensivmedizinischen Behandlung von Komplikationen nach ausschließlich autologer HSCT. Komplikationen, die zu einer Aufnahme auf eine ICU führten, traten aber auch nach autologen HSCT auf, insbesondere wenn eine hochdosierte Konditionierung durchgeführt wurde. 62 % aller HSCTs in Frankreich sind autolog (Kerhuel et al., 2015). In einer französischen retrospektiven Analyse von 532 erwachsenen Patienten wurden 5 % der Patienten nach einer autologen HSCT mit hochdosierter Konditionierung auf eine ICU überwiesen (Kerhuel et al., 2015). 88 % dieser Patienten hatten bei der Aufnahme eine bakterielle Infektion. Das Gesamtüberleben dieser Patienten nach 6 Monaten war mit 72 % deutlich höher als nach allogener HSCTs mit einem Überleben von 15–22 % (Pène et al., 2006; Gilli et al., 2010, Kerhuel et al., 2015). In einer aktuellen retrospektiven Studie wurde bei 256 autolog transplantierten Patienten nach ICU-Aufnahme eine Überlebensrate von 86 % beobachtet. Hauptaufnahmegrund war septischer Schock (Karagiannis et al., 2020).

FINDINGS

- Patienten mit malignen hämatologischen Erkrankungen haben tendenziell eine schlechterer Prognose als jene mit soliden Tumoren.

3.6. LANZEITÜBERLEBEN NACH ICU UND LEBENSQUALITÄT

FACTS

ALLOGENE HSCT

In einer Studie von 440 intensivpflichtigen Patienten nach allogener HSCT wurde eine ICU-Überlebenswahrscheinlichkeit von 21,6 % beobachtet (Kew et al., 2006). Eine weitere Übersichtsarbeit berichtet von einer 30-Tages-Mortalität zwischen 52–96 % und einer 6–12-Monate-Mortalität zwischen 67–96 % (Afessa et al., 2010). In einer weiteren aktuellen französischen retrospektiven Analyse (Orvain et al., 2017) wurden nach allogener HSCT ähnliche Überlebensraten beobachtet. So lag das ICU-Überleben von 349 kritisch kranken Patienten nach HSCT bei 66,3 %, die 6-Monats-Überlebensrate bei 34,5 % und die 1-Jahres-Überlebensrate nur noch bei 24,4 %. Auch in einer anderen retrospektiven Analysen von Post-HSCT-Patienten wurde eine ähnliche 1-Jahres-Gesamtüberlebensraten 18 % (Lim et al., 2007) berichtet. In einem Schweizer allogenen Post-HSCT-Patientenkollektiv wurde ein 1-Jahresüberleben von 28 % beschrieben, während in der Kontrollgruppe ohne ICU-Aufnahme 85 % überlebt hatten (Benz et al., 2014).

Eine US-amerikanische retrospektiven Analyse berichtete eine 5-Jahresüberlebenrate von 51 % bei allogenen Post-HSCT-Patienten, die die ICU überlebt hatten (Townsend et al., 2013). Die häufigsten Todesursachen nach ICU-Aufnahme waren dabei respiratorisches Versagen, Sepsis und Multiorganversagen (Townsend et al., 2013).

In einer dänischen retrospektiven Studie wurde bei ICU-Aufenthaltsdauer <10 Tage nach allogener HSCT eine geringere 360-Tage-Mortalität nach ICU beobachtet als bei Patienten mit einem ICU-Aufenthalt >10 Tage (Lindgaard et al., 2016).

Eine ICU-Aufnahme ist aber nicht generell mit schlechteren Langzeit-Outcome assoziiert und Patienten, die einen ICU-Aufenthalt überleben, haben keineswegs eine schlechtere Langzeitprognose als solche Patienten, die nicht auf einer ICU waren (Bayraktar et al., 2016).

LEBENSQUALITÄT

Genauso wenig, wie bislang das Langzeitüberleben von Patienten mit malignen Erkrankungen nach einem ICU-Aufenthalt in Studien ausreichend untersucht sind, gilt dies für deren Lebensqualität und funktionaler Outcome (Schellongowski et al., 2016; Azoulay et al., 2017). In einer belgischen prospektiven Studie (Oeyen et al., 2013) wurde bei 483 Patienten mit soliden Tumoren und malignen hämatologischen Erkrankungen drei Monate und ein Jahr nach ICU-Entlassung eine Verschlechterung der Lebensqualität, gemessen mit der Short Form Health 36 (SF-36) und dem 5-teiligen Instrument der EuroQol Group (EQ-5D), beobachtet. Die Ausgangswerte gingen nicht auf ihren ursprünglichen Wert zurück, sondern blieben nach ICU-Aufenthalt weiter unter dem Durchschnitt der Allgemeinbevölkerung. In dieser Studie gab es allerdings keine Kontrollgruppe (Oeyen et al., 2013). In einer niederländischen Querschnittstudie (Van Vliet Jan et al., 2014) wurden maligne hämatologische Patienten nach ICU-Aufenthalt gegenüber Patienten ohne ICU-Aufenthalt nach 18 Monaten verglichen und ein ähnlicher „health-related quality of life“ (HRQoL) beobachtet. Die Unterschiede in beiden Gruppen waren gering. Zwar wurde bei physikalischen Aspekten des Lebens ein etwas schlechterer Outcome beobachtet, nicht aber in den mentalen Bereichen (Van Vliet Jan et al., 2014).

FINDINGS

- Das 1-Jahres-Gesamtüberleben von Post-HSCT-Patienten nach ICU liegt bei 18–24,4 %.
- Die Lebensqualität von Post-HSCT-Langzeitüberlebenden nach ICU ist nicht untersucht.

- In einer globalen Guideline werden für Überlebende sechs Monate nach HSCT geeignete Maßnahmen für Monitoring und Prävention empfohlen.

3.7. PATIENTEN- UND TRANSPLANT-ABHÄNGIGE RISIKOFAKTOREN FÜR ICU-OUTCOME

FACTS

Mehrere Arbeiten konnten einen klaren Zusammenhang zwischen Patientenalter und ICU-Outcome feststellen (Naem et al., 2006; Saillard et al. 2016; Schellongowski et al. 2016). Eine Assoziation zwischen der Grunderkrankung per se und dem ICU-Outcome dürfte jedoch nicht so klar sein (Bayraktar et al., 2016). Ein starker patienten-abhängiger Risikofaktor für ein schlechtes ICU-Überleben sind die Komorbiditäten vor HSCT (Bayraktar et al., 2013 und 2016). Dementsprechend gilt der „Hematopoietic Cell Transplant-Comorbidity Index“ (HCT-CI) als wichtiges prognostisches Tool vor Durchführung einer HSCT (Orvain et al., 2017).

TRANSPLANT-ABHÄNGIGE RISIKOFAKTOREN

In wie weit die Intensität des Konditionierungsregimes und die Art der Transplantation einen Einfluss auf das ICU-Outcome haben, ist unklar, da in Studienarbeiten oft konträre Ergebnisse berichtet werden (Gilli et al., 2010; Pène et al., 2006; Neumann et al., 2008; Bayraktar et al., 2016). Ebenso ist der Einfluss des Spendertyp nicht eindeutig bekannt. Einzig die akute GVHD scheint in einem engen Zusammenhang mit einer erhöhten ICU-Aufnahmerate zu stehen (Naeem et al., 2006, Bayraktar et al., 2016).

FINDINGS

- Weder das Patientenalter noch die Grunderkrankung dürften das ICU-Outcome bei malignen Erkrankungen beeinflussen.
- Der einzige Patienten-abhängige Risikofaktor für die ICU-Prognose ist das Vorhandensein von Komorbidität.
- Der Einfluss von Konditionierungsregime oder Spendertyp auf das ICU-Outcome ist unbekannt.

3.8. ORGANVERSAGEN ALS RISIKOFAKTOR

FACTS

RISIKOFAKTOREN: ORGANVERSAGEN

Ein hoher Prozentsatz an intensivpflichtigen HSCT-Patienten etwickelte in Studien ein Ein- bzw. Multiorganversagen (64–94 %) (Trinkaus et al., 2009; Soubani et al., 2004; Afessa et al., 2010) (Abb. 1). Am häufigsten tritt respiratorisches Versagen auf, gefolgt von kardiovaskulärem, renalem und hepatischem Organversagen (Soubani et al., 2004). Erhöhte ICU-Scores wie der APACHE, SOFA und SAPSII-Score, welche den Schweregrad der Intensivpflichtigkeit angeben, korrelieren mit dem ICU-Überleben von Patientengruppen, sollten jedoch nicht für die Therapiezielfindung im Einzelfall verwendet werden (Naeem et al., 2006; Schellongowski et al., 2016; Saillard et al. 2016). Hinsichtlich vieler anderer Organfunktionsparameter allerdings bestehen nach wie vor große Unklarheiten bezüglich der prognostischen Voraussagekraft. So gelten die veröffentlichten Daten zum Serum-Laktat, Bilirubin und Harnstoff als inkonsistent (Bayraktar et al., 2016). Interessanterweise hängt das ICU- und Kurzeitüberleben von kritisch Kranken mit malignen Erkrankungen in erster Linie vom Umfang des Organversagens ab, aber nur wenig von der Charakteristik der malignen Grunderkrankung selbst (Schellongowski et al., 2011; Massion et al., 2002).

Patienten mit maligner Grunderkrankung und Versagen von ≥3 Organsystemen weisen eine höhere Mortaliätsrate auf als ebenso schwer akut erkrankte Patienten ohne hämtoonkologische Erkrankung. (Taccone et al., 2009; Schellongowski et al., 2016). Ähnlich hohe Mortaitätsraten konnten in einer retrospektiven Analyse aus der Schweiz festgestellt werden (Benz et al., 2014). In dieser Studie entwickelten 48 % der untersuchten HSCT-Patienten ein Multiorganversagen mit mindestens zwei betroffenen Organsystemen. Jene Patienten mit Multiorganversagen hatten auch hier eine signifikant höhere Mortalität (94 % vs 29 %). Generell tritt Multiorganversagen (≥3 Organe) bei hämatologischen Patienten häufiger auf als bei Patienten mit einer malignen soliden Tumorerkrankungen und ist mit einer längeren ICU-Aufenthaltsdauer verbunden (Unseld et al., 2013).

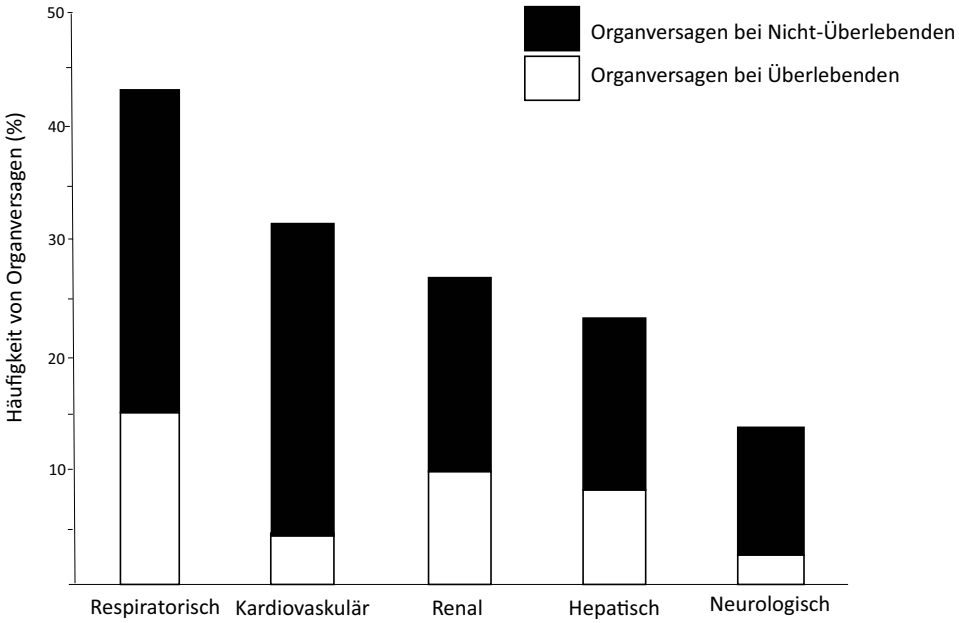


Abb. 1 Inzidenz verschiedener Organversagen von überlebenden und verstorbenen HSCT-Patienten auf der ICU (Soubani 2004)

FINDINGS

- Die ICU-Mortalität von kritisch Kranken mit malignen Erkrankungen hängt in erster Linie vom Umfang des Organversagens ab.
- Multiorganversagen (≥3 Organe) tritt bei Patienten mit maligner hämatologischer Grunderkrankung häufiger auf als bei bei Patienten mit soliden Tumoren.
- Ein- oder Multiorganversagen wird bei 64–94 % der transplantierten Patienten auf einer ICU berichtet.
- Die Mortalität nach Versagen von ≥3 Organen liegt bei 75 %.

3.9. RESPIRATORISCHES VERSAGEN ALS RISIKOFAKTOR

FACTS

KÜNSTLICHE BEATMUNG IST DER WICHTIGSTE RISIKOFAKTOR FÜR ERHÖHTE MORTALITÄT

Akutes respiratorisches Versagen gilt als häufigste Komplikation bei malignen Erkrankungen und ist der wichtigste Risikofaktor für eine erhöhte ICU-Mortalität. Diese nimmt vor allem mit der Invasivität der Beatmungsmethode zu (Schellongowski et al., 2016). Respiratorisches Versagen tritt bei 5 % aller Patienten mit soliden Tumoren, bei 15 % mit hämatologischen Erkrankungen und bei 30 % mit Neutropenien in Zuge des Erkrankungsverlaufs auf (Mokart et al., 2013).

Künstliche Beatmung ist einer der stärksten unabhängigen Prädiktoren für erhöhte Mortalität während und nach einer ICU. Retrospektiven Studien zeigten, dass das Langzeitüberleben allogener HSCT-Patienten nach ICU-Überweisung und künstlicher Beatmung dramatisch geringer war als bei Patienten, bei denen eine künstliche Beatmung auf der ICU nicht notwendig war (Pene et al., 2006, Lindgaard et al., 2016).

Diese Daten spiegeln auch die Ergebnisse einer großen retrospektiven Studie aus Kanada wider. In dieser wurde der Intensivaufenthalt von 2.653 autologen und allogenen Post-HSCT-Patienten analysiert. Benötigten diese Patienten zu irgendeinem Zeitpunkt nach der HSCT einen ICU-Aufenthalt, war dies mit einer Mortalität von 67 % assoziiert. Diese Mortalität stieg bei jenen Patienten sogar noch auf 87 %, wenn sie eine invasive mechanische Beatmung benötigten (Scales et al., 2008).

FINDINGS

- Künstliche Beatmung ist ein starker unabhängiger Prädiktor für erhöhte Mortalität während und nach einer ICU.

3.10. ZEIT BIS ZUR ICU-AUFNAHME ALS RISIKOFAKTOR

FACTS

Die Früherkennung von Komplikationen bei hämatoonkologischen und post-HSCT Patienten und eine rechtzeitige ICU-Aufnahmen tragen entscheidend zur Prognose bei (Mokart et al., 2013). Da bereits geringe Organdysfunktionen mit einer erhöhten Mortalität korrelieren, ist eine möglichs frühe ICU-Aufnahme zu erwägen (Legrand et al., 2012; Gruson et al., 2004; Hanzelka et al., 2013; Mokart et al., 2013; Mokart et al. 2014; Schellongowski 2016).

Die ICU-Aufnahme innerhalb von 24 Stunden nach Auftreten von kritischen Zeichen und Symptomen ist mit einem besseren Outcome verbunden als nach 24 Stunden (Mokart et al., 2013; Benoit et al., 2014). In einer anderen Studie lag bei Patienten mit malignen hämatologischen Erkrankungen und ersten kritischen Zeichen nach schneller ICU-Intervention <1,6 Stunden die Mortalität bei 30 %, mit Intervention nach 1,6–4,7 Stunden bei 55 % und nach verspäteter ICU-Aufnahme von 4,7 Stunden bei 80 % (Song et al., 2012; Benoit et al., 2014).

Bei respiratorischen Versagen ist dieser Trend sogar noch ausgeprägter (Benoit et al., 2014). Besonders bei hämatoonkologischen Patienten mit pulmonalen Komplikationen ist die Zeit zwischen Beginn der respiratorischen Symptome und ICU-Aufnahme der stärkste Prädiktor für die 28-Tages-Mortalität (Mokart et al., 2013).

Die aktuelle Literatur empfiehlt daher eine frühe Prävention und Management von Organdysfunktionen bei kritisch kranken Patienten mit malignen hämatologischen Erkrankungen. Eine rechtzeitige und aggressive Intervention bei kritische kranken Patienten reduziert die Krankenhausmortalität genauso wie die Länge des ICU-Aufenthalts (Kostakou et al., 2014). Insbesondere kritisch kranke, hämatologische Patienten überleben heutzutage nach einer ICU länger und eine frühzeitige ICU-Aufnahme verlängert das Überleben (Azoulay et al., 2013).

Die interdisziplinäre Zusammenarbeit hat bei ICU-Management von Post-HSCT-Komplikationen einen besonders hohen Stellenwert. Ein multidisziplinäres Management, die frühe Erkennung von kritischen Zeichen und die frühe sowie schnelle Überweisung auf eine Intensivstation, bevor es zu einem Multiorganversagen kommt, verbessern das Outcome von transplantierten Patienten entscheidend (Naem et al., 2006). Das Miteinbeziehen des Intensivmediziners zum Zeitpunkt des frühen Organversagen ist möglicherweise mit einem besseren Outcome verbunden (Schellongowski et al., 2016).

FINDINGS

- Die Zeit bis zur ICU-Aufnahme ist einer der wichtigsten Mortalitäts-Risikofaktoren.
- Bereits eine Verzögerung der ICU-Aufnahme um wenige Stunden erhöht das Mortalitäts-Risiko von 30 % bei sofortiger Intervention auf 80 % bei ICU-Aufnahme nach 4,7 Stunden.
- Kritisch kranke, hämatoloonkologische Patienten überleben heutzutage nach einer ICU länger und eine frühzeitige ICU-Aufnahme, insbesondere bei schweren Organversagen, verlängert das Überleben.
- Multiprofessionelles Management und die frühe Einbeziehung des Intensivmediziner bei ersten Zeichen von Organversagen verbessern das Outcome bei Post-HSCT-Komplikationen.

