

Spätfolgen nach allogener Stammzelltransplantation

Textaufbereitung zum Vortrag „Spätfolgen nach allogener Stammzelltransplantation“ auf dem DLH-Kongress am 9./10. Juli 2016 in Leipzig. Referent: Dr. Vladan Vucinic, Universitätsklinikum Leipzig.

[Erläuterungen zu Fachbegriffen und Abkürzungen siehe Textende]

Das Ziel ist die Heilung

Die allogene Stammzelltransplantation stellt für viele Patienten mit einer Blutsystemerkrankung die einzige kurative Therapieoption dar. In den letzten Jahrzehnten haben sich die Behandlungsmöglichkeiten und damit verbunden das Überleben sowie die Lebensqualität deutlich verbessert. So existieren mittlerweile zahlreiche supportive Medikamente, welche beispielsweise das Auftreten von Infektionen verhindern.

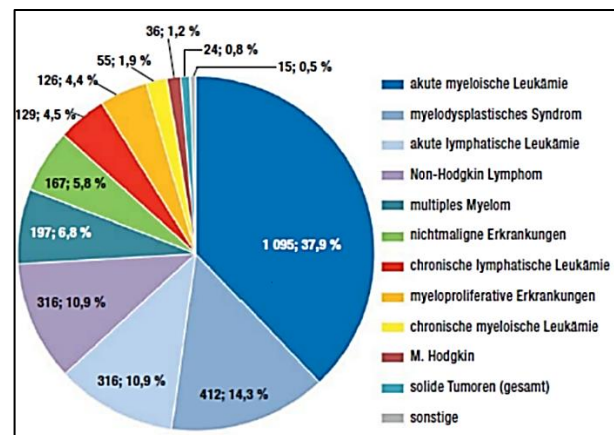
Nach der Transplantation müssen die Patienten über wichtige Präventionsmaßnahmen wie Impfungen, Krebsfrüherkennung und spezielle Nachsorgeprogramme informiert werden. Eine Anbindung an Spezialambulanzen der Transplantationskliniken ist insbesondere für Patienten mit Komplikationen von großer Bedeutung.

Wenngleich der primäre Fokus einer Stammzelltransplantation auf der Heilung der Grunderkrankung des Patienten liegt, darf die Lebensqualität im weiteren Verlauf nicht außer Acht gelassen werden. Spätfolgen können den Patienten noch lange Zeit nach erfolgter Transplantation belasten. Daher kann es für Betroffene hilfreich sein, den Austausch mit anderen transplantierten Patienten in Foren oder Selbsthilfegruppen zu suchen.

Transplantationszahlen

Die Anzahl allogener Transplantationen steigt. Bis zum Jahr 2013 wurden weltweit insgesamt etwas mehr als 400.000 allogene Stammzelltransplantationen durchgeführt.

Erkrankungen, die im Jahr 2013 in Deutschland Anlass für eine allogene Stammzelltransplantation waren [Quelle: Jahresbericht des Deutschen Registers für Stammzelltransplantation (DRST), 2013]



Immunschwäche und Infektionen

Nach allogener Stammzelltransplantation sind die Patienten immungeschwächt, was dazu führt, dass sie anfälliger für unterschiedliche Infektionen sind. Die Immundefizienz wird zum einen durch die Grunderkrankung selbst, zum anderen durch immunsuppressive Medikamente verursacht. Hinzu kommt, dass viele Patienten im Rahmen der Konditionierung vor der Stammzelltransplantation eine immunsuppressive Bestrahlung erhalten. Durch die vorbereitende Behandlung, welche aus Chemo- und gegebenenfalls Strahlentherapie besteht, wird das körpereigene Immunsystem heruntergefahren und die Patienten verlieren ihr „Immungedächtnis“. Das bedeutet, dass die

Spenderzellen zunächst wieder neu lernen müssen, Viren, Bakterien und Parasiten zu bekämpfen. Die Patienten können erst geimpft werden, wenn die immunsuppressiven Medikamente abgesetzt werden können. Hierbei ist zu beachten, dass Lebendimpfstoffe in den ersten 24 Monaten nach der Transplantation oder bei Vorliegen einer chronischen GvHD nicht zum Einsatz kommen dürfen. Mitunter besteht auch die Möglichkeit, die verbliebene Restimmunität gegenüber bestimmten Erregern zu testen.

Im ersten Jahr nach der Transplantation sollte außerdem untersucht werden, ob die Produktion von Antikörpern (Immunglobulinen) ausreichend vorhanden ist. Liegen diese Werte zu niedrig, sollten zusätzlich Immunglobuline verabreicht werden, sodass das Immunsystem gestärkt wird.

Chronische GvHD

Als häufigste Spätfolge einer allogenen Stammzelltransplantation wird die chronische Graft-versus-Host-Disease [Transplantat-gegen-Wirt-Erkrankung; abgekürzt: GvHD] angesehen. Hierbei richten sich die Spenderzellen gegen das Gewebe des Empfängers. Ältere Patienten besitzen ein höheres Risiko, eine chronische GvHD zu entwickeln. Eine GvHD wird häufiger bei Patienten beobachtet, die Stammzellen aus dem peripheren Blut erhielten, als bei solchen, die Stammzellen aus dem Knochenmark bekamen. Des Weiteren ist das Risiko für eine chronische GvHD erhöht, wenn die Gewebemerkmale des Patienten und des Stammzellspenders nicht vollständig übereinstimmen und bereits eine akute GvHD aufgetreten ist. Grundsätzlich erfolgt die Behandlung der GvHD mit immunsuppressiven Medikamenten, wie zum Beispiel Cortison, Cyclosporin oder Tacrolimus.

Haut

Patienten mit einer chronischen GvHD klagen nicht selten über trockene Haut und Schleimhäute. Ebenso kann die Haut verhärtet sein. Bei milder Ausprägung der Symptome muss in der Regel nicht behandelt werden. Sollten die Veränderungen stärker ausgeprägt sein, stehen neben der medikamentösen Immunsuppression pflegende Salben oder eine UVA1-Lichttherapie zur Verfügung.

Einen weiteren therapeutischen Ansatz stellt die extrakorporale Photopherese dar. Hierbei handelt es sich um ein Verfahren, bei welchem Blut außerhalb des Körpers in einem Gerät mit UV-Strahlen bestrahlt wird. Auf diese Art und

Weise wird das Immunsystem „gedämpft“, und die Spenderzellen gehen weniger aggressiv gegen die Haut vor.

Augen

Im Rahmen der chronischen GvHD kommt es gelegentlich dazu, dass zu wenig Tränenflüssigkeit gebildet wird, was sich in brennenden oder roten Augen äußern kann. Es sollte unbedingt eine Vorstellung beim Augenarzt erfolgen. Zur Linderung der Symptome werden anfeuchtende Augentropfen verschrieben.

Einige Patienten berichten davon, dass es bei der Verschreibung dieser Tropfen durch die behandelnden Ärzte (Hausarzt, Augenarzt, Onkologe, etc.) zu Problemen kommt. Eine Rezeptierung in der Transplantations-Ambulanz ist aber in der Regel möglich. [Bei Problemen können sich Betroffene an die DLH-Geschäftsstelle wenden.]

Lunge

Die chronische GvHD kann in sich in Form einer Bronchiolitis obliterans im Bereich der Lunge äußern, was zu Luftnot bei den Patienten führt. Unter immunsuppressiven Medikamenten können sich die Veränderungen zurückbilden. Ferner sollen außerdem Atem- und Bewegungstraining zur Anwendung kommen.

Hormonbildende Drüsen

Die hormonbildenden Drüsen, wie beispielsweise die Schilddrüse oder die Hirnanhangsdrüse (Hypophyse), können sowohl durch die GvHD als auch die Konditionierung geschädigt werden.

Viele Patienten erhalten zur Immunsuppression Cortison. Die Nebennieren, die ebenfalls zu den hormonbildenden Drüsen zählen, bilden dann im Laufe der Zeit weniger körpereigenes Cortison, was zu erhöhter Stressempfindlichkeit führt.