3.11. PROGNOSTISCHE SCORES

FACTS

In der Vergangenheit wurde immer wieder versucht, geeignete prognostische Modelle zu entwickeln, um Risikogruppen zu stratifizieren, entsprechende risiko-adaptierte Managementstrategien anzuwenden und deren ICU-Outcome vorauszusagen (Boyacı et al., 2014). Die Risiko-Scores sind häufig verwendete Instrumente in der Intensivmedizin, da sie eine Einschätzung des Schweregrads und der Mortalität ermöglichen (Lindgaard et al., 2016). Es existieren nur allgemeine, aber keine krankheitsspezifischen Risiko-Scores. Einige dieser Scores wurden validiert. So konnte eine Studie die Überlegenheit von SAPS II (Simplified Acute Physiology Score gegenüber APACHE II (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation) und ICMM (ICU cancer mortality model, ICMM) bei der ICU-Aufnahme von Krebspatienten zeigen (Schellongowski et al., 2004). Diese, wie andere Arbeiten auch, zeigte allerdings, dass

speziell für Krebspatienten entwickelte Scores gegenüber konventionellen Scores keine Vorteile haben (Schellongowski et al., 2004; Soares et al., 2004; Den Boer et al., 2004).

SAPS II, APACHE II und III und SOFA (Sequential Organ Failure Assessment) finden auf der Intensivstation sehr breite Verwendung. Der APACHE-Score gilt dabei als unabhängiger Risikofaktor für erhöhte Mortalität von HSCT-Patienten (Boyaci et al., 2014). Der prognostische Wert von APACHE II bei malignen hämatologischen Patienten ist allerdings umstritten und einige Autoren haben keine Assoziation zwischen hohem APACHE II-Score und Mortalität beobachtet (Bird et al., 2012).

In einer kleinen retrospektiven Studie von Patienten, die mit einem myeloablativen Konditionierungsregime vorbereitet wurden und nach allogener HSCT eine Sepsis entwickelt hatten, konnten anhand des SOFA-Scores eine gute Einschätzung bezüglich Langzeitüberleben und Mortalität neun Monate nach ICU gemacht werden (Neumann et al., 2008).

EARLY WARNING SYSTEM SCORE NACH ALLOGENER HSCT

Für die allogene HSCT wurden in den vergangenen Jahren eine Reihe von Risk Scores veröffentlicht: EBMT Risk Score (Gratwohl et al., 2002), HCT-CI (Sorror et al., 2005), PAM Score (Parimon et al., 2006), EASIX Score (Luft et al., 2017) und der Strouse-Score (Strouse et al., 2018).

FINDINGS

- EASIX ist bislang der erste und einzige Risiko-Score nach HSCT und akuter GVHD, mit dem ein Gesamtüberleben nach allogener HSCT/RIC vorausgesagt werden kann.

4. KOMPLIKATIONEN

4.1. POST-HSCT-ENGRAFTMENT-PHASEN

FACTS

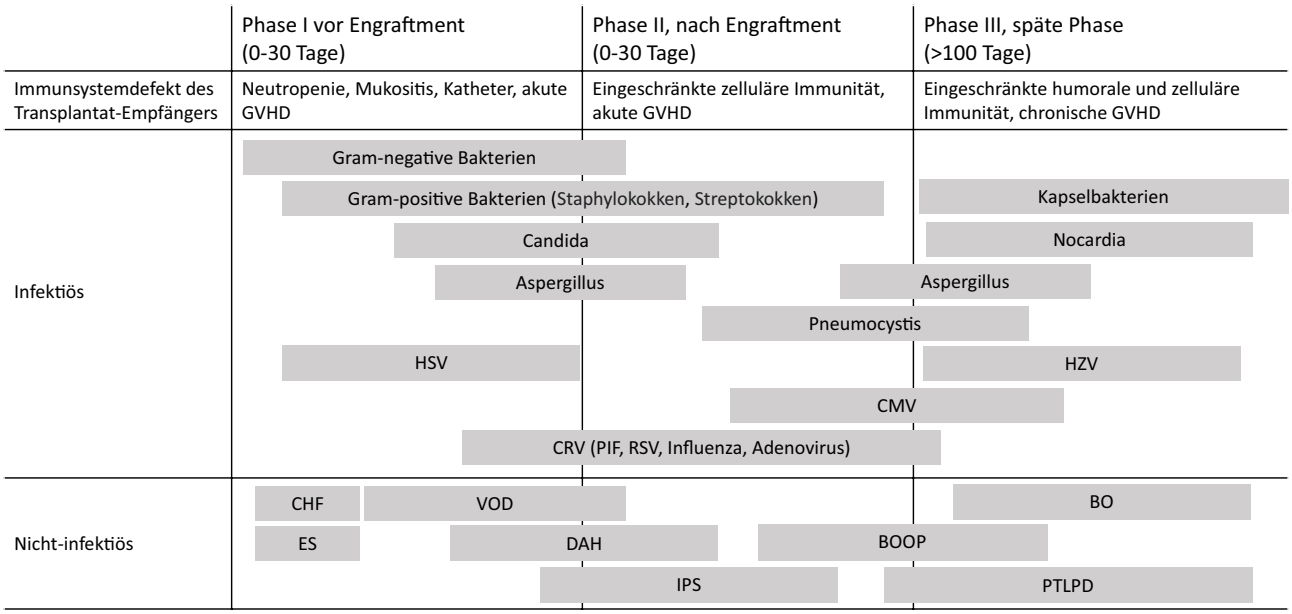
Post-HSCT-Komplikationen treten typischerweise in bestimmten Phasen nach Stammzelltransplantation auf. In der neutropenen Phase, die bis 30 Tage nach HSCT andauern kann, sind bakterielle und mykotische Infektionen häufig. In diesem Zeitraum können auch ein pulmonales Ödem, medikamententoxische kapillarschädigende Reaktionen oder die diffuse alveoläre Hämorrhagie (DAH) auftreten (Soubani et al., 2010; Kretzschmar et al., 2005) (Abb. 2).

In der anschliessenden frühen Phase nach Einsetzen der Hämatopoese, die sich 30–100 Tage nach HSCT erstreckt, findet man gehäuft virale Pneumonien, Pneumocystiscarinii-Infektionen und eine nicht-infektiöse interstitielle Pneumonitis, die auch als Engraftment-Syndrom bezeichnet wird (Soubani et al., 2010; Kretzschmar et al., 2005).

Die pulmonalen Komplikationen der späten Phase nach Einsetzen der Hämatopoese, jenseits der ersten 100 Tage nach HSCT, sind hauptsächlich auf nicht-infektiöse Ursachen wie die obliterative Bronchiolitis (BO), die chronische GVHD und die organisierende Pneumonie zurückzuführen. Insgesamt findet man pulmonale Komplikationen bei allogener HSCT häufiger als bei autologer Transplantation. Infektiöse Ursachen sind häufiger als nicht-infektiöse Ursachen (Soubani et al., 2010; Kretzschmar et al., 2005).

FINDINGS

- Das Auftreten der Post-HSCT-Komplikationen wird in drei Phasen, entsprechend dem Fortschritt der Hämatopoese, eingeteilt.
- Insbesondere bakterielle und fungale Infektionen treten sehr früh auf, gefolgt von den nicht-infektiösen



HSV: herpes simplex virus, HZV: herpes zoster virus, CMV: cytomegalovirus, RSV: respiratory syncytial virus, CHF: congestive heart failure, BO: bronchiolitis obliterans, VOD: veno-occlusive disease, ES: engraftment syndrome, DAH: diffuse alveolar hemorrhage, BOOP: bronchiolitis obliterans organizing pneumonia, IPS: idiopathic pneumonia syndrome, PTLPD: post transplant lymphoproliferative disorder

Abb. 2 Post-HSCT-Engraftment-Phasen und deren assoziierte Komplikationen (Soubani et al., 2010)

Komplikationen VOD, DAH und IPS. In der späteren Phase treten verschiedene pulmonale Komplikationen sowie virale Infektionen auf.

5. PULMONALE KOMPLIKATIONEN

5.1. ALLGEMEIN

FACTS

Pulmonale Komplikationen treten bei 30–60 % der Patienten nach einer HSCT auf (Elbahlawan et al., 2016) und sind die häufigste Todesursache innerhalb von 100 Tagen nach einer HSCT (Chi et al., 2013). Sie tragen zu 50 % der transplantationsabhängigen Mortalität bei und lassen sich in infektiöse und nicht-infektiöse Ursachen einteilen (Lim et al., 2006, Chi et al., 2013, Elbahlawan et al., 2016, Chima et al., 2013) (Abb. 3). In einer rezenten Studie wird eine etwas geringere ICU-Mortalität von 39–40 % nach HSCT und akutem respiratorischen Versagen beschrieben (Munshi et al., 2021).

In einer der wenigen prospektiven Studien wurde nach HSCT eine Inzidenz von 30 % von pulmonalen Komplikationen beobachtet, die meisten davon (68 %) waren infektiös bedingt (Lucena et al., 2014). In der älteren Literatur wurden für infektiöse Pneumonien Inzidenzen von 54,8 % (Lim et al., 2006) und 50 % (Cooke et al., 2004) berichtet. Die Non-Relapse-Mortalität nach allogener HSCT hat in den vergangenen Jahrzehnten von 30 % auf 16 % abgenommen (Vande et al., 2017). Allerdings tragen insbesondere nicht-infektiöse pulmonale Komplikationen nach wie vor bedeutend zur Mortalität bei (Vande et al., 2017). Ungeklärte Ätiologie ist der einzige potenziell modifizierbare Risikofakor für schlechtes Outcome. Das Augenmerk muss daher auf eine besonders sorgfältige Abklärung der Ursache des akuten respiratorischen Versagens verwendet werden (Contejean et al., 2016).

KÜNSTLICHE BEATMUNG

Laut einem aktuellen Review (Saillard et al., 2016) benötigten 28–76 % der Patienten bei ICU-Aufnahme nach allogener HSCT eine künstliche Beatmung. Wann invasiv oder nicht-invasiv bei Hypoxämie in hämatologischen Patienten beatmet werden soll, ist umstritten. Nach aktuellen Empfehlungen (Lemiale et al., 2015; Azoulay et al. 2018) sollte so oft dies möglich ist, eine nicht-invasive Beatmungsform bevorzugt werden. Insbesondere eine frühe prophylaktische nicht-invasive Beatmung wird empfohlen (Lemiale et al., 2015; Azoulay et al. 2018).

FINDINGS

- Pulmonale Komplikationen treten bei 30–60 % der Patienten nach einer HSCT auf, sind die häufigste Todesursache innerhalb von 100 Tagen nach HSCT und tragen zu 50 % der transplantationsabhängigen Mortalität bei.
- 68 % der pulmonalen Komplikationen sind infektiös bedingt.
- Der Anteil der Patienten nach allogener HSCT mit künstlicher Beatmung liegt bei 28–76 %.

5.2. AKUTES RESPIRATORISCHES DISTRESS SYNDROM (ARDS)

FACTS

ALLGEMEIN

Das ARDS ist die schwerwiegendste Form von hypoxämischen Lungenversagen und mit einer Mortalität von 50–60 % bei hämatologischen bzw. post-HSCT-Patienten assoziiert (Azoulay et al., 2014; Schellongowski et al., 2016). Das ARDS ist definiert durch eine akut auftretende Hypoxämie [Quotient des arterieller Sauerstoffpartialdruck und der inspiratorischen Sauerstoffkonzentration (PaO_2/FiO_2) <300] mit beidseitigen Lungeninfiltraten im Thoraxröntgen und Ausschluss kardialer Ursachen (ARDS Definition Task Force 2012). „PaO_2/FiO_2“ wird im deutschsprachigen Raum auch als Oxygenierungs- oder Horowitz-Index bezeichnet.

EPIDEMIOLOGIE VON ARDS

ARDS bei Patienten mit malignen Grunderkrankungen kann mit und ohne Neutropenie assoziiert und Folge von infektiösen oder nicht-infektiösen Ursachen sein (Azoulay et al., 2014). Das ARDS hat in Patienten mit malignen Erkrankungen eine deutlich höhere Mortalität, wobei nur wenige Studien die Risikofaktoren bislang untersucht haben (Azoulay et al., 2014; Demoule et al., 2020).

In einer retrospektiven Studie wurde bei 15,6 % der Patienten nach allogener HSCT und bei 2,7 % nach autologer HSCT das Auftreten eines ARDS beobachtet (Yadav et al., 2016). In dieser

Ursachen von Lungenschädigung und Lungenversagen nach HSCT	
Frühe Phase (Tag 0–100)	**Späte Phase (Tag 100+)**
Nicht-infektiös Pulmonales Ödem Peri engraftment respiratory distress syndrome (PRDS) Diffuse alveoläre Hämorrhagie (DAH) Akute interstitielle Pneumonitis TA-TMA TRALI	Nicht-infektiös Bronchiolitis obliterans (BO) Bronchiolitis obliterans organisierender Pneumonie (BOOP) Verzögertes Lungentoxizitätssyndrom Chronische GVHD
Infektiös Bakterien: gram-negative Stäbchen and gram-positive Kokken Virus: HSV, CMV, Adenovirus, HHV6, RSV, Influenza, Parainfluenza, Rhinovirus, Human metapneumovirus Fungi: Candida, Aspergillus, Pneumocystis	Infektiös Bakterien: Kapselbakterien, gram-negative Stäbchen and gram-positive Kokken Virus: Adenovirus, CMV, VZV, Epstein-Barr Virus Fungi: Candida, Aspergillus, Pneumocystis

Abb. 3 Ätiologie pulmonaler Komplikationen nach HSCT (Chima et al., 2013)

Studie wurde eine 28-Tages-Mortalität von 46,6 % und 66,9 % nach einem Jahr berichtet (Yadav et al., 2016). Als Hauptursache für das Auftreten eines ARDS wurde in einer retrospektiven Studie die Pneumonie bei 81 % der Patienten nach allogener HSCT beobachtet (Wohlfarth et al., 2017). In dieser Studie lag die ICU-Überlebensrate bei schweren ARDS mit der Notwendigkeit einer extrakorporaler Membranoxygenierung (ECMO) bei nur 19 %. Insgesamt überlebten in dieser Studie nur 4 % der Patienten über einen Zeitraum von 240 Tagen nach HSCT und ECMO-Therapie, weshalb dieses Verfahren von den Autoren in dieser Risikogruppe nicht empfohlen wird (Wohlfarth et al., 2017).

DIAGNOSEKRITERIEN FÜR ARDS

Die Definition vom ARDS wurde 2011 in einem europäischen Konsensus der „European Society of Intensive Care Medicine" in der sogenannten „Berlin Definition" neu überarbeitet (ARDS Definition Task Force 2012). Als akut wurde ein Beginn innerhalb einer Woche definiert sowie der radiologische Befund genauer festgelegt (ARDS Definition Task Force 2012). Weiteres wurde der positive endexspiratorischer Druck (PEEP) in die Definition aufgenommen, da er einen Einfluss auf die Spezifität hat (ARDS Definition Task Force 2012). Die genauen Kriterien sind in der Abb. 4 ersichtlich.

Die respiratorischen Syndrome sind häufig unspezifisch, da weder eine bekannte Pathologie noch genaue Diagnosekriterien vorliegen. Einige Autoren schlagen daher vor, ARDS als Endpunkt eines allgemeinen hypoxämischen Spektrums von Phänotypen mit kontinuierlichen Schweregrad zu definieren (Ferguson et al., 2012; Yadav et al., 2016).

FINDINGS

- ARDS tritt nach allogener HSCT bei 15,6 % und nach autologer HSCT bei 2,7 % der Patienten auf.

5.3. IDIOPATHISCHES PNEUMONIE-SYNDROM (IPS)

FACTS

Das IPS ist eine nicht-infektiöse pulmonale Komplikation mit diffusen Lungenschäden nach HSCT (Seo et al., 2015). Klinisch tritt es als progrediente respiratorische Verschlechterung in Erscheinung.

EPIDEMIOLOGIE

Zwischen Tag 30–180 nach einer HSCT können diffuse alveoläre Infiltrate auftreten, die weder infektiös noch kardial bedingt sind. Die Inzidenz in den ersten 120 Tagen nach allogener HSCT und myeloablativem Konditionierungregim liegt hierfür bei 3–15 % und ist mit einer hohen Mortalität von 50 % bis 90 % verbunden (Elbahlawan et al., 2016; Seo et al., 2015). IPS entwickelt sich im Median 19 Tage nach allogener HSCT (Panoskaltsis-Mortari et al., 2011). Nach autologer HSCT tritt das Syndrom im Median deutlich später nach 63 Tagen auf und spricht auf eine Standardtherapie mit Steroiden wesentlich besser an als bei allogener HSCT (Panoskaltsis-Mortari et al., 2011). Die Mortalität innerhalb von 28 Tagen nach HSCT ist mit 50–80 % sehr hoch und liegt bei jenen Patienten, die eine invasive Beatmung benötigen sogar über 95 % (Yanik et al., 2013; Panoskaltsis-Mortari et al., 2011).

DIAGNOSEKRITERIEN

Das IPS ist eine Ausschlussdiagose. Für die Diagnose müssen zwei Kriterien erfüllt sein: (1) weit verbreitete alveoläre Schäden mit Zeichen und Symptomen einer Pneumonie und (2) Ausschluss von Infektionen des unteren respiratorischen Trakts (Seo et al., 2015). Neben infektiöser Pneumonie sollten Sepsis, kardiogener Schock und akute Niereninsuffizienz ausgeschlossen werden (Yanik et al., 2013). Zum Ausschluss infektiöser Ursachen wird die Durchführung einer broncho-alveolären Lavage (BAL) und eventuell eine Lungenbiopsie empfohlen (Elbahlawan et al., 2016). Eine rezente Studie zeigte jedoch, dass in der Hälfte der IPS-diagnostizierten Patienten ein Pathogen nachgewiesen werden konnte und damit die Vorrausetzung für eine Diagnose mit IPS nicht erfüllt wurde. Die mit einem Pathogen infizierten Patienten hatten eine deutlich höhere Mortalität (Seo et al., 2015).