In den meisten Fällen besteht nach einer allogenen Stammzelltransplantation eine Infertilität. Diesbezüglich ist eine rechtzeitige Aufklärung der Patienten obligat. Junge Patientinnen kommen vorzeitig in die Wechseljahre. Mit der Bestrahlung oder kurz danach hört nicht selten die Regelblutung auf. Fehlende Hormone können ersetzt werden. So besteht bei einer Schilddrüsenunterfunktion die Möglichkeit, Schilddrüsenhormone zu geben. Bei jungen Frauen, die vorzeitig in die Wechseljahre kommen, können Östrogene zum Einsatz kom-

men, um die Folgen, wie beispielsweise Osteoporose, abzumildern. Hydrocortison wird bei einer Funktionsstörung der Hirnanhangdrüse verabreicht.

Leber

Im Rahmen der vorangegangenen Chemotherapien, der Stammzelltransplantation und im weiteren Verlauf erhalten viele Patienten etliche Bluttransfusionen. Wenn die roten Blutkörperchen zugrunde gehen, wird Eisen frei, das sich in der Leber und anderen Organen ablagert. Von einer Eisenüberladung spricht man, wenn es zur Schädigung von Organen kommt. Als Therapieoptionen werden sowohl Aderlässe als auch Medikamente, wie zum Beispiel Deferasirox, das die Eisenausscheidung fördert, eingesetzt.

Virale Infektionen, die ein Patient vor der Transplantation erlitten hat, können reaktiviert werden, wenn der Spender keine aktive oder passive Immunität dagegen aufweist. Sofern Patienten z.B. mit Hepatitis B oder C infiziert sind und der Spender keine Immunität gegen diese Virusinfektionen hat, bedeutet dies, dass nach der Transplantation, zum Teil sogar noch Jahre oder Jahrzehnte später, darauf geachtet werden muss, ob es zu einer Reaktivierung dieser Infektionen kommt, um entsprechende Maßnahmen einzuleiten.

Herz und Kreislauf

Insbesondere Lymphom-Patienten, aber auch Patienten mit akuten Leukämien, haben in der Vorbehandlung bereits Medikamente erhalten, die herzscheidend sind. Eine bestimmte Dosis dieser Medikamente sollte nicht überschritten werden. Daher wird empfohlen, dass sich diese Patienten in der Nachsorge nach allogener Stammzelltransplantation regelmäßig bei einem Kardiologen vorstellen.

Nieren

Viele Medikamente haben Nebenwirkungen, die die Niere betreffen. Hierdurch können bleibende Nierenschäden entstehen. Deshalb sollten regelmäßig die Nierenwerte überprüft sowie ggf. Ultraschalluntersuchungen der Niere durchgeführt werden.

Polyneuropathie

Viele Patienten entwickeln eine Polyneuropathie. Hierbei handelt es sich um eine Nervenschädigung, die mit Symptomen wie z.B. Taubheit, Kribbeln und Schmerzen einhergehen

kann. Die Symptomatik lässt sich mit verschiedenen Therapieansätzen medikamentöser, aber auch nicht-medikamentöser Art positiv beeinflussen [nähere Informationen hierzu finden sich im DLH-INFO-Blatt „Polyneuropathien“, das in der DLH-Geschäftsstelle erhältlich ist bzw. auf www.leukaemie-hilfe.de heruntergeladen werden kann].

Muskel- und Skelettsystem

Bei Patienten, die allogener stammzelltransplantiert wurden, kommt es infolge der Behandlung zu einer Abnahme der Knochendichte und der Muskelmasse. Dementsprechend ist es wichtig, Patienten darauf aufmerksam zu machen, dass Sport und regelmäßige Bewegung eine große Rolle im Sinne der Erhaltung eines gesunden Muskel- und Skelettsystems einnehmen. Einem Knochen-schwund [Osteoporose] kann außerdem mit Kalzium und Vitamin D vorgebeugt werden. Die Knochendichte sollte bei Verdacht auf Osteoporose ein Jahr nach der Transplantation gemessen werden und danach jährlich, falls der vorangegangene Befund auffällig war. [Sollte es Probleme mit der Kostenübernahme der Knochendichtemessung geben, können sich Betroffene an die DLH-Geschäftsstelle wenden.]