Das IPS ist ein klinisches Syndrom mit einem breiten klinischen Spektrum an nicht-infektiösen pulmonalen Subtypen, die auch peri-engraftment respiratory distress syndrome (PERDS) und diffuse alveolar haemorrhage (DAH) umfassen (Yanik et al., 2013; Elbahlawan et al., 2016). IPS ist vom National Institutes of Health (NIH) bereits 1993 sehr breit definiert worden. 2011 wurden die Diagnosekriterien von der American Thoracic Society überarbeitet (Panoskaltsis-Mortari et al., 2011). Häufig wird IPS von akuter GVHD begleitet (Yanik et al., 2013) (Abb. 5).

FINDINGS

- Die Inzidenz von IPS liegt bei 3–15 % nach allogener HSCT mit myeloablativem Konditionierungsregime und ist mit einer hohen Mortalität von 50–95 % assoziiert.

Berlin Definition des Akuten Respiratorischen Distress Syndrom (ARDS)	
Zeit	Innerhalb einer Woche nach klinischen Auftreten oder Verschlechterung des repiratorischen Syndroms
Bildgebung der Brust[a]	Bilaterale Opazitäten— nicht vollständig erklärbar durch Effusionen, Lungenkollaps oder Knoten
Ursprung des Ödems	Respiratorisches Versagen – nicht vollständig erklärbar durch kardiales Versagen oder Flüssigkeitsüberladung; weiters Assement (z.B. Echokardiographie) notwendig, um ein hydrostatisches Ödem auszuschließen, wenn kein Risikofaktor vorliegt
Oxygenierung[b]	
Mild	200 mm Hg < PaO_2/FIO_2 ≤ 300 mm Hg mit PEEP oder CPAP ≥ 5 cm H_2O[c]
Moderat	100 mm Hg < PaO_2/FIO_2 ≤ 200 mm Hg mit PEEP ≥ 5 cm H_2O
Schwer	PaO_2/FIO_2 ≤ 100 mm Hg mit PEEP ≥ 5 cm H_2O

Abkürzungen: CPAP, continuous positive airway pressure; FIO2, fraction of inspired oxygen; PaO_2, partial pressure of arterial oxygen; PEEP, positive end-expiratory pressure.
[a]Brustradiographie oder Computertomographie
[b]Bei einer Höhe von mehr als 1000 m sollte der Korrekturfaktor wie folgt berechnet werden: [PaO_2/FIO_2 x (barometrischer Druck/760)]
[c]Dies kann nicht-invasiv evaluiert werden im Fall von milden ARDS

Abb. 4 ARDS Diagnosekriterien (ARDS Definition Task Force 2012)

Vergleich der Charakteristika nicht-infektiöser Hauptursachen von akuter Lungenschädigung nach HSCT

Eigenschaft	Engraftment Syndrom	DAH	IPS
Inzidenz	Autolog > allogen	Autolog = allogen	Allogen > autolog
Beginn	Früh/akut	Früh/akut	Spät/subakut
Beziehung zum Stammzell-Engraftment	Innerhalb von 96 Stunden nach Engraftment	Die Beziehung zum Engraftment ist weniger definiert	Keine Beziehung
Charakteristische klinische Eigenschaften	Systemische Manifestation	Blutige bronchoalveoläre Lavage	Progressives respiratorisches Versagen
Pathologie	Diffuser alveolärer Schaden; G-CSF spielt eine Rolle	Diffuser alveolärer Schaden mit Auftreten von mehreren Zytokinen	Diffuser alveolärer Schaden; TNF-α spielt eine Rolle
Response auf Kortikoidsteroide	Ausgezeichnete Response	Moderate Response	Schlechte Response
Prognose	Günstige Prognose	Weniger günstige Prognose; häufig Tod mit Mehrorganversagen und Sepsis	Schlechte Prognose; häufig Tod mit respiratorischen Versagen

Abb. 5 Charakteristika und Vergleich von nicht-infektiösen Ursachen pulmonaler Komplikaitonen nach HSCT (Soubani et al., 2010)

5.4. PERI-ENGRAFTMENT RESPIRATORY DISTRESS SYNDROME (PERDS)

FACTS

PERDS, in der Literatur häufig noch veraltet als Engraftment-Syndrom bezeichnet, ist eine Entität im klinischen Syndrom IPS (Yanik et al., 2013). Auch Begriffe wie „Autoaggression-Syndrom“ und „autologe GVHD“ (AGVHD) werden als synonyme Begriffe verwendet (Cornell et al., 2015). In wie weit allerdings AGVHD und PERDS gleiche oder unterschiedliche Entitäten sind, ist umstritten (Cornell et al., 2015). Das „Capillary Leak Syndrome“ wird ebenfalls als synonymer Begriff für PERDS gesehen (Spitzer et al., 2015). Weiteres gibt es den Vorschlag, „Engraftment-Syndrom“ als Überbegriff für Unterentitäten im Rahmen eines klinischen Spektrums zu sehen (Cornell et al., 2015). Es wird auch kontrovers diskutiert, ob es ein Engraftment-Syndrom überhaupt gibt (Gale et al., 2015).

KLINISCHE MANIFESTATION

PERDS ist ein febriles Syndrom in der frühen Engraftment-Phase der neutrophilen Granulozyten (Koreth et al., 2011). Es kennzeichnet sich klinisch durch das Auftreten eines nicht-infektiösen Fiebers, Ausschlages und von pulmonalen Ödemen (Koreth et al., 2011). Weitere wichtige Zeichen sind Gewichtszunahme, Leber- und Nierendysfunktion (Chang et al., 2014). PERDS hat in der Regel einen selbstlimitierenden Verlauf, kann allerdings auch zum Multiorganversagen und Tod führen (Chang et al., 2014).

EPIDEMIOLOGIE

PERDS wird nach allogener und autologer HSCT beobachtet, bei letzteren allerdings häufiger (Spitzer et al., 2001, Maiolino et al., 2003). Im Median tritt PERDS 11 Tage nach HSCT auf (Chi et al., 2013). Aufgrund uneinheitlicher/fehlender Diagnosekriterien variiert die berichtete Inzidenz sehr stark (Maiolino et al., 2003). Die Inzidenzen werden mit 6–82 % nach allogener HSCT (Chang et al., 2014) und in Abhängigkeit der Grunderkrankung mit 9–70 % nach autologer HSCT (Spitzer et al., 2015) geschätzt. Aufgrund der Ähnlichkeit und Überlappung früher akuter GVHD nach allogener HSCT ist die Inzidenz von PERDS unsicher (Spitzer et al., 2001). Weiteres ist die Frage offen, ob GVHD und PERDS gleiche oder unterschiedliche Entitäten im allogenen Kontext sind (Chang et al., 2014).

PATHOPHYSIOLOGIE

Obwohl das Syndrom seit 45 Jahren in der Literatur bekannt ist, wird die Ätiologie nur schlecht verstanden (Cornell et al., 2015). Es wird davon ausgegangen, dass die Freisetzung von proinflammatorischen Zytokinen und der vermehrte Zustrom von neutrophilen Granulozyten in die Lunge während des Engraftments das PERDS verursachen (Chi et al., 2013). Möglicherweise spielen auch Granulozyten-Wachstumsfaktoren und ein schnelles Engraftment in der Ätiologie eine Rolle (Chi et al., 2013).

DIAGNOSEKRITERIEN

Die Diagnosekriterien nach Spitzer sind bislang die einzige anerkannte Definition für PERDS (Spitzer et al., 2001). Generell wird PERDS aufgrund von drei Hauptkriterien diagnostiziert: (1) Körpertemperatur >38,3 °C ohne infektiöse Ätiologie, (2) Hautrötung und Entzündung (Erythrodermatis) von 22 % der Gesamtkörperoberfläche ohne medikamentöse Ursache, (3) nicht-kardiale Ödeme mit diffusen pulmonalen Infiltraten und Hypoxie. Weiteres muss eines von vier Nebenkriterien erfüllt sein: (1) Hepatische Dysfunktion mit Bilirubin >2 mg/dL oder zweifach erhöhten Transaminasen, (2) renale Insuffizienz mit zweifach erhöhten Transaminasen, (3) Gewichtszunahme >2,5 % und transiente Enzephalopathie ohne bekannte Ursache. Es sollte innerhalb von 96 Stunden nach Engraftment (Neutrophilenzahl >500/mL) für mindestens zwei Tage auftreten (Spitzer et al., 2001).

FINDINGS

- Das Engraftment-Syndrom/PERDS ist eine frühe nicht-infektiöse Post-HSCT-Komplikation.
- Die Inzidenz ist unsicher und es gibt kaum epidemiologische Daten.
- Es gibt keinen Konsensus hinsichtlich der Diagnosekriterien.

5.5. DIFFUSE ALVEOLÄRE HÄMORRAGHIE (DAH)

FACTS

DAH ist eine schwere pulmonale und nicht-infektiöse Komplikation der frühen Posttransplant-Phase (Chi et al., 2013). DAH wird nicht immer als eigenständige Entität gesehen, sondern dem Spektrum des idiopathischen Pneumonie-Syndrom zugeordnet (Yanik et al., 2013; Elbahlawan et al., 2016). Im Zuge der DAH kommt es zu einer Schädigung der alveolären Mikrovaskulatur. Pathophysiologisch ist die DAH charakterisiert durch Blutungen im alveolären Raum aufgrund von Verletzungen oder Entzündungen der kleinen Lungengefäße (Arteriolen, Kapillaren, Venolen) und/oder alveolären Septen (Astashchanka et al., 2021; Chi et al., 2013).

EPIDEMIOLOGIE

Die DAH entwickelt sich in 5 % der Fälle nach HSCT, wobei die Inzidenz bei allogener und autologer HSCT gleich ist und bei 1–21 % (autolog) und 2–17 % (allogen) liegt (Afessa et al., 2002). In einem jüngeren Review wird eine niedrigere Inzidenz nach allogener HSCT von 1–10 % und nach autologer HSCT von 5,8 % berichtet (Chi et al., 2013). Die Prognose ist trotz guten Therapieansprechen auf Kortikosteroide mit einer hohen Mortalitätsrate von 75–100 % ungünstig (Astashchanka et al., 2021; Chi et al., 2013; Kretzschmar et al., 2005). In jüngeren Studien wird eine Mortalität von 38 % berichtet (Solh et al., 2011). Bei zwei Drittel der Patienten kommt es bereits in wenigen Tagen zu einer Verschlechterung, die eine Intubation erfordert (Astashchanka et al., 2021; Chi et al., 2013). Höheres Alter, allogene HSCT, myeloablatives Konditionierungsregime und akute schwere GVHD sind unabhängige Risikofaktoren für eine DAH (Elbahlawan et al., 2016). Die meisten Patienten zeigen Dyspnoe, Hypoxämie und neue alveoläre Infiltrate im Thoraxröntgen. In mikrobiologischen Kulturen findet sich kein Hinweis auf eine bakterielle/fungale/virale Infektion. Bluthusten (Hämoptysis) ist im Gegensatz zu alveolärer Hämorrhagie anderen Ursprungs selten. Bei DAH können schwere Mukositis und Sepsis gemeinsam auftreten (Kretzschmar et al., 2005). Die Mehrheit der Patienten muss künstlich beatmet werden (Afessa et al., 2002).

PATHOPHYSIOLOGIE

Die genauen pathophysiologischen Mechanismen, die zu einer DAH führen, sind bislang ungeklärt. Man geht von einem multifaktoriellem Geschehen aus, in dem eine Vorschädigung der Lunge durch Bestrahlung, aggressive Konditionierungstherapie oder vorangegangene Infektionen in Kombination mit Immunmechanismen eine Rolle spielen (Chi et al., 2013; Kretzschmar et al., 2005). In diesem Rahmen scheint es zu einer inflammatorisch und toxisch bedingten Schädigung kapillärer Endothelzellen sowie einer Alveolitis zu kommen (Kretzschmar et al., 2005). Diese Faktoren zusammen bewirken Schäden an den kleinen Lungengefäßen, was zur Blutansammlung in den Alveolen führt.

DIAGNOSE

Da die DAH vor allem in der Phase der Neutropenie auftritt, in der auch eine Anfälligkeit für bakterielle und mykotische Infektionen, vor allem durch Aspergillen und Pseudomonas, besteht, sind diese Infektionen die wichtigsten Differentialdiagnosen für die DAH. Umgekehrt findet man diffuse alveoläre Blutungen auch als Folge einer Reihe von anderen Grunderkrankungen wie Mitralklappenpathologien, systemischen Vaskulitiden, Kollagenosen, Infektionen, Antikoagulation und als Folge toxischer Wirkungen verschiedener Medikamente wie Penicillamin, Abciximab, Propylthiouracil, Amiodaron und anderen (Astashchanka et al., 2021; Chi et al., 2013; Kretzschmar et al., 2005). Für die Diagnose wird eine Bronchoskopie BAL benötigt, bei der bluthaltige Spülflüssigkeit geborgen werden muss. Als zusätzliche Kriterien müssen der Ausschluss einer pulmonalen Infektion sowie der Nachweis einer diffusen alveolären Verschattung in der Bildgebung erfüllt sein (Astashchanka et al., 2021; Chi et al., 2013; Kretzschmar et al., 2005). Viele Patienten stellen sich mit einer akuten respiratorischen Insuffizienz vor. Bluthusten (Hämoptysen) tritt häufig auf, kann aber bei bis zu einem Drittel der Patienten fehlen. Die meisten Patienten haben Anämie durch einen stetigen Blutverlust. Ein Großteil der Patienten benötigt im Verlauf eine invasive mechanische Beatmung. (Schreiber et al., 2006). Eine hochdosierte Steroidtherapie führt bei der Mehrheit der Patienten zu einer klinischen Besserung, ohne jedoch die Mortalität zu senken (Kretzschmar et al., 2005).

FINDINGS

- DAH ist eine frühe, nicht-infektiöse und pulmonale Post-HSCT-Komplikation und wird als Unterentität des idiopathischen Pneumonie-Syndrom gesehen.
- Die Inzidenz nach allogener HSCT wird auf 1–10 % geschätzt und ist mit einer Mortalität von 36–80 % verbunden.

5.6. BRONCHIOLITIS OBLITERANS (BO)

FACTS

BO ist die wichtigste späte nicht-infektiöse pulmonale Komplikation, die 100 Tage nach HSCT auftritt (Astashchanka et al., 2021; Chi et al., 2013; Soubani et al., 2010) und in den 1980iger Jahren erstmals als chronischer Lungenschaden nach allogener HSCT beschrieben wurde. Sie ist eine komplexe Erkrankung mit einem hoch variablen klinischen Verlauf (Yanik et al., 2013) (Abb. 6). Klinisch zeichnet sich die BO durch trockenen Husten und Atemnot aus (Chi et al., 2013).

EPIDEMIOLOGIE

Die Inzidenz wird mit 2–3 % nach allogener HSCT geschätzt und 6 % der Patienten mit chronischer GVHD entwickeln BO (Chien et al., 2013). Andere Autoren beschreiben höhere Inzidenzen von 2–25 % nach allogener HSCT, was als Zeichen uneinheitlicher Diagnosekriterien bzw. Definitionen interpretiert werden kann (Yanik et al., 2013). 2005 wurde vom NIH in einem Konsens zur Diagnose und Staging von GVHD eine striktere Definition der BO empfohlen (Filipovich et al., 2005; Yanik et al., 2005). In einer weiteren Übersichtarbeit wurden die Diagnosekriterien genauer beschrieben und verfeinert (Williams et al., 2009). Die Prognose von BO ist sehr schlecht mit einer 5-Jahres-Überlebensrate von 15 % und hat sich in den vergangenen Jahren nur unwesentlich verändert (Yanik et al., 2013; Chien et al., 2013).

PATHOPHYSIOLOGIE

BO ist eine Entzündung, die sich auf Ebene der Bronchiolen abspielt und bei der ein vernarbender Prozess zu einem fortschreitenden Verschluss führt. Die großen Atemwege hingegen zeigen oft nur eine milde oder keine Beteiligung. BO wird in der Regel durch eine Verletzung des Bronchialepithels ausgelöst. Die Bildung eines fibrinreichen Exsudates verstopft die Bronchiolen sowie distale Lungenbläschen und führt zu einer Störung des Gasaustausches. Langfristig bildet sich ein narbiger Umbau mit Bildung von Kollagen aus, der die Bronchiolen weiter verengt. Die Kardinalsymptome sind trockener Husten und Dyspnoe (Chi et al., 2013). BO ist häufig eine Manifestation von akuter und chronischer GVHD (Chi et al., 2013).

DIAGNOSE

Die Komplikation wird per Lungenfunktion und radiologischer Kriterien diagnostiziert (Filipovich et al., 2005). Die transbron-

Vorgeschlagene Modifikationen für die "National Institutes of Health bronchiolitis obliterans syndrome diagnostic criteria"
Abwesenheit einer Infektion (keine Veränderung)
Andere cGVHD Manifestationen in weiteren Organen (keine Veränderung)
FEV_1 <75% vorrausgesagt (keine Veränderung) oder >10% Abnahme gegenüber einem Vor-HSCT-Wert (Veränderung)
Zeichen von Obstruktion
FEV_1/FVC Verhältnis <0,7 (keine Veränderung) oder FEV_1/SVC Verhältnis <0,7 (Veränderung), oder
RV>120% vorrausgesagt (keine Veränderung), oder
RV/TLC>120% (Veränderung), und
HRCT mit Evidenz von Lufteinschlüssen (keine Veränderungen)

BOS, bronchiolitis obliterans syndrome; cGVHD, chronic graft-versus-host disease; FEV1, forced expiratory volume in 1 s; HRCT, high-resolution computed tomography; RV, residual volume; SVC, slow vital capacity; TLC, total lung capacity.