Psychosoziale Aspekte

Viele Patienten weisen Konzentrationsstörungen auf, andere wiederum haben Angststörungen und Depressionen. Diese Probleme sollten rechtzeitig psychologisch aufgefangen werden.

Auch sexuelle Funktionsstörungen, wie z.B. verminderte Libido, Erektions- und Ejakulationsstörungen bei Männern oder Scheidentrockenheit bei Frauen, sind nicht selten. Sowohl Patienten als auch behandelnde Ärzte sollten den Mut haben, offen über Probleme in diesem Bereich zu sprechen. Nur dann ist Abhilfe möglich. Beispielsweise stehen Hormonbehandlungen zur Verfügung.

Zweittumoren

Die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten einer zweiten Tumorerkrankung ist bei Patienten nach allogener Stammzelltransplantation etwas erhöht. Patienten sollten daher Krebsfrüherkennungsuntersuchungen, wie zum Beispiel das Hautkrebs-Screening, wahrnehmen. Frauen sollten ihre Brüste regelmäßig abtasten und Männer ihre Hoden. Auch in der Mund-

höhle können Tumoren auftreten. Daher sollte regelmäßig die Mundhöhle auf auffällige Veränderungen überprüft werden.

Referentenkontakt

Dr. Vladan Vucinic, Universitätsklinikum Leipzig, Abteilung für Hämatologie und internistische Onkologie, Johannisallee 32, 04103 Leipzig, E-Mail: vladan.vucinic@medizin.uni-leipzig.de

Erläuterungen zu Fachbegriffen und Abkürzungen

Allogene Stammzelltransplantation:

Stammzelltransplantation von einem verwandten oder unverwandten Spender

Infertilität:

Unfruchtbarkeit

Konditionierung:

Vorbereitende Behandlung mit Chemotherapie und ggf. Bestrahlung unmittelbar vor der Stammzelltransplantation

Kurativ:

Der Begriff „kurativ“ bezeichnet therapeutische Maßnahmen, die auf die Heilung einer Erkrankung ausgerichtet sind.

Tabelle zur Nachsorge nach allogener Stammzelltransplantation siehe S. 5/6

Nachsorge nach allogener Stammzelltransplantation (allo SZT); X = immer angezeigt, O = angezeigt bei vorangegangenen auffälligen Befunden [Quelle: Deutsches Ärzteblatt, Jg.112, Heft 4, Januar 2015]

	0,5 Jahre	1 Jahr	10 Jahre	jährlich	Bemerkungen
Immunsystem - Erhebung Impfstatus - Impfungen - Kontrolle der Serumimmunglobuline	X X X	X X X	X X O	O O	- Lebendimpfstoffe sind in den ersten 24 Monaten nach allo SZT sowie bei chronischer GvHD nicht angezeigt - Bei Immunglobulinmangel und häufigen Infekten evtl. Immunglobulingabe
Augen - Augenärztliche Untersuchung	O	X	X	O	- Screening auf Sicca-Symptomatik (trockene Augen), insbesondere bei chronischer GvHD, sowie Katarakt (grauer Star)
Mund - Zahnärztliche Untersuchung	O	X	X	X	- Screening auf Zweittumoren - Vorbeugung und Behandlung von Karies - Intensive Mundhygienemaßnahmen bei chronischer GvHD - Bei Kindern: Zahnentwicklungsstatus
Haut	O	X	X	X	- Screening auf Zweittumoren
Hormonbildende Drüsen Untersuchung auf: - Schilddrüsenerkrankung - Unterfunktion der Nebennieren - Unterfunktion der Keimdrüsen - Funktionsstörung der Hirnanhangdrüse mit Folge einer Wachstumsverzögerung (bei Kindern) - Funktionsstörung der Bauchspeicheldrüse mit Folge eines Diabetes mellitus	X X X X X	X X X X X	X X X X X	X O O X O	- Jährliche Ultraschalluntersuchung der Schilddrüse bei erhöhtem Krebsrisiko nach Bestrahlung - Hormongabe in Abhängigkeit von den Hormonwerten, dem Alter und weiteren Risikofaktoren - Diätetische Maßnahmen, Gewichtsreduktion und frühzeitige Behandlung von erhöhten Blutzuckerwerten
Leber Bestimmung von: - Transaminasen (GOT/GPT bzw. AST/ALT) - Serumferritin - Marker für Hepatitis B und C	X O	X X O	X X X	X O	- Leberfunktion im ersten Jahr alle 3 Monate überprüfen - Evtl. zusätzlich Leberrisen-MRT - Evtl. Ultraschall der Leber bei Verdacht auf Fettleber - Behandlung der Eisenüberladung mit Aderlässen oder Medikamenten

	0,5 Jahre	1 Jahr	10 Jahre	jährlich	Bemerkungen
Herz-Kreislauf <ul style="list-style-type: none"> - Blutdruckmessung - Bestimmung der Blutfettwerte - Erhebung von Risikofaktoren für Herz-Kreislaufkrankungen - Herzultraschall, EKG - Bestimmung des N-terminalen Propeptid BNP 	X X X O O	X X X X X	X X X O X	X X X O O	<ul style="list-style-type: none"> - Frühzeitige Behandlung von Bluthochdruck - Diätetische Beratung, Gewichtskontrolle und frühzeitige Behandlung von erhöhten Blutfettwerten - Regelmäßiger Ausdauer-sport
Lunge <ul style="list-style-type: none"> - Lungenfunktionsuntersuchung (LuFu) - Röntgenuntersuchung des Brustkorbs - Erhebung des Raucherstatus 	X O X	X O X	X X X	X O X	<ul style="list-style-type: none"> - LuFu in den ersten 24 Monaten nach allo SZT ab Tag 100 alle 3 Monate und nach jedem Atemwegsinfekt, danach bei Patienten mit chronischer GvHD halbjährliche LuFu sowie bei Verschlechterung Rehabilitationsmaßnahmen
Magen-Darm-Trakt <ul style="list-style-type: none"> - Darmspiegelung - Ultraschall des Bauchraums 		O	X X	O	<ul style="list-style-type: none"> - Krebsfrüherkennung entsprechend der altersgemäßen Richtlinien oder bei klinischen Beschwerden - Bei Ganzkörperbestrahlung Darmspiegelung spätestens nach 10 Jahren
Harntrakt, Geschlechtsorgane <ul style="list-style-type: none"> - Bestimmung der Nierenwerte - Urinuntersuchung (inkl. Eiweiß) - Gynäkologische bzw. urologische Vorsorge 	X X O	X X X	X X X	X X X	<ul style="list-style-type: none"> - Bei neuauftretener Eiweißausscheidung oder Kreatininanstieg Nierenbiopsie erwägen - Screening auf Zweittumoren sowie ggf. Mitbeteiligung durch chronische GvHD
Nervensystem <ul style="list-style-type: none"> - Erhebung von Symptomen 	X	X	X	X	<ul style="list-style-type: none"> - Bei Symptomen neurologische Mitbeurteilung und bildgebende Diagnostik
Skelettsystem <ul style="list-style-type: none"> - Knochendichtemessung 		X		O	<ul style="list-style-type: none"> - Physiotherapie und Ausdauertraining - Osteoporosevorbeugung mit Kalzium und Vitamin D - Ggf. Bisphosphonate
Psychosozialer Bereich Erhebung von: <ul style="list-style-type: none"> - Lebensqualität - Symptome, die auf Angst und Depression hinweisen - Belastungsfaktoren - Störungen der Sexualfunktion 	X X X X	X X X X	X X X X	X X X X	<ul style="list-style-type: none"> - Psychoonkologische und psychiatrische Mitbetreuung von gefährdeten oder symptomatischen Patienten