Abb. 6 Diganosekriterien für die Bronchiolitis obliterans (adaptiert von Yanik et al., 2013)

chiale Biopsie hat nur eine geringe Sensitivität von 17 % und kann bei 13 % zu schwerwiegenden Komplikationen führen, gilt allerdings als Diagnosestandard (Williams et al., 2009). BO ist charakterisiert durch eine Abnahme der FEV_1 (forced expiratory volume in 1 s) und der FVC (force vital capacity). Dies spiegelt sich auch in den publizierten Diagnosekriterien wieder (Yanik et al., 2013).

FINDINGS

- BO ist die wichtigste späte, nicht-infektiöse pulmonale Komplikation nach Tag 100 post-HSCT.
- Die Inzidenz wird mit 2–25 % nach allogener HSCT geschätzt.
- Die Prognose von BO ist sehr schlecht und wird mit einer 5-Jahres-Überlebensrate von 15 % geschätzt.

5.7. KRYPTOGEN ORGANISIERENDE PNEUMONIE (COP)

FACTS

COP ist auch als Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia (BOOP) bekannt, wenngleich dieser Begriff zur Verwechslung mit BO führen kann und daher wieder aufgegeben wurde (Yanik et al., 2013). Es handelt sich dabei um eine Störung der Atemwege (Chi et al., 2013), die in den frühen 1990iger Jahren das erste Mal nach allogener HSCT beschrieben wurde (Yanik et al., 2013).

Die klinische Präsentation von COP ist ähnlich wie bei BO, und tritt im Median 108 Tage nach HSCT bzw. 2–6 Monate nach allogener HSCT auf (Chi et al., 2013; Yanik et al., 2013). Die Inzidenz wird mit 1–2 % geschätzt, wobei die Datenlage insgesamt sehr rar ist (Yanik et al., 2013). COP tritt bei allogenen und autologen HSCT gleich häufig auf, hat eine deutlich bessere Prognose als BO und respondiert gut auf Steroide (Chi et al., 2013).

Im Gegensatz zur BO sind bei dieser Störung die Alveolen und das umliegende, interstitielle Gewebe betroffen (Yanik et al., 2013; Chi et al., 2013). Die Pathophysiologie wird nur wenig verstanden, wenngleich es eine Assoziation zur GVHD gibt (Yanik et al., 2013). Nach Endothelschädigung kommt es statt einer Abheilung zu einem reaktiven schnellen Vernarbungsprozess des Gewebes.

Meist entwickelt sich die Krankheit im Verlauf weniger Wochen. Die Symptome sind Fieber, trockener Husten, Abgeschlagenheit, Appetitlosigkeit und Gewichtsverlust. Einen Konsens zu Diagnosekriterien gibt es zur Zeit nicht (Yanik et al., 2013). Die Hauptmerkmale wurden in Übersichtsartikeln gut beschrieben (Soubani et al., 2010; Yanik et al., 2013) (Abb. 7).

FINDINGS

- COP ist eine nicht-infektiöse und pulmonale Post-HSCT-Komplikationen, die mit einer Inzidenz von 1–2 % und 2–6 Monate nach allogener HSCT auftritt.
- Bei COP kommt es zu endothelialen Schäden, bei denen primär die Alveolen der Atemwege betroffen sind.

5.8. SELTENE PULMONALE KOMPLIKATIONEN

FACTS

PULMONALE VENO-OKKLUSIVE ERKRANKUNG (PVOD)

PVOD ist eine sehr seltene Komplikation nach autologer und allogener HSCT, die durch intimale Proliferation und Fibrose der pulmonalen Venulen und kleinen Venen charakterisiert ist und zur vaskulären Obstruktion mit erhöhtem venösen bzw. arteriellen Druck der pulmonalen Kapillare führt (Hackmann et al. 1989; Soubani et al., 2010). PVOD kann bis zur Rechtsherzinsuffizienz führen (Montani et al., 2016 und 2017). PVOD tritt mehrere Wochen bis Monate nach HSCT auf (Bunte et al., 2008), wobei die Patienten sich mit fortschreitender Dyspnoe und Müdigkeit präsentieren (Mandel et al., 2000; Soubani et al., 2010). Sie wird als seltene Variante der primären pulmonalen arteriellen Hypertension gesehen, mit bislang nur 200 berichteten Fälle (Bunte et al., 2008). Die Inzidenz und Prävalenz ist nicht bekannt und wird auf eine jährliche Inzidenz von 0,1–0,2 Fällen pro Million in der allgemeinen Bevölkerung geschätzt, wobei mehr Männer als Frauen betroffen sind (Montani et al., 2010). Der endotheliale Schaden spielt in der Pathophysiologie eine große Rolle. Die Ätiologie wird bislang nur wenig verstanden (Bunte et al., 2008). Die Mortalität liegt bei 100 % (Bunte et al., 2008). PVOD wird bei Kindern und jungen Erwachsenen häufiger beobachtet und es wird von einer genetischen Ursache ausgegangen (Montani et al., 2010).

PULMONALER ZYTOTOXISCHER THROMBUS

Bei dieser seltenen Komplikation kommt es zu Thromben und Infiltraten mit Monozyten von Spender und Empfänger in den kleinen pulmonalen Gefäßen (Morales et al., 2003; Soubani et al., 2010). Die Komplikation wird ausschließlich nach allogener HSCT, im Median nach 72 Tagen, beobachtet (Morales et al., 2003; Soubani et al., 2010). Die Pathogenese ist unbekannt, die

Vergleich zwischen Bronchiolitis Obliterans und Bronchiolitis Obliterans mit organisierender Pneumonie

Eigenschaften	Bronchiolitis obliterans	BOOP
Inzidenz	0-48%	<2%
HSCT	Allogen	Allogen und autolog
Auftreten nach HSCT	Spät (ungefähr nach 1 Jahr)	Normalerweise in den ersten 100 Tagen
Klinische Präsentation	Schleichend; Dyspnoe, Husten, keuchende Atmung	Akut; Dyspnoe, Husten, Fieber
Radiologische Ergebnisse	Normal; Hyperinflation, Lufteinschlüsse, Bronchiektasen	Unvollständige Konsolidierung (gewöhnlich peripher), Milchglastrübung, noduläre Opazität
Pulmonaler Funktionstest	Obstruktiv; normale Diffusionskapazität	Restriktiv; Reduktion der Diffusionskapazität
BAL	Überwiegend Neutrophile	Überwiegend Lymphozyten
Diagnosis	Klinische, radiologische und physiologische Kriterien	Normalerweise Gewebe erforderlich, am besten über eine chirurgische Lungenbiopsie
Histopathologie	Granulationsgewebspröpfe, die zur Verödung der Bronchiolen führen mit Inflammation und Vernarbung; unter Auslassung der Alveolen und Alveolargänge	Granulationsgewebspröpfe der Bronchiolen, Ausdehnung bis zu den Alveolen; interstitielle Inflammation und Fibrose
Behandlung	Kortikoidsteroide und immunosuppressive Therapien	Kortikoidsteroide
Outcome	Schlechtes Ansprechen auf die Therapie; progressive Erkrankung mit hoher Mortalität	Gutes Ansprechen auf die Therapie, potentiell reversibel

Abb. 7 Charakteristika und Vergleich von BO und BOOP (Soubani et al., 2010)

Erkrankung kann aber eine Manifestation einer GVHD sein und wird hauptsächlich in der pädiatrischen Population beobachtet (Soubani et al., 2010). Die Patienten präsentieren sich mit Fieber, Husten, Brustschmerzen und Dyspnoe (Morales et al., 2003; Soubani et al., 2010).

SARKOIDOSE

Sarkoidose ist eine systemische Erkrankung des Bindegewebes mit Granulombildung (Sundar et al., 2001; Soubani et al., 2010). Es gibt wenige berichtete Fälle einer Sarkoidose nach HSCT (Sundar et al., 2001; Soubani et al., 2010). Eine Übertragung der Sarkoidose vom Spender auf den Empfänger wird vermutet (Sundar et al., 2001; Soubani et al., 2010). Sarkoidose trat im Durchschnitt 25 Monate nach HSCT auf (Sundar et al., 2001; Soubani et al., 2010). Die Prognose nach Kortikoidsteroid-Therapie ist sehr gut (Soubani et al., 2010).

PULMONALE FIBROSE

Unter dieser Krankheitskategorie fallen alle Post-HSCT-Patienten mit einer nicht spezifischen pulmonalen Fibrose, die durch andere nicht-infektiöse pulmonale Komplikationen nicht erklärt werden kann (Soubani et al., 2010). Diese tritt besonders nach allogener HSCT, oft gemeinsam mit chronischer GVHD auf (Soubani et al., 2010). Die Patienten präsentieren sich mit Dyspnoe und Husten (Soubani et al., 2010). Die Symptome ähneln der Bronchitis und Pneumonie (Soubani et al., 2010). Die Ätiologie ist unbekannt, es wird aber von einer medikamentösen Toxizität ausgegangen (Soubani et al., 2010).

ALEVEOLARPROTEINOSE, PULMONALE ALVEOLÄRE PROTEINOSE (PAP)

PAP ist eine sehr seltene pulmonale Komplikation nach HSCT, bei der es aufgrund eines gestörten Mechanismus der oberflächenaktiven Proteine zur Füllung des Alveolarraums kommt (Tomonari et al., 2002; Soubani et al., 2010). Die Patienten entwickeln eine Lungeninsuffizient mit diffusen, alveolären Infiltraten und die Prognose ist generell sehr schlecht (Tomonari et al., 2002; Soubani et al., 2010).

FINDINGS

- Es sind einige sehr seltene nicht-infektiöse pulmonale Komplikationen in der Literatur beschrieben, die in der Regel erst sehr spät nach HSCT auftreten.

6. SEPSIS

6.1. EPIDEMIOLOGIE, PATHOPHYSIOLOGIE UND BIOMARKER

FACTS

Sepsis ist eines der ältesten Themen in der Medizin und bleibt trotz der medizinischen Fortschritte in den letzten Jahrzehnten die häufigste Todesursache (Cawcutt et al., 2014). Die Definition von Sepsis wurde in einem aktuellen Konsensus neu überarbeitet (Singer et al., 2016).

EPIDEMIOLOGIE

2 % aller Hospitalaufnahmen in den USA (Cawcutt et al., 2014) und 10 % aller ICU-Aufnahmen in den USA (Angus et al., 2013) gehen auf Sepsis zurück. In Europa wird die Inzidenz der schweren Sepsis auf der ICU sogar auf 30 % geschätzt (Taeb et al., 2017). Die Mortalität bei Sepsis in der generellen ICU-Population liegt trotz verbessertem Management noch immer bei 20–30 %, wobei überlebende Patienten Monate bis Jahre danach ein erhöhtes Mortalitätsrisiko haben (Angus et al., 2013). Weiteres wird von lang anhaltenden physischen und neurokognitiven Funktionseinschränkungen, verbunden mit verringerter Lebensqualität, berichtet (Angus et al., 2013). Obwohl die Sepsis nach HSCT häufig auftritt, ist diese Komplikation dort nur schlecht untersucht. In randomisierten Studien für schwere Sepsis sind Patienten nach HSCT immer ausgeschlossen und nur wenige epidemiologische Untersuchungen berichteten über die Folgen von schwerer Sepsis nach HSCT (Kumar et al., 2015).

Das Risiko einer schweren Sepsis ist bei Krebspatienten gegenüber Patienten ohne Krebs 3–5 mal höher (Kostakou et al., 2014). Mehr als 15 % der Patienten mit schwerer Sepsis haben eine maligne Erkrankung und diese Patienten haben ein um 30 % erhöhtes Mortalitätsrisiko, verglichen zu Patienten ohne maligen Erkrankung. Insbesondere Patienten mit maligner hämatologischer Erkrankung und solche mit Neutropenie sind in dieser Situation vulnerabel (Kostakou et al., 2014).

In einer großen retrospektiven Anlyse von über 20.000 Patienten nach HSCT und Sepsis wurden sehr valide Daten gewonnen (Kumar et al., 2015): Patienten nach allogener HSCT haben eine höhere Wahrscheinlichkeit eine schwere Sepsis zu entwickeln (13,2 %) als Patienten nach autologer HSCT (5,2 %). Auch bei Patienten mit GVHD weisen ein höheres Risiko (10,4 %) eine Sepsis zu entwickeln als jene Patienten ohne GVHD (6,1 %) (Kumar et al., 2015). Bei Patienten mit schwerer Sepsis nach allogener HSCT liegt die Krankenhausmortalität bei 55,1 % gegenüber 32,9 % bei Patienten mit schwerer Sepsis ohne HSCT (Kumar et al., 2015). Die Zahl der versagenden Organe ist der stärkste Prädiktor für die Mortalität nach HSCT (Kumar et al., 2015). Interessanterweise unterscheidet sich die Krankenhausmortalität zwischen Patienten mit schwerer Sepsis nach autologer HSCT und solchen ohne HSCT nicht. Lunge und Niere sind am häufigsten von einem Organversagen als Folge einer schwerer Sepsis betroffen, sowohl bei Patienten mit als auch ohne HSCT. (Kumar et al., 2015).

Durch die Implementierung Evidenz-basierter Therapieempfehlungen im Zuge der Surviving Sepsis Campaign (Rhodes et al., 2017) konnte das Überleben von Patienten mit maligner Grunderkrankung und Sepsis insgesamt verbessert werden. (Schellongowski et al., Sept 2016).

PATHOPHYSIOLOGIE

Die Pathophysiologie der Sepsis ist komplex und steht im engen Zusammenhang mit der allgemeinen Entzündungsreaktion. Im Zuge einer Sepsis kommt es zu einer überschießenden und ungebremsten Immunantwort. Dabei spielen proinflammatorische Zytokine die Hauptrolle, welche zur Aktivierung des Immunsystems führen. Aufgrund unzureichender anti-inflammatorischer Gegenmaßnahmen wird dieser Circulus Vitiosus an Proinflmmation weiter unterhalten. Das Endothel mit einer Oberfläche von 1.000 m^2 spielt hierbei eine besondere Rolle (Gotts et al., 2016). Als Folge kommt es auf mehrere Arten und Weisen zu Organschäden und in weiterer Folge zu Schock und Multiorganversagen: Einwanderung und Aktivierung von Immunzellen in diverse Organe, Mikrothrombenbildung, gestörter Zell-Metabolismus (anaerober-laktazider Stoffwechsel) (Cawcutt et al., 2014). Schwere Sepsis ist häufig mit einer veränderten Koagulation, insbesondere einer Disseminierten intravasalen Koagulopathie (DIC) assoziiert (Gotts et al., 2016; Angus et al., 2013). Die Bildung von Mikrothromben und eine Schädigung des vaskulären Endothels sind maßgeblich an der Entwicklung zum Multiorganversagen beteiligt (Angus et al., 2013).

BIOMARKER

Eine absolute Bestätigung der Diagnose in der frühen Phase der Sepsis ist nicht möglich (Taeb et al., 2017). Blutkulturen sind ein wichtiger Teil der diagnostischen Strategie (Taeb et al., 2017). Zusätzlich sind in der Literatur hunderte Biomarkern für Sepsis beschrieben, von denen bislang allerdings kein einziger wirklich empfohlen wurde (Taeb et al., 2017). Mit den klassischen proinflammatorischen Biomarker wie IL-1, IL-6, und TNF-α kann zwischen infektiösen und nicht-infektiösen Ursachen einer Inflammation nicht unterschieden werden (Taeb et al., 2017). Die Sensitivität und Spezifität von Procalcitonin (PCT), eine Vorstufe des Schildrüsenhormons Calcitonin, ist mit 77 % und 79 % hierbei etwas besser (Taeb et al., 2017). Bei einem Wert PCT >0.5 ng/mL ist eine bakterielle Infektion wahrscheinlich, bei PCT <0.1 ng/mL hingegen nicht wahrscheinlich (Taeb et al., 2017). Die Sensitivität von PCT ist höher als der häufig verwendete Marker CRP, das C-reaktive Protein, ein in der Leber produziertes Protein (Cohen et al., 2011).

6.2. DIAGNOSE

FACTS

DIAGNOSEKRITERIEN

Viele Jahrzehnte gab es keine klinische Definition für Sepsis. Erst mit der Einführung von modernen antimikrobiellen Medikamenten und der Notwendigkeit, Einschlusskriterien für klinische Studien zu definieren, legte man sich auf einheitliche Diagnosekriterien fest (Singer et al., 2016).

In den „Third International Consensus Definitions for Sepsis (SEPSIS-3)“ wurden die Diagnosekriterien 2016 aktualisiert, um eine konsistente Diagnose für zukünftige Studien zu ermöglichen (Singer et al., 2016). Im Rahmen der neuen Diagnosekriterien (Singer et al., 2016) wurde der ältere Begriff „Systemic inflammatory response syndrome (SIRS)“, der von der Consensus Conference 1991 eingeführt wurde, wegen seiner geringen Sensitivität und Spezifität aufgegeben (Singer et al., 2016; Gotts et al., 2016) (Abb. 8).

Genauso wird auch der Begriff „schwere Sepsis“ als Sepsis mit mindestens einem Organversagen nicht mehr verwendet (Sakr 2008). Weiters wurde das Konzept von Sepsis ohne Organversagen eliminiert (Singer et al., 2016; Taeb et al., 2017) und auch Organversagen als Veränderung des Baseline-Werts von SOFA

Kategorie	Definition
BISHERIGE DEFINITON	
SIRS (systemisches inflammatorisches Response-Syndrom)	2 der folgenden Kriterien • Temperatur >38°C oder <36°C • Herzrate >90 Schläge/min • Atemfrequenz >20 Atemzüge/min oder arterieller Kohlendioxid-Druck <32mmHg • Weiße Blutkörperchen <12*10^9/L oder <4*10^9/L
Sepis	SIRS mit Infektion (angenommen oder nachgewiesen)
Schwere Sepsis	Sepsis mit Nachweis einer akuten Organdysfunktion (Hypotension, Laktatazidose, verminderte Urinausscheidung, reduziertes Verhältnis PaO_2/FIO_2, erhöhtes Kreatinin oder Bilirubin, Thrombozytopenie, erhöhter International Normalized Ratio
Septischer Schock	Sepsis mit persistenter Hypotension nach Flüssigkeitsreanimation
REVIDIERTE DEFINITON	
Sepsis	Lebensbedrohliche Organdysfunktion verursacht durch eine dysregulierte Reaktion auf eine Infektion
Septischer Schock	Sepsis und Vasopressor-Therapie notwendig um den mittleren arteriellen Druck auf ≥65mmHg und Laktat auf >2mmol/L zu erhöhen trotz adäquater Flüssigkeitsreanimation

Abb. 8 Diagnosekritereien der Sepsis – alt vs. neu (Gotts et al., 2016)

(sequential organ failure assessment score) definiert (Singer et al., 2016; Gotts et al., 2016). Ein Septischer Schock ist Teil einer Sepsis mit einer signifikant erhöhten Mortalität aufgrund schwerer Störungen der Durchblutung und/oder des Zellstoffwechsels. Der septische Schock beinhaltet anhaltende Hypotonie (definiert als die Notwendigkeit für Vasopressoren, um mittleren arteriellen Druck ≥ 65 mm Hg aufrechtzuhalten) und einen Serumlaktatspiegel > 2 mmol/L trotz ausreichender Volumenreanimation.

FINDINGS

- Schwere Sepsis mit Organversagen tritt bei 13,2 % der Patienten nach allogener HSCT und 5,2 % nach autologer HSCT auf.
- Schwere Sepsis tritt nach GVHD häufiger auf (10,4 %) als ohne GVHD (6,1 %).
- Die häufigsten sepsis-assoziieren Organversagen manifestieren sich an Lunge und Niere.
- Die Definition von Sepsis wurde 2016 in einer Guideline vereinfacht: Organversagen + Infektion.

7. INFEKTIONEN

7.1. ALLGEMEIN

FACTS

Bei 65 % der Patienten nach HSCT sind Infektionen und bei 35 % nicht-infektiöse Komplikationen ICU-Aufnahmegrund (Saillard et al., 2016). Insbesondere bakterielle Infektionen während der frühen Engraftment-Phase (Neutropenie) sind ein häufiger Grund für Organversagen (Saillard et al., 2016). Bei 8 % der Patienten nach autologer HSCT und bei 17–20 % nach allogener ist eine Infektion die Haupttodesursache nach HSCT (Tomblyn et al., 2009). Generell ist GVHD das größte Risiko für die Entwicklung einer Infektion nach HSCT. Allerdings erhöht auch jede Prophylaxe für GVHD das Infektions- und Rückfallrisiko (Aversa et al., 2016).

INFEKTONEN IN DEN DREI POSTTRANSPLANTATIONSPHASEN

Die Pre-Engraftment-Phase (1–30 Tage) ist durch Neutropenie und Zusammenbruch der mukokutanen Barriere charakterisiert. In dieser Phase sind bakterielle Infektionen am häufigsten, bei längerer Neutropenie kommt es auch zu Pilzinfektionen mit Candida (Afessa et al., 2010) und Aspergillus (Dykewicz et al., 2001). Dabei sind kaum Unterschiede zwischen autologen und allogenen HSCTs festzustellen. Nach dem neutrophilen Engraftment sind Infektionen nach allogener HSCT häufiger als nach autologer (Afessa et al., 2010). Die frühe Post-Engraftment-Phase (30–100 Tage) ist durch eine eingeschränkte zellvermittelte Immunität charakterisiert und die Inzidenz von GVHD steigt an. Es überwiegen virale Infektionen wie Herpes und Cytomegalovirus (CMV) (Dykewicz et al., 2001), aber auch Aspergillus ist in dieser Phase ein häufiger Keim (Afessa et al., 2010). Die späte Posttransplant-Phase (>100 Tage) ist durch eine eingeschränkte zellvermittelte und humorale Immunität charakterisiert. In dieser Phase ist das Risiko für Haemophilus Influenzae und Streptococcus pneumoniae am höchsten (Afessa et al., 2010). Aber auch virale Erreger wie Varicella-Zoster-Virus (VZV) oder Epstein-Barr-Virus können schwerwiegende Infektionen verursachen (Dykewicz et al., 2001) (Abb. 9).

FINDINGS

- Infektionen sind nach HSCT einer der häufigsten ICU-Aufnahmegründe (65 % der aufgenommenen Patienten).
- 17–20 % der Patienten nach allogener HSCT versterben an Infektionen.

7.2. BAKTERIELLE INFEKTIONEN

FACTS

Bakterielle Infektionen gehören zu den häufigsten Komplikationen nach HSCT. Dabei handelt es sich um Blutbahninfektionen, Pneumonien und gastrointestinale Infekte (Balletto et al., 2015). Harnwegsinfekte hingegen sind selten (Balletto et al., 2015). Die Inzidenz bakterieller Infektionen hängt von der Post-

Phasen der Immunrekonstitution mit korrespondierenden Immundefekten und häufigen infektiösen Pathogenen nach HSCT

	Viral	Bakteriell	Fungal/Parasitär
– Prä-Engraftment (Tag 0–30) – Neutropenie – Zusammenbruch der mukosalen Barriere	– Gram-positive Staphylococcus epidermis, Staphylococcus aureus, Viridians streptococci – Gram-negative Escherichia coli, Klebsiella spp, Pseudomonas	– Gram-positive Staphylococcus epidermis, Staphylococcus aureus, Viridians streptococci – Gram-negative Escherichia coli, Klebsiella spp, Pseudomonas	– Candida spp – Aspergillus spp – Mucor spp
– Frühes Engraftment (Tag 30–100) – Eingeschränkte Zellvermittelte Immunität – GVHD	– CMV – Adenovirus – Respiratorisches Synzytial-Virus, Parainfluenza, Influenza, Humanes Metapneumovirus – Humanes Herpesvirus 6 – Epstein-Barr-Virus – Polyomavirus (BK-Virus und JC-Virus)	– Gram-positive Staphylococcus epidermis, Staphylococcus aureus, Viridians streptococci – Gram-negative Escherichia coli, Klebsiella spp, Pseudomonas	– Candida spp – Aspergillus spp – Pneumocystis jiroveci – Toxoplasma gondii
– Spätes Engraftment (>100 Tage) – Eingeschränkte Zellvermittelte und humorale Immunität – Retikuloendotheliale Dysfunktion – GVHD	– Varizella-Zoster – CMV	– Streptococcus pneumoniae – Haemophilus influenzae	– Toxoplasma gondii – Pneumocystis – Jiroveci Candida spp – Aspergillus spp

Abb. 9 Häufige Erreger nach HSCT gemäß der Post-HSCT-Engraftment-Phasen (Chima et al., 2013)

transplant-Phase, dem Konditionierungsregime, der Grunderkrankung, Schweregrad der Erkrankung, Patientenalter und Komorbiditäten ab. Bakterielle Infektionen treten in den ersten 100 Tagen nach HSCT am häufigsten auf (Collaco et al., 2007).

BLUTBAHNINFEKTIONEN

Blutbahninfektionen treten bei 5–10 % der autologen und 20–30 % der allogenen HSCTs während der Pre-Engraftment-Phase auf. Die Inzidenz ist während der Pre-Engraftment-Phase am höchsten und hängt stark von einer oralen und Darm-Mukositis sowie dem Vorhandensein eines zentralen Venenkatheters ab. Staphylokokken sind der häufigste Keim bei Blutbahninfektionen, gefolgt von Enterobakterien und Enterokokken (Balletto et al., 2015). In den 1960iger Jahren verursachten überwiegend gram-negative Bakterien Blutbahninfektionen, die durch Fluoroquinolone allerdings zurückgedrängt wurden. In den 1980iger und 1990iger Jahren wurden gram-positive Bakterien die häufigsten Pathogene von Blutbahninfektionen. In den letzten Jahren allerdings nehmen gram-negative Bakterien wieder zu. Insbesondere bei multiresistenten Keimen kommt es zu einer Zunahme der Infektionen (Mikulska et al., 2014).

BAKTERIELLE PNEUMONIE

15–25 % aller Patienten nach einer HSCT entwickeln eine bakterielle Pneumonie (Balletto et al., 2015). Manche Autoren berichten sogar von noch höheren Inzidenzen zwischen 20–50 % (Chi et al., 2013). Ein Viertel der bakteriellen Pneumonien tritt in den ersten 30 Tagen auf und weitere 19 % in den Tagen 30–100 (Chi et al., 2013; Collaco et al., 2007). Die Bakterien stammen aus der oralen und intestinalen Flora oder wandern über liegende zentralvenöse Katheter ein (Balletto et al., 2015). Insbesondere gram-positive Bakterien werden aufgrund der verstärkten Verwendung von zentralvenösen Kathetern immer häufiger bei Posttransplant-Infektionen beobachtet. Die Mortalität ist bei bakterieller Pneumonie nach allogener HSCT mit 22–46 % besonders hoch (Balletto et al., 2015).

In 71 % der Fälle konnte in einer retrospektiven Studie bei Patienten mit akuten respiratorischen Versagen nach HSCT und ICU-Aufnahme ein kausales infektiöses/mikrobielles Pathogen identifiziert werden, wobei 30 % von mehreren Pathogenen betroffen waren (Wohlfarth et al., 2018). Generell war in dieser Studie das ICU-Überleben bei Patienten mit identifizierten Pathogen geringer als ohne identifiziertes Pathogen. Patienten mit identifizierten Pathogen waren auch insgesamt schwerer krank (Wohlfarth et al., 2018). Aufgrund verbesserter Methoden (z. B. PCR) ist in den vergangenen Jahren der Anteil der Patienten mit Infektionen bei pulmonalen Komplikationen nach HSCT angestiegen, die früher sonst als nicht-infektiös diagnotiziert worden wären (Wohlfarth et al., 2018). Fungale Infektionen waren mit 42 % in dieser Patientengruppe am häufigsten (Wohlfarth et al., 2018).

SPÄTE INFEKTIONEN

Nach den ersten 100 Tagen sind bakterielle Infektion selten. Späte Infektionen treten insbesondere bei einem generellen immundefizienten Zustand, nach myeloablativer Konditionierung, allogener HSCT, systemischer Kortikoidsteroidtherapie und chronischer GVHD auf.

FINDINGS

- Bakterielle Infektionen gehören zu den häufigsten Post-HSCT-Komplikationen und treten in den ersten 100 Tagen auf, danach nur selten.
- Bakterielle Infektionen treten bei 20–30 % der allogenen HSCTs in der Pre-Engraftment-Phase auf und 15–25 % aller Patienten nach einer HSCT entwickeln eine bakterielle Pneumonie.

7.3. FUNGALE INFEKTIONEN

FACTS

Trotz Fortschritte der medikamentösen antifungalen Prophylaxe sind invasive Pilzinfektionen nach HSCT nach wie vor mit einer hohen Morbidität und Mortalität verbunden. In den letzten Jahren haben Pilzinfektionen generell wieder zugenommen und werden immer häufiger nach HSCT auf einer Intensivstation diagnostiziert (Hung et al., 2012). Das Risiko ist nach autologer HSCT niedriger, wobei auch hier in bestimmten Risikogruppen eine antifungale Prophylaxe notwendig ist (Dykewicz et al., 2001). Invasive Pilzinfektionen, die innerhalb von 40 Tagen nach HSCT auftreten, werden überwiegend durch Candida verursacht und werden besonders bei Patienten mit aktiver hämatologischer Erkrankung und bei längerer Dauer der Neutropenie beobachtet (Soubani et al., 2010; Chima et al. 2013; Chi et al., 2013). Nach 40 Tagen treten besonders Infektionen mit Aspergillus auf, vor allem bei Patienten mit schwerer GVHD und hohen Kortikoidsteroid-Dosen (Saillard et al., 2016). 33 % der Posttransplant-Patienten mit einer künstlichen Beatmung auf der Intensivstation sind von einer invasiven Pilzinfektion betroffen. Die ICU-Mortalität ist bei diesen Patienten mit 88 % besonders hoch (Hung et al., 2012).

Aspergillus ist mit einem Anteil von 66–80 % an allen Pilzinfektionen nach HSCT das häufigste Pathogen (Hung et al., 2012). Aspergillus tritt nach allogener HSCT mit 5–30 % und bei autologen HSCT mit 1–5 % auf (Chi et al., 2013). Bei 90 % der Patienten mit Aspergillus-Infektion nach einer allogenen HSCT ist die Lunge betroffen.

In den frühen 1990iger Jahren war bei zwei Drittel der Patienten noch Candida als häufigstes Pathogen bei Pilzinfektionen nachweisbar (Hung et al., 2012).

Weitere fungale Erreger sind Zygomyzeten, deren Inzidenz am Steigen ist. 40 % dieser Infektionen treten in der ersten 30 Tagen nach HSCT auf und 60 % innerhalb der ersten 100 Tage. Bei über der Hälfte handelt es sich um pulmonale Infektionen (Collaco et al., 2007).

SPÄTE FUNGALE INFEKTIONEN

Infektionen der Lunge und der Nasennebenhöhle mit Aspergillus sind die häufigsten Spätinfektionen, die sogar Jahre nach Transplantation auftreten können (Majhil et al., 2012).

FINDINGS

- Pilzinfektionen treten in der frühen Posttransplant-Phase auf.
- Aspergillus ist der häufigste fungale Erreger nach einer HSCT und tritt bei 5–30 %. nach allogener HSCT auf.

7.4. VIRALE INFEKTIONEN

FACTS

Während bakterielle und fungale Infektionen nach HSCT hauptsächlich während der neutropenen Phase auftreten, werden virale Infektionen besonders nach einem erfolgreichen Engraftment beobachtet (Saiilard et al., 2016). Hauptereger sind Herpes Viren (CMV, HSV, VZV, HHV6) und respiratorische Viren wie Influenza A und B sowie Adenoviren (Chi et al., 2013; Saillard et al., 2016). Durch den präemptiven Einsatz von Ganciclovir ist die Inzidenz von Pneumonien mit CMV in den letzten Jahren deutlich zurückgegangen und liegt deutlich unter 5 % (Chi et al., 2013; Marty et al., 2017). Respiratorische Viren (Influenza, respiratorisches Syncitial-Virus, Adenoviren) stellen mit 10–20 % der Fälle eine häufige virale Ursache für eine

akute respiratorischer Insuffizienz dar (Chi et al., 2013; Schnell et al., 2012). Die Mortalität isolierter viraler Pneumonien ist mit 73 % sehr hoch und kann bis auf 80 % ohne Behandlung und bei weiteren Begleitinfektionen oder Komorbidität steigen (Chi et al., 2013).

ADENOVIRUS

Der Adenovirus hat bei pädiatrischer HSCT eine Inzidenz von 6–31 %, bei Erwachsenen hingegen ist die Inzidenz niedriger. Der Adenovirus tritt bei Erwachsenen 18–54 Tage nach HSCT auf, bei Kindern hingegen viel später, oft erst nach sieben Monaten (Collaco et al., 2007). In einer europäischen und mehrzentrigen Registerstudie wurde eine 6-Monatsinzidenz von 32 % bei Kindern und Jugendlichen sowie 6 % bei Erwachsenen nach allogener HSCT beobachtet (Sedlacek et al., 2019). Der Anteil an Koinfektionen (bakteriell oder fungal) lag in Patienten mit hoher Adenovirenlast bei 66 % (Sedlacek et al., 2019). Risikofaktoren für eine Adenovirus-Infektion sind GVHD und T-Zell-Depletion (in vivo und in vitro) (Hubmann et al., 2016). Da alternative Donortransplantationen mit T-Zell-Depletionen in den vergangenen Jahren zugenommen haben, scheint auch das Risiko einer Adenovirusinfektion häufiger zu werden (Hubmann et al., 2016). Die Mortalität bei Adenovirus-assoziierter Pneumonie hingegen ist mit 1,8 % eher niedrig (Hubmann et al., 2016).

FINDINGS

- Virale Infektionen treten erst spät nach der neutropenen Post-HSCT-Phase auf.
- CMV allerdings ist eine frühe Post-HSCT-Komplikation.
- Der Adenovirus tritt mit 6–31 % bei Kindern nach HSCT häufiger auf, allerdings auch später als bei Erwachsenen.

8. NEUTROPENIEN

FACTS

Neutropenie wird als Verminderung der neutrophilen Granulozyten <1.500/mm³ definiert. Die Anzahl neutrophiler Granulozyten im Blut eines gesunden Menschen ist variabel und liegt zwischen 1.800–8.000/mm³. Bei einem Absinken neutrophiler Granulozyten bis 1.000/mm³ spricht man von einer leichten Form der Neutropenie, bei 500–1.000/mm³ neutrophilen Granulozyten von einer moderaten Form und bei <500/mm³ von einer schweren Form der Neutropenie. Eine febrile Neutropenie wird definiert durch anhaltendes Fieber über 38 °C und >1 Stunde oder einmaliges Fieber über 38,5 °C.

Infektionen sind die häufigste Komplikation von Neutropenien <500/mm³. Da Symptome nicht immer oder erst sehr spät auftreten, kann es zu einer Verschlechterung aufgrund der verspäteten Diagnose kommen. 8,6 % aller Patienten mit Sepsis und 28,6 % aller hämatologischen Patienten haben während eines ICU-Aufenthalts eine Neutropenie (Schnell et al., 2016). Insbesondere die Einführung der granulozyten-stimulierenden Wachstumsfaktoren (G-CSF) hat den Verlauf und die Prognose bei Neutropenie bedeutend verbessert (Darmon et al., 2002; Lyman et al., 2002).

In wie weit Neutropenien einen Einfluss auf das ICU-Outcome bei kritisch kranken Patienten mit malignen Erkrankungen haben, wurde kontrovers diskutiert. Einige Autoren beschrieben Neutropenie als bekannten Risikofaktor für schwere Sepsis und akute respiratorische Insuffizienz (Bouteloup et al., 2017). Andere Studien zeigten jedoch keinen Unterschied der Mortalität zwischen neutropenen und nicht-neutropenen ICU Patienten mit malignen Erkrankungen auf einer ICU (Souza-Dantas et al., 2011; Azoulay et al., 2014). Die Autoren schlossen daraus, dass Neutropenie keinen Einfluss auf das ICU-Outcome hat. Genauso wurde in einer aktuellen retrospektiven Analyse keine erhöhte ICU-Mortalität bei immunsupprimierten kritisch kranken Patienten mit akutem respiratorischen Versagen und Neutropenie beobachtet (Mokart et al., 2020). Der Anteil an Patienten mit allogener HSCT lag in dieser Studie bei insgesamt 9,5 % und 19,4 % dieser Patienten hatten eine Neutropenie entwickelt (Mokart et al., 2020). Eine aktuelle Meta-Analyse hingegen zeigt, dass eine Neutropenie unabhängig von anderen Risikofaktoren durchaus zu einer erhöhten ICU-Moralität beiträgt (Georges et al., 2021). Wurde die Anwendung von G-CSF allerdings in der Analyse berücksichtigt, konnte kein Effekt mehr auf die ICU-Mortalität beobachtet werden, weshalb G-CSF empfohlen wird (Georges et al., 2021). Nach Meinung der Autoren wären weitere Studien notwendig um dies zu bestätigen (Georges et al., 2021).

Neben Neutropenien gelten auch andere Veränderungen des Blutbilds wie Thrombozytopenie (≤ 50,000/µl) oder niedriger Hämoglobin-Spiegel (≤ 8.5 mg/dl) als Risikofaktoren für ein verringertes ICU-Überleben (Turki et al., 2021).

FINDINGS

- Bei 8,6 % aller Patienten mit Sepsis und 28,6 % aller hämatologischen Patienten tritt während eines ICU-Aufenthalts Neutropenie auf.

9. NICHT-INFEKTIÖSE UND NICHT-PULMONALE KOMPLIKATIONEN

9.1. GRAFT-VERSUS-HOST-DISEASE (GVHD)

FACTS

INZIDENZ

GVHD ist ein bedeutender Risikofaktor für eine ICU-Aufnahme (Bayraktar et al., 2016). Eine akute GVHD (<100 Tag nach HSCT) ist eine häufige Komplikation nach HSCT, die mit einer hohen Morbidität und Mortalität assoziiert ist (Nassereddine et al., 2017).

Selbst mit HLA-identen Spender kann es bei 40 % zu einer akuten GVHD kommen (Ferrara et al., 2009). In einer retrospektiven Studie hatten 45 % der Post-HSCT-Patienten bei ICU-Aufnahme eine GVHD (Soubani et al., 2004). Ähnliche Inzidenzen werden in einem aktuellen Review berichtet, wonach GVHD bei 30–50 % nach allogener HSCT auftritt (Wigmore et al., 2013). Der Einfluss von GVHD auf das ICU-Outcome ist umstritten. In einigen Studien wird akute GVHD als Risikofaktor für eine erhöhte ICU-Mortalität angesehen (Cahn et al.). In einer anderen, rezenten retrospektiven Analyse hingegen wurde kein Einfluss der akuten GVHD, weder Grad 3 noch 4, auf die ICU-Mortalität beobachtet (Orvain et al., 2017). In dieser Studie zeigte sich nur bei refraktärer und hepatischer akuter GVHD ein signifikanter Einfluss auf das Überleben (Orvain et al., 2017). Chronische GVHD (typischweise >100 Tage nach HSCT) ist, vor allem bei schwerem, steroidabhängigem oder -refraktärem Verlauf, mit einer hohen Non-Relapse-Mortalität verbunden (Ferrara et al., 2009).

MANIFESTATION

Klinisch präsentiert sich GVHD in vielen Organsystemen (Chima et al., 2013). Haut und Darm sind in der Regel zuerst betroffen. Die Haut kann sich in schweren Fällen ablösen und ulzerieren (Ferrara et al., 2009). Die Leber ist bei akuter GVHD am seltensten betroffen, wobei es in der frühen Phase zu Ikterus und Bilirubinanstieg kommt (Goker et al., 2001). Eine durch

GVHD verursachte Lebererkrankung kann schwer zu unterscheiden sein von VOD, Sepsis oder viralen Infektionen (Goker et al., 2001, Ferrara et al., 2009). Gastrointestinale GVHD präsentiert sich mit Diarrhö, Übelkeit und abdominellen Schmerz (Ferrara et al., 2009). In schweren Fällen kommt es zu Blutungen und mukösen Ulzerationen (Ferrara et al., 2009). Späte pulmonale Komplikationen treten besonders bei chronischer GVHD auf und sind mit einem besonders ungünstigen Outcome verbunden (Chi et al., 2013).

FINDINGS

- GVHD ist eine häufige Komplikation bei ICU-Aufnahme und kann bei 36–45 % der Post-HSCT-Patienten auftreten.
- Die ICU-Mortalität kann bei Patienten mit akuter GVHD bis zu 50 % ansteigen.

9.2. Transplantations-assoziierte Thrombotische Mikroangiopathie (TA-TMA)

FACTS

TA-TMA ist eine signifikante Post-HSCT-Komplikation und gehört zur Familie der thrombotischen Mikroangiopathien. Die Niere ist am meisten von dieser endothelialen Störung betroffen. Im Verlauf kann sich allerdings auch ein Multiorganversagen entwickeln. Schwerwiegenden Verläufe weisen mit >80 % eine hohe Mortalität auf (Jodele et al., 2015, Rosenthal et al., 2016).

INZIDENZ

Die Inzidenz nach HSCT wird gemäß der Daten einer retrospektiven Studie auf 10–35 % geschätzt (Jodele et al., 2016). TA-TMA tritt im Median 42 Tage nach allogener HSCT auf (Jodele et al., 2015). In einer retrospektiven Studie mit 406 allogen transplantierten Patienten zeigte sich eine signifikant höhere Inzidenz von TA-TMA (sowie auch von schwerer aGVHD und VOD) bei Patienten mit versus ohne ICU-Aufnahme während des post-HSCT-Verlaufs (Brandl et al., 2019).

PATHOPHYSIOLOGIE

Bei der TA-TMA kommt es zu einer Schädigung des Endothels der Mikrovaskulatur, in deren Folge es vor allem zur Plättchenaktivierung und konsekutiv zur Bildung von Mikrothromben in der Mikrozirkulation (vor allem in den Glomeruli der Niere) kommt. Der Krankheitsprozess mündet letztendlich in die Nekrose der Endothelzellen. Eine besondere Rolle im Krankheitsgeschehen nimmt das Komplementsystem ein (Jodele et al., 2015, Rosenthal et al., 2016).

MANIFESTATION

Die TA-TMA präsentiert sich mit Anämie und Thrombozytopenie. Das Auftreten von Fragmentozyten im peripheren Blut ist für TA-TMA typisch (Jodele et al., 2015). Die Niere ist am häufigsten betroffen, wobei es zu einer renalen Dysfunktion mit erniedrigter glomerulärer Filtrationsrate kommt. Die Laktadehydrogenase ist in der Regel erhöht (Jodele et al., 2015). Auch das vaskuläre Endothel der pulmonalen Alveolen kann betroffen sein und in weiterer Folge über eine pulmonalarterielle Hypertonie zur Rechtsherzinsuffizienz mit Todesfolge führen (Batts et al., 2007, Jodele et al., 2015). Eine Nierenbiopsie wird als verlässlichstes Diagnosezeichen angesehen, ist aber wegen des erhöhten Blutungsrisiko wenig praktikabel (Laskin et al., 2011) (Abb. 10).

DIAGNOSE

TA-TMA wurde in verschiedenen Guidelines definiert (Ho et al., 2005, Ruutu et al., 2007; Cho et al., 2010).

FINDINGS

- Die Inzidenz nach allogener HSCT liegt bei 10–35 %.
- TA-TMA kann zu Multiorganversagen führen und ist mit einer hohen Mortalität verbunden.
- TA-TMA wurde in mehreren Diagnosesystemen definiert.

9.3. VENO-OKKLUSIVE ERKRANKUNG (VOD)

FACTS

PATHOPHYSIOLOGIE

Die veno-okklusive Erkrankung VOD, auch als Sinusoidales Obstruktionssyndrom SOS bekannt, ist eine schwerwiegende Komplikation nach HSCT. Hierbei kommt es durch toxische Metabolite der Konditionierungsregime zu Schädigungen des sinusoidalen Endothels und der Hepatozyten in der hepatischen Zone 3 des hepatischen Azinus (Mohty et al., 2016). Die aktivierten Endothelzellen verändern hierbei ihre Morphologie, durch die entstandenen Lücken in den Gefäßwänden

Kategorie	Blood and Marrow Transplant Clinical Trials Network	International Working Group of the EBMT	Mögliche TMA definiert nach der Validierungs-Studie von Cho et al.
Schistozyten	≥2/High-Power Field im peripheren Blut	>4% im peripheren Blut	≥2/High-Power Field im peripheren Blut
LDH	Über den Basiswerten der Institution erhöht	Plötzliche oder anhaltende Erhöhung	Erhöht
Renale Funktion	Verdopplung des Serumkreatinin oder Abnahme der Kreatinin-Clearance um 50% vom Ausgangswert vor Transplantation		
Thrombozyten		Thrombozytopenie: <50 x 10^9/L oder eine Abnahme um ≥50%	Thrombozytopenie: <50 x 10^9/L oder eine Abnahme um ≥50%
Erythrozyten		Erniedrigtes Hämoglobin oder erhöhte Erythrozyten-Transfusionen	Erniedrigtes Hämoglobin
ZNS	Unerklärbare neurologische Dysfunktion		
Coombs-Test	Negativer Test, direk oder indirekt		
Haptoglobin		Erniedrigt	Erniedrigt
Andere			Keine Koagulopathie

Abb. 10 Diagnosekriterien für TA-TMA (Laskin et al., 2011)

wandern Blutzellen und andere Zellbestandteile in den Disse-Raum und lösen das endotheliale Lining ab (Mohty et al., 2016). Die venöse Strombahn verengt sich und der sinusoidale Fluss wird reduziert (Mohty et al., 2016). Die klinischen Zeichen und Symptome sind Gewichtszunahme, Flüssigkeitsretention mit Aszites, Hepatomegalie, Ikterus und in schweren Fällen Organversagen (Mohty et al., 2016) (Abb. 11).

INZIDENZ

VOD tritt in der Regel innerhalb von drei Wochen auf. Eine spätere VOD (>Tag 30) wird bei Erwachsenen selten beobachtet. (Corbacioglu et al., 2017). Die Inzidenz variiert mit der Intensität des Konditionierungsregimes, der Transplantationsart und den Risikofaktoren (Mohty et al., 2016). Uneinheitliche Diagnosekriterien tragen ebenfalls zur hohen Varianz der Indizentwerte innerhalb der Literatur bei (Mothy et al., 2016). Die Inzidenz der VOD liegt bei Erwachsenen nach allogener HSCT und myeloablativem Konditionierungsregime bei 10–15 %, nach autologer HSCT und allogener HSCT mit RIC-Regime unter 5 % (Mothy et al., 2016).

Bei den meisten Patienten kommt es innerhalb weniger Wochen zu einer spontanen Remission, allerdings führen schwere Fälle von VOD zu Multiorganversagen und sind mit einer hohen Mortalität von 80 % assoziiert (Mohty et al., 2016). Bei Kindern kommt es mit einem Anteil von 30–60 % besonders häufig zur Verschlechterung der VOD hin zum Multiorganversagen (Corbacioglu et al., 2017).

DIAGNOSE

In den neuen EBMT-Diagnosekriterien für Erwachsene wurde die klassische VOD-Diagnose nach Baltimore um eine Late-Onset-VOD nach Tag 21 erweitert, bei der entweder die klassischen VOD-Kriterien erfüllt sind, VOD histologisch nachgewiesen wird oder zwei der Baltimore-Kriterien sowie eine hämodynamische oder sonografische Evidenz vorliegt (Mohty et al., 2016). Zusätzlich wurden Schweregrade definiert, wobei die Dynamik der Krankheitsentwicklung sowie weitere physiologische Parameter berücksichtig wurden. Insbesondere die Risikofaktoren fließen in die Beurteilung des Schweregrads mit ein. Neben den EBMT-Klassifikationen wurden weitere Empfehlungen für verschiedenen Länder und Regionen veröffentlicht (Dignan et al., 2013; Jefri et al., 2016; Bajwa et al., 2017; Mahadeo et al., 2017; Ovchinsky et al., 2017; Bonifazi et al., 2021; Cairo et al., 2020). Eine neue Klassifikation der Diagnose und Schweregrade für Kinder und Jugendliche wurde 2018 von der EBMT publiziert (Corbacioglu et al., 2018).

PROTOKOLL ZUR FRÜHERKENNUNG DER VOD

Der Pflegedienst hat eine fundamentale Rolle im Assessment und Monitoring von frühen Zeichen und Symptomen (Botti et al., 2016). Ein Nurse Expert Panel der italienischen Nursing Group GITMO (Gruppo Italiano per il Trapianto di Midollo Osseo) entwickelte vor kurzem ein Protokoll zur frühen Identifizierung von VOD (Botti et al., 2016; Botti et al., 2020). Von der italienischen GITMO wurde eine Checkliste und ein Monitoring-Protokoll für verschiedene Post-HSCT-Risikogruppen entwickelt. Hier wurden spezielle Checklisten für Patienten mit Standardrisiko, erhöhtem Risiko und manifester Diagnose erstellt (Botti et al., 2016).

FINDINGS

- Die Inzidenz nach allogener HSCT und Konditionierung mit MAC bei Erwachsenen liegt bei 5–10 %, nach autologer und allogener HSCT mit RIC-Regimen unter 5 %.
- Schwere VOD-Fälle sind mit einer Mortalität von 80 % verbunden.
- Pädiatrische und erwachsene VOD unterscheiden sich. Bei 30 % der Kinder verläuft die VOD anikterisch.
- Die Diagnose und Schweregradeinteilung von VOD wurde in Empfehlungen der EBMT für Kinder (2018) und Erwachsene (2016) aktualisiert.

Riskikofaktoren für SOS/VOD

Transplant-assoziierte Faktoren
- Nichtverwandter Spender
- HLA-inkompatibler Spender
- Nicht T-Zell-depletierte Transplantation
- Myeloablatives Konditionierungsregime
- Orales oder hochdosisiertes Busulfan-basiertes Regime
- Zweittransplantation

Patienten- und Krankheitsabhängige Faktoren
- Höheres Alter
- Karnofsky-Score unter 90%
- Metabolisches Syndrom
- Frauen, die Norethisteron erhalten
- Fortgeschrittene Erkrankung (jenseits einer zweiten CR oder Rückfall/refraktär)
- Thalassämie
- Genetische Faktoren (GSTM1 Polymorphismen, C282Y-Allel, *MTHFR* 677CC/1289CC Haplotyp)

Leber-assoziiert
- Transaminasen >2,5 ULN
- Serum-Bilirubin > 1,5 ULN
- Zirrhose
- Aktive virale Hepatitis
- Abdominelle oder hepatische Bestrahlung
- Vorherige Anwendung von Gemtuzumab ozogamicin oder Inotuzumab
- Hepatotoxische Arzneimittel
- Eisenüberladung

Abkürzungen: SOS = sinosoidal obstruction syndrome; ULN = upper limit of normal; VOD = veno-occlusive disease

Neue EBMT-Kriterien für die Diagnose von SOS/VOD bei Erwachsenen

Klassische SOS/VOD In den ersten 21 Tagen nach HSCT	*Später Beginn von SOS/VOD* >21 Tage nach HSCT
Bilirubin ≥2mg/dL und zwei der folgenden Kriterien müssen vorhanden sein:	Klassische SOS/VOD jenseits von Tag 21
Schmerzhafte Hepatomegalie	ODER
Gewichtszunahme >5%	Histologisch nachgewiesene SOS/VOD
Aszites	ODER
	Zwei oder mehr der folgenden Kriterien müssen vorhanden sein:
	Bilirubin ≥2mg/dL (or 34µmol/L)
	Schmerzhafte Hepatomegalie
	Gewichtszunahme >5%
	Aszites
	UND hämodynamische oder/und Ultraschall-Evidenz von SOS/VOD

Abkürzungen: EBMT = European Society for Blood and Marrow Transplantation; SOS = sinusoidal obstruction syndrome; VOD = veno-occlusive disease. These symptoms/signs should not be attributable to other causes.

Abb. 11 Risikofaktoren und Diagnosekriterien für die SOS/VOD (Mohty et al., 2016)

10. GLOSSAR

AML	Akute myeloische Leukämie
APACHE	Acute Physiology And Chronic Health Evaluation
ARDS	Acute respiratoy distress syndrome
ALI	Acute lung injury
BAL	Bronchoalveoläre Lavage
BO	Bronchiolitis obliterans
BOOP	Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia
CMV	Cytomegalovirus
COP	Cryptogenic organizing pneumonia
CT	Computertomographie
DAH	Diffuse alveolar hemorrhage
DLBCL	Diffuse large B-cell lymphoma
EASIX	Endothelial Activation and Stress Index
EBV	Ebstein-Barr-Virus
EBMT	European Society for Blood and Marrow Transplantation
ECMO	Extracorporeal membrane oxygenation
EQ-5D	The EuroQOL five dimensions questionnaire
FEV1	Forced expiratory volume in 1 s
FVC	Force vital capacity
G-CSF	Granulocyte-colony stimulating factor
GITMO	Gruppo Italiano per il Trapianto di Midollo Osseo
GVHD	Graft-versus-host-disease
Grrr-OH	Groupe de recherche en réanimation respiratoire en Onco-Hématologie
HCT-CI	Hematopoietic Cell Transplant-Comorbidity Index
HHV6	Humanes Herpesvirus 6
HLA	Human leukocyte antigen
HRQoL	Health-related quality of life
HSCT	Hematopoietische Stammzelltransplantation
HSV	Herpes Simplex virus
ICU	Intensive Care Unit = Intensivstation
IPS	Idiopatic pneumonia syndrome
MAC	Myeloablative Konditionierung
NIH	National Institutes of Health
PAP	Pulmonary alveolar proteinosis
PCR	Polymerase chain recation
PCT	Procalcitonin
PERDS	Peri-engraftment respiratory distress syndrome
PRES	Posterior reversible encephalopathy syndrome
PVOD	Pulmonary veno-occlusive disease
RIC	Reduced intensity conditioning
RSV	Respiratory synctial virus
SAPS	Simplified acute physiology score
SF-36	Short Form (36) Health Survey
SIRS	Systemic inflammatory response syndrome
SOFA	Sepsis-related organ failure assessment
SOS	Sinusoidal obstruction syndrome
TA-TMA	Transplant-associated thrombotic microangiopathy
TLS	Tumor lysis syndrome
VOD	Veno-occlusive disease
VZV	Varicella Zoster virus

11. LITERATUR

Algrin C, Faguer S, Lemiale V, et al. Outcomes after intensive care unit admission of patients with newly diagnosed lymphoma. Leuk Lymphoma. 2015;56:1240–1245.

Afessa B, Tefferi A, Litzow MR, et al. Diffuse alveolar hemorrhage in hematopoietic stem cell transplant recipients. Am J Respir Crit Care Med. 2002;166:641–645.

Afessa B, Azoulay E. Critical care of the hematopoietic stem cell transplant recipient. Crit Care Clin. 2010;26:133–150.

Afessa B, Abdulai RM, Kremers WK, et al. Risk factors and outcome of pulmonary complications after autologous hematopoietic stem cell transplant. Chest. 2012;141:442–450.

Angus DC, van der Poll T. Severe sepsis and septic shock. N Engl J Med. 2013;369:840–851.

ARDS Definition Task Force, Ranieri VM, Rubenfeld GD, Thompson BT, et al. Acute respiratory distress syndrome: the Berlin Definition. JAMA. 2012;307:2526–2533.

Astashchanka A, Ryan J, Lin E, et al. Pulmonary Complications in Hematopoietic Stem Cell Transplant Recipients-A Clinician Primer. J Clin Med. 2021;22;10:3227.

Azoulay E, Soares M, Darmon M, et al. Intensive care of the cancer patient: recent achievements and remaining challenges. Ann Intensive Care. 2011;1:5.

Azoulay E, Mokart D, Pène F, et al. Outcomes of critically ill patients with hematologic malignancies: prospective multicenter data from France and Belgium–a groupe de recherché respiratoire en réanimation onco-hématologique study. J Clin Oncol. 2013;31:2810–2818.

Azoulay E, Lemiale V, Mokart D, et al. Acute respiratory distress syndrome in patients with malignancies. Intensive Care Med. 2014;40:1106–1114.

Azoulay E, Pène F, Darmon M, et al.; Groupe de Recherche Respiratoire en Réanimation Onco-Hématologique (Grrr-OH). Managing critically Ill hematology patients: Time to think differently. Blood Rev. 2015;29:359–367.

Azoulay É, Castro P, Maamar A, et al. Outcomes in patients treated with chimeric antigen receptor T-cell therapy who were admitted to intensive care (CARTTAS): an international, multicentre, observational cohort study. Lancet Haematol. 2021;8:e355-e364.

Aversa F, Prezioso L, Manfra I, et al. Immunity to Infections after Haploidentical Hematopoietic Stem Cell Transplantation. Mediterr J Hematol Infect Dis. 2016;8:e2016057.

Bajwa RPS, Mahadeo KM, Taragin BH, et al.; Consensus Report by Pediatric Acute Lung Injury and Sepsis Investigators and Pediatric Blood and Marrow Transplantation Consortium Joint Working Committees Supportive Care Guidelines for Management of Veno-Occlusive Disease in Children and Adolescents, Part 1: Focus on Investigations, Prophylaxis, and Specific Treatment. Biol Blood Marrow Transplant. 2017;23:1817–1825.

Balletto E, Mikulska M. Bacterial Infections in Hematopoietic Stem Cell Transplant Recipients. Mediterr J Hematol Infect Dis. 2015;7:e2015045.

Batts ED, Lazarzus HM. Diagnosis and treatment of transplantation-associated thrombotic microangiopathy: real progress or are we still waiting? Bone Marrow Transplant. 2007;40:709–719

Bayraktar UD, Nates JL. Intensive care outcomes in adult hematopoietic stem cell transplantation patients. World J Clin Oncol. 2016;7:98–105.

Bayraktar UD, Shpall EJ, Liu P, Ciurea SO, Rondon G, de Lima M, Cardenas-Turanzas M, Price KJ, Champlin RE, Nates JL. Hematopoietic cell transplantation-specific comorbidity index predicts inpatient mortality and survival in patients

who received allogeneic transplantation admitted to the intensive care unit. J Clin Oncol. 2013;31:4207–4214.
Benoit DD, Soares M, Azoulay E. Has survival increased in cancer patients admitted to the ICU? We are not sure. Intensive Care Med. 2014;40:1576–1579.
Benz R, Schanz U, Maggiorini M, Seebach JD, et al. Risk factors for ICU admission and ICU survival after allogeneic hematopoietic SCT. Bone Marrow Transplant. 2014;49:62–65.
Bird GT, Farquhar-Smith P, Wigmore T, et al. Outcomes and prognostic factors in patients with haematological malignancy admitted to a specialist cancer intensive care unit: a 5 yr study. Br J Anaesth. 2012;108:452–459.
Bonifazi F, Sica S, Angeletti A, et al. Veno-occlusive Disease in HSCT Patients: Consensus-based Recommendations for Risk Assessment, Diagnosis, and Management by the GITMO Group. Transplantation. 2021;105:686–694.
Botti S, Orlando L, Gargiulo G, Cecco VD, et al. Veno-occlusive disease nurse management: development of a dynamic monitoring tool by the GITMO nursing group. Ecancermedicalscience. 2016;10:661.
Botti S, Agreiter I, Orlando L, et al. Nursing role in the assessment and care of hepatic sinusoidal obstruction syndrome patients: a consensus paper by the „Gruppo Italiano Trapianto di Midollo Osseo“. Support Care Cancer. 2020;28(11):5125–5137.
Bouteloup M, Perinel S, Bourmaud A, et al.; pour le Groupe de Recherche en Réanimation Respiratoire du patient d'Onco-Hématologie (GRRR-OH). Outcomes in adult critically ill cancer patients with and without neutropenia: a systematic review and meta-analysis of the Groupe de Recherche en Réanimation Respiratoire du patient d'Onco-Hématologie (GRRR-OH). Oncotarget. 2017;8:1860–1870.
Boyacı N, Aygencel G, Turkoglu M, et a. The intensive care management process in patients with hematopoietic stem cell transplantation and factors affecting their prognosis. Hematology. 2014;19:338–345.
Brandl B, Clausen J. Risk factors and outcome of stem cell transplant recipients requiring intensive care support. memo (2019) 12(Suppl 1).
Bunte MC, Patnaik MM, Pritzker MR, et al. Pulmonary veno-occlusive disease following hematopoietic stem cell transplantation: a rare model of endothelial dysfunction. Bone Marrow Transplant. 2008;41:677–686.
Cahn JY, Klein JP, Lee SJ, et al. Société Française de Greffe de Moëlle et Thérapie Cellulaire; Dana Farber Cancer Institute; International Bone Marrow Transplant Registry. Prospective evaluation of 2 acute graft-versus-host (GVHD) grading systems: a joint Société Française de Greffe de Moëlle et Thérapie Cellulaire (SFGM-TC), Dana Farber Cancer Institute (DFCI), and International Bone Marrow Transplant Registry (IBMTR) prospective study. Blood. 2005;106:1495–500.
Cairo MS, Cooke KR, Lazarus HM, et al. Modified diagnostic criteria, grading classification and newly elucidated pathophysiology of hepatic SOS/VOD after haematopoietic cell transplantation. Br J Haematol. 2020;190(6):822–836.
Canet E, Lengline E, Zafrani L, Peraldi MN, Socie G, Azoulay E. Acute kidney injury in critically ill allo-HSCT recipients. Bone Marrow Transplant 2014;49:1121–1122.
Cawcutt KA, Peters SG. Severe sepsis and septic shock: clinical overview and update on management. Mayo Clin Proc. 2014;89:1572–1578.
Chang L, Frame D, Braun T, et al. Engraftment syndrome after allogeneic hematopoietic cell transplantation predicts poor outcomes. Biol Blood Marrow Transplant. 2014;20:1407–1417.
Chi AK, Soubani AO, White AC, Miller KB. An update on pulmonary complications of hematopoietic stem cell transplantation. Chest. 2013;144:1913–1922.
Chien JW, Duncan S, Williams KM, et al. Bronchiolitis obliterans syndrome after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation-an increasingly recognized manifestation of chronic graft-versus-host disease. Biol Blood Marrow Transplant. 2010;16:S106-114.
Chima RS, Abulebda K, Jodele S. Advances in critical care of the pediatric hematopoietic stem cell transplant patient. Pediatr Clin North Am. 2013;60:689–707.
Cho BS, Yahng SA, Lee SE, et al. Validation of recently proposed consensus criteria for thrombotic microangiopathy after allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation. Transplantation. 2010;90:918–926.
Cohen J, Drage S. How I manage haematology patients with septic shock. Br J Haematol. 2011;152:380–91.
Collaco JM, Gower WA, Mogayzel PJ Jr. Pulmonary dysfunction in pediatric hematopoietic stem cell transplant patients: overview, diagnostic considerations, and infectious complications. Pediatr Blood Cancer. 2007;49:117–126.
Contejean A, Lemiale V, Resche-Rigon M, Mokart D, et al. Increased mortality in hematological malignancy patients with acute respiratory failure from undetermined etiology: a Groupe de Recherche en Réanimation Respiratoire en Onco-Hématologique (Grrr-OH) study. Ann Intensive Care. 2016;6(1):102.
Cooke KR, Yanik G. Acute lung injury after allogeneic stem cell transplantation: is the lung a target of acute graft-versus-host disease? Bone Marrow Transplant. 2004;34:753–765.
Cornell RF, Hari P, Drobyski WR. Engraftment Syndrome after Autologous Stem Cell Transplantation: An Update Unifying the Definition and Management Approach. Biol Blood Marrow Transplant. 2015;21:2061–1068.
Corbacioglu S, Carreras E, Ansari Met al. Diagnosis and severity criteria for sinusoidal obstruction syndrome/veno-occlusive disease in pediatric patients: a new classification from the European society for blood and marrow transplantation. 2018;53:138–145.
Darmon M, Azoulay E, Alberti C, et al. Impact of neutropenia duration on short-term mortality in neutropenic critically ill cancer patients. Intensive Care Med. 2002;28:1775–780.
Darmon M, Bourmaud A, Georges Q, et al. Changes in critically ill cancer patients' short-term outcome over the last decades: results of systematic review with meta-analysis on individual data. Intensive Care Med. 2019;45:977–987.
Demoule A, Antonelli M, Schellongowski P, et al. Respiratory Mechanics and Outcomes in Immunocompromised Patients With ARDS: A Secondary Analysis of the EFRAIM Study. Chest. 2020;158(5):1947–1957.
Den Boer S, De Keizer NF, De Jonge E. Performance of prognostic models in critically ill cancer patients – a review. Crit Care. 2005;9(4): R458–R463.
Dignan FL, Wynn RF, Hadzic N, Karani J, et al.; Haemato-oncology Task Force of British Committee for Standards in Haematology; British Society for Blood and Marrow Transplantation. BCSH/BSBMT guideline: diagnosis and management of veno-occlusive disease (sinusoidal obstruction syndrome) following haematopoietic stem cell transplantation. Br J Haematol. 2013;163:444–457.
Dykewicz CA; National Center for Infectious Diseases, Centers for Disease Control and Prevention; Infectious Diseases Society of America; American Society for Blood and Marrow Transplantation. Guidelines for preventing opportunistic infections among hematopoietic stem cell transplant recipients: focus on community respiratory virus infections. Biol Blood Marrow Transplant. 2001;7 Suppl:19S–22S.

Elbahlawan L, Srinivasan A, Morrison RR. A Critical Care and Transplantation-Based Approach to Acute Respiratory Failure after Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Children. Biol Blood Marrow Transplant. 2016;22:617–626.

Escobar K, Rojas P, Ernst D, et al. Admission of hematopoietic cell transplantation patients to the intensive care unit at the Pontificia Universidad Católica de Chile Hospital. Biol Blood Marrow Transplant. 2015;21:176–179.

Ferguson ND, Fan E, Camporota L, et al. The Berlin definition of ARDS: an expanded rationale, justification, and supplementary material. Intensive Care Med. 2012;38:1573–1582.

Ferrara JL, Levine JE, Reddy P, et al. Graft-versus-host disease. Lancet. 2009;373:1550–1561.

Filipovich AH, Weisdorf D, Pavletic S, et al. National Institutes of Health consensus development project on criteria for clinical trials in chronic graft-versus-host disease: I. Diagnosis and staging working group report. Biol Blood Marrow Transplant. 2005;11:945–956.

Gale RP, Lazarus HM. Engraftment syndrome, the Emperor's new clothes and the artist formerly known as Prince. Bone Marrow Transplant. 2015;50:483–484.

Georges Q, Azoulay E, Mokart D, Soares M, Jeon K, Oeyen S, Rhee CK, Gruber P, Ostermann M, Hill QA, Depuydt P, Ferra C, Toffart AC, Schellongowski P, Müller A, Lemiale V, Tinquaut F, Bourmaud A, Darmon M. Influence of neutropenia on mortality of critically ill cancer patients: results of a meta-analysis on individual data. Crit Care. 2018;22:326.

Gilli K, Remberger M, Hjelmqvist H, et al. Sequential Organ Failure Assessment predicts the outcome of SCT recipients admitted to intensive care unit. Bone Marrow Transplant 2010;45:682–688.

Goker H, Haznedaroglu IC, Chao NJ. Acute graft-vs-host disease: pathobiology and management. Exp Hematol. 2001;29:259–277.

Gotts JE, Matthay MA. Sepsis: pathophysiology and clinical management. BMJ.2016 May 23;353:i1585.

Gratwohl A. The EBMT risk score. Bone Marrow Transplant. 2012;47:749–756.

Gruson D, Vargas F, Hilbert G, et al. Predictive factors of intensive care unit admission in patients with haematological malignancies and pneumonia. Intensive Care Med 2004;30:965–971.

Hackman RC, Madtes DK, Petersen FB, Clark JG. Pulmonary venoocclusive disease following bone marrow transplantation. Transplantation. 1989;47:989–992.

Hanzelka KM, Yeung SC, Chisholm G, et al. Implementation of modified early-goal directed therapy for sepsis in the emergency center of a comprehensive cancer center. Support Care Cancer. 2013;21:727–734.

Ho VT, Cutler C, Carter S, Martin P, et al. Blood and marrow transplant clinical trials network toxicity committee consensus summary: thrombotic microangiopathy after hematopoietic stem cell transplantation. Biol Blood Marrow Transplant. 2005;11:571–5.

Hung CY, Kao KC, Wang PN, et al. Invasive fungal infection among hematopoietic stem cell transplantation patients with mechanical ventilation in the intensive care unit. BMC Infect Dis. 2012;12:44.

Hubmann M, Fritsch S, Zoellner AK, et al. Occurrence, risk factors and outcome of adenovirus infection in adult recipients of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. J Clin Virol. 2016;82:33–40.

Al Jefri AH, Abujazar H, Al-Ahmari A, et al. Veno-occlusive disease/sinusoidal obstruction syndrome after haematopoietic stem cell transplantation: Middle East/North Africa regional consensus on prevention, diagnosis and management. Bone Marrow Transplant. 2017;52:588–591.

Jodele S, Laskin BL, Dandoy CE, et al. A new paradigm: Diagnosis and management of HSCT-associated thrombotic microangiopathy as multi-system endothelial injury. Blood Rev. 2015;29:191–204.

Jodele S, Dandoy CE, Myers KC, et al. New approaches in the diagnosis, pathophysiology, and treatment of pediatric hematopoietic stem cell transplantation-associated thrombotic microangiopathy. Transfus Apher Sci. 2016;54:181–190.

Karagiannis P, Sänger L, Alsdorf W, et al. Intensive Care Outcomes of Patients after High Dose Chemotherapy and Subsequent Autologous Stem Cell Transplantation: A Retrospective, Single Centre Analysis. Cancers (Basel). 2020;12(6):1678.

Kerhuel L, Amorim S, Azoulay E, et al. Clinical features of life-threatening complications following autologous stem cell transplantation in patients with lymphoma. Leuk Lymphoma. 2015;56:3090–5.

Kew AK, Couban S, Patrick W, et al. Outcome of hematopoietic stem cell transplant recipients admitted to the intensive care unit. Biol Blood Marrow Transplant. 2006;12:301–305.

Kiehl MG, Beutel G, Böll B, et al. Consensus statement for cancer patients requiring intensive care support. Ann Hematol. 2018;97:1271–1282.

Koreth J, Biernacki M, Aldridge J, et al. Syngeneic donor hematopoietic stem cell transplantation is associated with high rates of engraftment syndrome. Biol Blood Marrow Transplant. 2011;17:421–428.

Kostakou E, Rovina N, Kyriakopoulou M, et al. Critically ill cancer patient in intensive care unit: issues that arise. J Crit Care. 2014;29:817–822.

Kretzschmar M, Steinke K 'Steinbrich W. Diffuse alveoläre Hämorrhagie (DAH): Eine unterschätzte pulmonale Komplikation nach hämatopoetischer Stammzelltransplantation. Praxis 2005;94:1267–1269.

Kumar G, Ahmad S, Taneja A, et al.; Milwaukee Initiative in Critical Care Outcomes Research Group of Investigators.. Severe sepsis in hematopoietic stem cell transplant recipients*. Crit Care Med. 2015;43:411–421.

Laskin BL, Goebel J, Davies SM, et al. Small vessels, big trouble in the kidneys and beyond: hematopoietic stem cell transplantation-associated thrombotic microangiopathy. Blood. 2011;118:1452–1462

Legrand M, Max A, Peigne V, et al. Survival in neutropenic patients with severe sepsis or septic shock. Crit Care Med. 2012;40:43–49.

Lemiale V, Mokart D, Resche-Rigon M, et al. Effect of Noninvasive Ventilation vs Oxygen Therapy on Mortality Among Immunocompromised Patients With Acute Respiratory Failure: A Randomized Clinical Trial. JAMA. 2015 27;314(16):1711–9.

Lim DH, Lee J, Lee HG, et al. Pulmonary complications after hematopoietic stem cell transplantation. J Korean Med Sci. 2006;21:406–411.

Lim Z, Pagliuca A, Simpson S, et al. Outcomes of patients with haematological malignancies admitted to intensive care unit. A comparative review of allogeneic haematopoietic stem cell transplantation data. Br J Haematol. 2007;136:448–450.

Lindgaard SC, Nielsen J, Lindmark A, et al. Prognosis of Allogeneic Haematopoietic Stem Cell Recipients Admitted to the Intensive Care Unit: A Retrospective, Single-Centre Study. Acta Haematol. 2016;135:72–78.

Lucena CM, Torres A, Rovira M, et al. Pulmonary complications in hematopoietic SCT: a prospective study. Bone Marrow Transplant. 2014;49:1293–1299.

Luft T, Benner A, Jodele S, et al. EASIX in patients with acute graft-versus-host disease: a retrospective cohort analysis. Lancet Haematol. 2017;4:e414-e423.

Lyman GH, Kuderer NM, Djulbegovic B. Prophylactic granulocyte colony-stimulating factor in patients receiving dose-intensive cancer chemotherapy: a meta-analysis. Am J Med. 2002;112:406–411.

Mahadeo KM, McArthur J, Adams RH, et al. Consensus Report by the Pediatric Acute Lung Injury and Sepsis Investigators and Pediatric Blood and Marrow Transplant Consortium Joint Working Committees on Supportive Care Guidelines for Management of Veno-Occlusive Disease in Children and Adolescents: Part 2-Focus on Ascites, Fluid and Electrolytes, Renal, and Transfusion Issues. Biol Blood Marrow Transplant. 2017;23:2023–2033.

Maiolino A, Biasoli I, Lima J, et al. Engraftment syndrome following autologous hematopoietic stem cell transplantation: definition of diagnostic criteria. Bone Marrow Transplant. 2003;31:393–397.

Mandel J, Mark EJ, Hales CA. Pulmonary veno-occlusive disease. Am J Respir Crit Care Med 2000;162:1964–1973.

Marty FM, Ljungman P, Chemaly RF, et al. Letermovir Prophylaxis for Cytomegalovirus in Hematopoietic-Cell Transplantation. N Engl J Med. 2017;377:2433–2444.

Massion PB, Dive AM, Doyen C, et al. Prognosis of hematologic malignancies does not predict intensive care unit mortality. Crit Care Med 2002;30:2260–2270.

Meert AP, Wittnebel S, Holbrechts S, et al. Critically ill cancer patients consensus conference group. Critically ill cancer patient's resuscitation: a Belgian/French societies' consensus conference. Intensive Care Med. 2021;47(10):1063–1077.

Mohty M, Malard F, Abecassis M, et al. Revised diagnosis and severity criteria for sinusoidal obstruction syndrome/veno-occlusive disease in adult patients: a new classification from the European Society for Blood and Marrow Transplantation. Bone Marrow Transplant. 2016;51:906–912.

Mokart D, Lambert J, Schnell D, et al. Delayed intensive care unit admission is associated with increased mortality in patients with cancer with acute respiratory failure. Leuk Lymphoma. 2013;54:1724–1729.

Mokart D, Pastores SM, Darmon M. Has survival increased in cancer patients admitted to the ICU? Yes. Intensive Care Med. 2014;40:1570–1572.

Mokart D, Darmon M, Schellongowski P, Pickkers P, et al. Acute respiratory failure in immunocompromised patients: outcome and clinical features according to neutropenia status. Ann Intensive Care. 2020;10:146.

Montani D, O'Callaghan DS, Savale L, et al. Pulmonary veno-occlusive disease: recent progress and current challenges. Respir Med. 2010;104 Suppl 1:S23-32.

Montani D, Lau EM, Dorfmüller P, et al. Pulmonary veno-occlusive disease. Eur Respir J. 2016;47:1518–1534.

Montani D, Lau E, Descatha A, Humbert M. Pulmonary veno-occlusive disease as an occupational lung disease. Lancet Respir Med. 2017;5:e19.

Morales IJ, Anderson PM, Tazelaar HD, Wylam ME. Pulmonary cytolytic thrombi: unusual complication of hematopoietic stem cell trans- plantation. J Pediatr Hematol Oncol 2003;25:89–92.

Munshi L, Darmon M, Soares M, et al. Acute Respiratory Failure Outcomes in Patients with Hematologic Malignancies and Hematopoietic Cell Transplant: A Secondary Analysis of the EFRAIM Study. Transplant Cell Ther. 2021;27:78.e1–78.e6.

Naeem N, Reed MD, Creger RJ, et al. Transfer of the hematopoietic stem cell transplant patient to the intensive care unit: does it really matter? Bone Marrow Transplant. 2006;37:119–133.

Nassereddine S, Rafei H, Elbahesh E, Tabbara I. Acute Graft Versus Host Disease: A Comprehensive Review. Anticancer Res. 2017;37:1547–1555.

Neumann F, Lobitz O, Fenk R, et al. The sepsis-related Organ Failure Assessment (SOFA) score is predictive for survival of patients admitted to the intensive care unit following allogeneic blood stem cell transplantation. Ann Hematol. 2008;87:299–304.

Oeyen SG, Benoit DD, Annemans L, et al. Long-term outcomes and quality of life in critically ill patients with hematological or solid malignancies: a single center study. Intensive Care Med. 2013;39:889–898.

Ovchinsky N, Frazier W, Auletta JJ, et al. Consensus Report by the Pediatric Acute Lung Injury and Sepsis Investigators and Pediatric Blood and Marrow Transplantation Consortium Joint Working Committees on Supportive Care Guidelines for Management of Veno-Occlusive Disease in Children and Adolescents, Part 3: Focus on Cardiorespiratory Dysfunction, Infections, Liver Dysfunction, and Delirium. Biol Blood Marrow Transplant. 2018;24:207–218.

Orvain C, Beloncle F, Hamel JFr, etal. Different Impact of the Number of Organ Failures and Graft-Versus-Host Disease on the Outcome of Allogeneic Stem Cell Transplantation Recipients Requiring Intensive Care. Transplantation. 2017;101:437–444.

Panoskaltsis-Mortari A, Griese M, Madtes DK, et al.; American Thoracic Society Committee on Idiopathic Pneumonia Syndrome. An official American Thoracic Society research statement: noninfectious lung injury after hematopoietic stem cell transplantation: idiopathic pneumonia syndrome. Am J Respir Crit Care Med. 2011;183:1262–79.

Parimon T, Au DH, Martin PJ, et al. A risk score for mortality after allogeneic hematopoietic cell transplantation. Ann Intern Med. 2006;144:407–414.

Pène F, Aubron C, Azoulay E, et al. Outcome of critically ill allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation recipients: a reappraisal of indications for organ failure supports. J Clin Oncol. 2006;24:643–649.

Puxty K, McLoone P, Quasim T, Quasim T, Sloan B, Kinsella J, Morrison DS. Risk of critical illness among patients with solid cancers: a population-based observational study. JAMA Oncol 2015;1:1078–1085.

Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock 2016. Intensive Care Med. 2017;43:304–377.

Rosenthal J. Hematopoietic cell transplantation-associated thrombotic microangiopathy: a review of pathophysiology, diagnosis, and treatment. J Blood Med. 2016;7:181–186.

Ruutu T, Barosi G, Benjamin RJ, et al.; European Group for Blood and Marrow Transplantation; European LeukemiaNet. Diagnostic criteria for hematopoietic stem cell transplant-associated microangiopathy: results of a consensus process by an International Working Group. Haematologica. 2007;92:95–100.

Saillard C, Blaise D, Mokart D. Critically ill allogeneic hematopoietic stem cell transplantation patients in the intensive care unit: reappraisal of actual prognosis. Bone Marrow Transplant. 2016;51:1050–1061.

Sakr Y, Vincent JL, Ruokonen E, et al. Sepsis and organ system failure are major determinants of post-intensive care unit mortality. J Crit Care. 2008;23:475–483.

Scales DC, Thiruchelvam D, Kiss A, et al. Intensive care outcomes in bone marrow transplant recipients: a population-based cohort analysis. Crit Care. 2008;12:R77.

Schellongowski P, Benesch M, Lang T, et al. Intensive Care Med. 2004;30(3):430–6.
Schellongowski P, Staudinger T, Kundi M, et al. Prognostic factors for intensive care unit admission, intensive care outcome, and post-intensive care survival in patients with de novo acute myeloid leukemia: a single center experience. Haematologica. 2011;96:231–237.
Schellongowski P, Sperr WR, Wohlfarth P, et al. Critically ill patients with cancer: chances and limitations of intensive care medicine-a narrative review. ESMO Open. 2016;1:e000018.
Schellongowski P, Kiehl M, Kochanek M, et al.; Intensive Care in Hematologic-Oncologic Patients (iCHOP).. Intensive care for cancer patients: An interdisciplinary challenge for cancer specialists and intensive care physicians. Memo. 2016;9:39–44.
Shimabukuro-Vornhagen A, Böll B, Kochanek M, et al. Critical care of patients with cancer. CA Cancer J Clin. 2016;66(6):496–517.
Schnell D, Legoff J, Mariotte E, et al. Molecular detection of respiratory viruses in immunocopromised ICU patients: incidence and meaning. Respir Med. 2012;106:1184–1191.
Schnell D, Lemiale V, Azoulay É. Non-invasive mechanical ventilation in hematology patients: let's agree on several things first. Crit Care. 2012;16:175.
Schnell D, Azoulay E, Benoit D, et al. Management of neutropenic patients in the intensive care unit (NEWBORNS EXCLUDED) recommendations from an expert panel from the French Intensive Care Society (SRLF) with the French Group for Pediatric Intensive Care Emergencies (GFRUP), the French Society of Anesthesia and Intensive Care (SFAR), the French Society of Hematology (SFH), the French Society for Hospital Hygiene (SF2H), and the French Infectious Diseases Society (SPILF). Ann Intensive Care. 2016;6:90.
Schreiber J, Knolle J, Kachel R, et al. Differenzialdiagnostik der diffusen alveolären Hämorrhagie. Pneumologie. 2006;60:347–354.
Sedláček P, Petterson T, Robin M, Sivaprakasam P, et al. Incidence of Adenovirus Infection in Hematopoietic Stem Cell Transplantation Recipients: Findings from the AdVance Study. Biol Blood Marrow Transplant. 2019;25:810–818.
Seo S, Renaud C, Kuypers JM, et al. Idiopathic pneumonia syndrome after hematopoietic cell transplantation: evidence of occult infectious etiologies. Blood. 2015;125:3789–3797.
Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). JAMA. 2016;315:801–810.
Soares M, Fontes F, Dantas J, et al. Performance of six severity-of-illness scores in cancer patients requiring admission to the intensive care unit: a prospective observational study. Crit Care. 2004;8(4):R194–R203.
Solh M, Arat M, Cao Q, Majhail NS, Weisdorf D. Late-onset noninfectious pulmonary complications in adult allogeneic hematopoietic cell transplant recipients. Transplantation. 2011;91:798–803.
Song JU, Suh GY, Park HY, et al. Early intervention on the outcomes in critically ill cancer patients admitted to intensive care units. Intensive Care Med. 2012;38:1505–1513.
Sorror ML, Maris MB, Storb R, et al. Hematopoietic cell transplantation (HCT)-specific comorbidity index: a new tool for risk assessment before allogeneic HCT. Blood. 2005;106:2912–2919.
Soubani AO, Kseibi E, Bander JJ, et al. Outcome and prognostic factors of hematopoietic stem cell transplantation recipients admitted to a medical ICU. Chest. 2004;126:1604–1611.
Soubani AO, Pandya CM. The spectrum of noninfectious pulmonary complications following hematopoietic stem cell transplantationHematol Oncol Stem Cel Ther. 2010;3:143–157.
Souza-Dantas VC, Salluh JI, Soares M. Impact of neutropenia on the outcomes of critically ill patients with cancer: a matched case-control study. Ann Oncol. 2011;22:2094–2100.
Spitzer TR. Engraftment syndrome following hematopoietic stem cell transplantation. Bone Marrow Transplant. 2001;27:893–898.
Spitzer TR. Engraftment syndrome: double-edged sword of hematopoietic cell transplants. Bone Marrow Transplant. 2015;50:469–475.
Strouse C, Zhang Y, Zhang MJ, et al. Risk Score for the Development of Veno-Occlusive Disease after Allogeneic Hematopoietic Cell Transplant. Biol Blood Marrow Transplant. 2018;24:2072–2080.
Sundar KM, Carveth HJ, Gosselin MV, Beatty PG, Colby TV, Hoidal JR. Granulomatous pneumo- nitis following bone marrow transplantation. Bone Marrow Transplant. 2001;28:627–630.
Taccone FS, Artigas AA, Sprung CL, Moreno R, Sakr Y, Vincent JL. Characteristics and outcomes of cancer patients in European ICUs. Crit Care 2009;13:R15.
Taeb AM, Hooper MH, Marik PE. Sepsis: Current Definition, Pathophysiology, Diagnosis, and Management. Nutr Clin Pract. 2017;32:296–308.
Tomblyn M, Chiller T, Einsele H, et al.; Center for International Blood and Marrow Research.; National Marrow Donor program.; European Blood and MarrowTransplant Group.; American Society of Blood and Marrow Transplantation.; Canadian Blood and Marrow Transplant Group.; Infectious Diseases Society of America.; Society for Healthcare Epidemiology of America.; Association of Medical Microbiology and Infectious Disease Canada.; Centers for Disease Control and Prevention. Guidelines for preventing infectious complications among hematopoietic cell transplantation recipients: a global perspective. Biol Blood Marrow Transplant. 2009;15:1143–1238.
Tomonari A, Shirafuji N, Iseki T, et al. Acquired pulmonary alveolar proteinosis after umbilical cord blood transplantation for acute myeloid leu- kemia. Am J Hematol. 2002;70:154–157.
Townsend WM, Holroyd A, Pearce R, Mackinnon S, et al. Improved intensive care unit survival for critically ill allogeneic haematopoietic stem cell transplant recipients following reduced intensity conditioning. Br J Haematol. 2013;161:578–586.
Trinkaus MA, Lapinsky SE, Crump M, et al. Predictors of mortality in patients undergoing autologous hematopoietic cell transplantation admitted to the intensive care unit. Bone Marrow Transplant. 2009;43:411–415.
Turki AT, Lamm W, Schmitt C, et al. Platelet number and graft function predict intensive care survival in allogeneic stem cell transplantation patients. Ann Hematol. 2019;98:491–500.
Unseld S, Schuepbach RA, Maggiorini M. ICU, hospital and one year mortality of patients suffering from solid or haematological malignancies. Swiss Med Wkly. 2013;143:w13741.
Van Vliet M, van den Boogaard M, Donnelly JP, et al. Long-term health related quality of life following intensive care during treatment for haematological malignancies. PLoS One. 2014;9:e87779.
Van Vliet M, van der Burgt MP, van der Velden WJ, et al. Trends in the outcomes of Dutch haematological patients receiving intensive care support. Neth J Med. 2014;72:107–112.
Van Vliet M, Verburg IW, van den Boogaard M, et al. Trends in admission prevalence, illness severity and survival of

haematological patients treated in Dutch intensive care units. Intensive Care Med. 2014;40:1275–84.
Wigmore TJ, Farquhar-Smith P, Lawson A. Intensive care for the cancer patient – unique clinical and ethical challenges and outcome prediction in the critically ill cancer patient. Best Pract Res Clin Anaesthesiol. 2013;27:527–543.
Williams KM, Chien JW, Gladwin MT, et al. Bronchiolitis obliterans after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. JAMA. 2009;302:306–314.
Wohlfarth P, Staudinger T, Sperr WR, et al.; Arbeitsgruppe für hämato-onkologische Intensivmedizin der Österreichischen Gesellschaft für Internistische und Allgemeine Intensivmedizin und Notfallmedizin (ÖGIAIN). Prognostic factors, long-term survival, and outcome of cancer patients receiving chemotherapy in the intensive care unit. Ann Hematol. 2014;93:1629–1636.
Wohlfarth P, Carlström A, Staudinger T, et al.; Arbeitsgruppe für hämato-onkologische Intensivmedizin der Österreichischen Gesellschaft für Internistische und Allgemeine Intensivmedizin und Notfallmedizin (ÖGIAIN). Incidence of intensive care unit admission, outcome and post intensive care survival in patients with diffuse large B-cell lymphoma. Leuk Lymphoma. 2016;57:1831–1838.
Wohlfarth P, Beutel G, Lebiedz P, et al. Characteristics and Outcome of Patients After Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation Treated With Extracorporeal Membrane Oxygenation for Acute Respiratory Distress Syndrome. Crit Care Med. 2017;45:e500-e507.
Wohlfarth P, Turki AT, Steinmann J, et al. Microbiologic Diagnostic Workup of Acute Respiratory Failure with Pulmonary Infiltrates after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation: Findings in the Era of Molecular- and Biomarker-Based Assays. Biol Blood Marrow Transplant. 2018;24:1707–1714.
Yadav H, Nolan ME, Bohman JK, et al. Epidemiology of Acute Respiratory Distress Syndrome Following Hematopoietic Stem Cell Transplantation. Crit Care Med. 2016;44:1082–1090.
Yanik G, Kitko C. Management of noninfectious lung injury following hematopoietic cell transplantation. Curr Opin Oncol. 2013;25:187–194.

Publisher's Note Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

▸ For latest news from international oncology congresses see: http://www.springermedizin.at/memo-inoncology